



Rita Levi Montalcini (Turín, 1909) inició sus investigaciones sobre el sistema nervioso en un laboratorio instalado en su casa. Tras trasladarse a Estados Unidos, a mitad del siglo XX descubrió el Factor de Crecimiento Nervioso (FCN), hallazgo que abrió la puerta al conocimiento de las sustancias que estimulan y promueven el crecimiento de las células nerviosas. En 1986 recibió el Premio Nobel de Medicina por este descubrimiento.

15

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

NEURULACIÓN

Inducción Neural

Formación del Tubo Neural y de la Cresta Neural

RESUMEN

FORMACIÓN DE LAS DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

Desarrollo del Tubo Neural: Formación de las Divisiones del SNC

Desarrollo de la Cresta Neural: Formación del SNP

RESUMEN

FASES DEL DESARROLLO

Proliferación Celular

Migración Celular

Mecanismos de Migración

Diferenciación Neuronal y Formación de las Vías de Conexión

El Cono de Crecimiento

Factores que Guían los Axones hacia sus Destinos

Establecimiento de Conexiones y Muerte Neuronal

RESUMEN

BIBLIOGRAFÍA

En los capítulos anteriores se ha presentado una panorámica general de las principales estructuras del Sistema Nervioso (SN) y de las vías que las interconectan, y se ha ido relacionando someramente este entramado con las funciones que desempeña. Hasta ahora, pues, se ha visto la organización de un SN ya funcional. Este capítulo, sin embargo, se acerca a algunas de las cuestiones fundamentales respecto a cómo se forma el SN. Esto puede ayudar a comprender cómo se establece su organización madura, y se verá que si ésta es compleja, el proceso mediante el que se configura no lo es menos. El capítulo comienza explicando que el SN, al igual que la piel, se desarrolla, por uno de los procesos biológicos más complejos, a partir del ectodermo, que es una de las tres capas embrionarias que forman el embrión al inicio de la gestación. Desde el primer momento, por tanto, intenta dar respuesta a preguntas apasionantes respecto a su desarrollo. ¿Qué proceso se lleva a cabo para que desde una capa germinativa unas células lleguen a formar parte del SN y otras de la piel? ¿Qué procesos del desarrollo establecen la separación entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), y a la vez, las interacciones que se establecen entre ellos para formar un SN unitario? ¿Cómo va adquiriendo su forma el SN? En los capítulos anteriores se ha visto que el SNC está formado por dos tipos básicos de células, neuronas y células gliales, ¿cuándo se establece esta diferenciación? Además, se ha explicado que estas células se agrupan formando numerosas estructuras y se ha incidido en que la capacidad funcional del SNC reside en la conectividad que se establece entre las mismas, ¿cómo se agrupan las células y cómo descubren con qué otras contactar?

Durante la formación del SN, las células toman sus decisiones respecto a éstos y otros muchos interrogantes que se podrían plantear, en un proceso que se lleva a cabo en diversas fases durante las que el SN es una estructura extremadamente dinámica, con una gran capacidad de cambio. Cada una de las fases del proceso requiere una gran precisión y de su correcta ejecución depende la organización y el funcionamiento posterior del SN.

El periodo de formación del SN comienza muy pronto en la vida embrionaria como una expresión más del programa genético que dirige la formación del organismo. Durante el periodo prenatal nacen la mayoría de células nerviosas, se instalan en sus lugares de destino y se forman las distintas estructuras. Las neuronas comienzan su periodo de maduración, forman sus axones y comienza la formación de sus arborizaciones dendríticas. En este periodo se establecen las vías de axones que conectan las distintas estructuras, las neuronas establecen sus primeros contactos y comienza la actividad neural. Al nacer, el SN ha adquirido una organización general *grosso modo*, que se irá puliendo durante la infancia en interacción con el ambiente hasta adquirir su configuración precisa.

El capítulo se centra en la formación de esa organización inicial. Comienza desde el principio, esto es, desde el momento en el que algunas células del ectodermo quedan determinadas para formar tejido nervioso. Después presenta algunos acontecimientos claves en la morfogénesis (adquisición de la forma) del SN y finaliza exponiendo las fases que sigue este proceso.

■ NEURULACIÓN

El desarrollo del SN comienza cuando se inicia la **neurulación** del embrión. El proceso de neurulación se produce en un periodo muy concreto del desarrollo del organismo y engloba dos acontecimientos. El primero de ellos es la inducción neural, que consiste en que una parte del tejido del embrión queda determinada como tejido del que se originará el SN. El segundo acontecimiento es la formación del tubo neural y de la cresta neural, dos estructuras a partir de las cuales se desarrollará el SN.

¹ Esta misma pregunta puede suscitarse respecto a las otras capas (mesodermo y endodermo) de las que surgen el resto de las células del organismo.

■ Inducción Neural

En nuestra especie, al principio de la 3.^a semana embrionaria (recuerde el Cuadro: Gametogénesis y primeras fases del desarrollo embrionario, Capítulo 5), el embrión es un disco formado por dos capas: epiblasto e hipoblasto. Al inicio de esta semana (Fig. 15.1A) se produce un proceso de reorganización celular, denominado **gastrulación**, que conlleva una gran movilización y reordenación de las células embrionarias y, como consecuencia, el embrión pasa a ser un disco formado por tres capas: endodermo, mesodermo y ectodermo (Fig. 15.1B). De estas tres capas embrionarias se desarrollarán todas las estructuras del organismo (Cuadro 15.1).

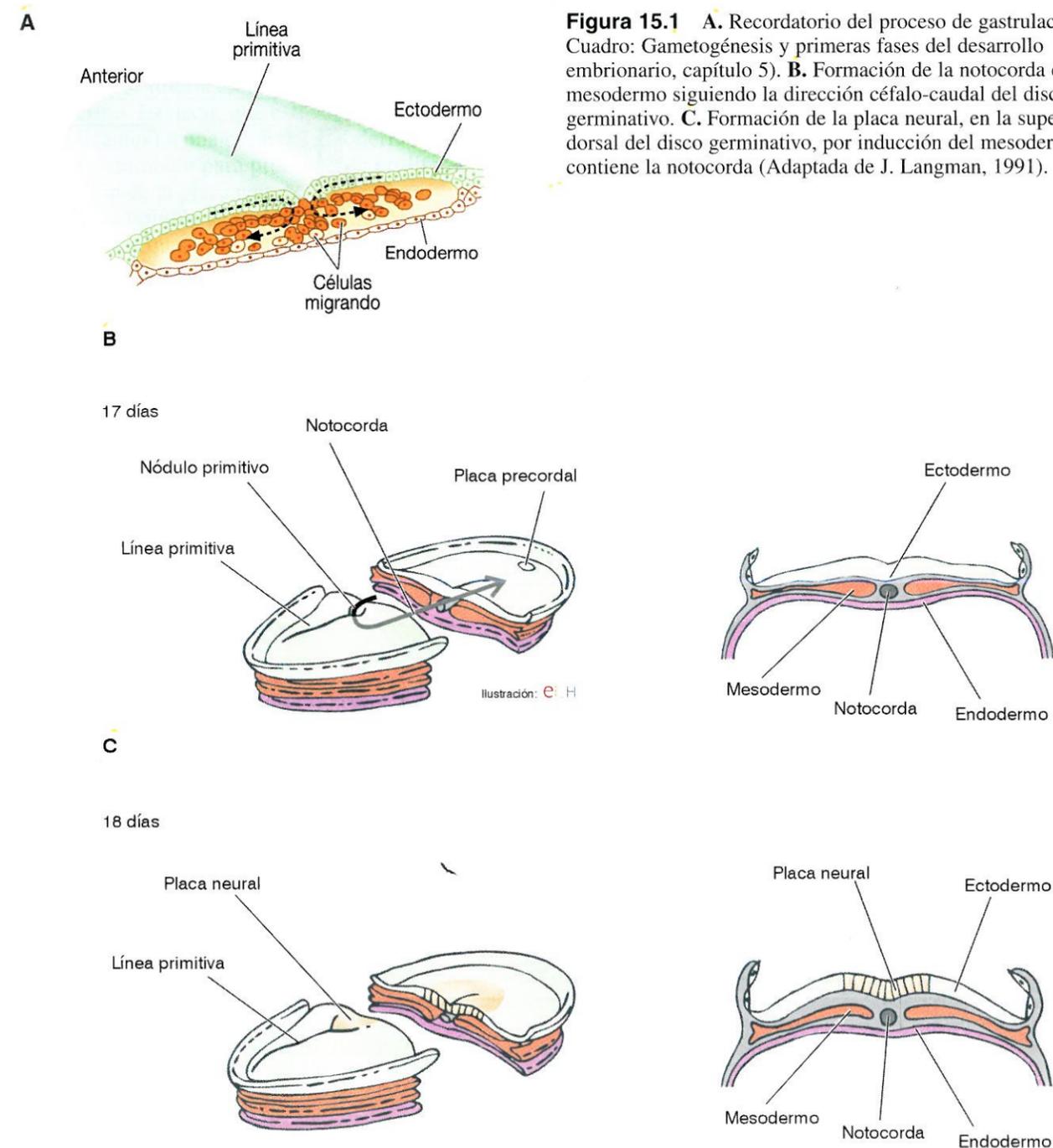


Figura 15.1 A. Recordatorio del proceso de gastrulación (ver Cuadro: Gametogénesis y primeras fases del desarrollo embrionario, capítulo 5). B. Formación de la notocorda en el mesodermo siguiendo la dirección céfalo-caudal del disco germinativo. C. Formación de la placa neural, en la superficie dorsal del disco germinativo, por inducción del mesodermo que contiene la notocorda (Adaptada de J. Langman, 1991).

CUADRO 15.1. ORIGEN DE LOS DISTINTOS TEJIDOS DEL ORGANISMO

En un embrión humano de tres semanas están formadas ya las tres capas embrionarias —endodermo, mesodermo y ectodermo— que en el curso del desarrollo originarán los distintos tejidos del organismo (Figura A). El **endodermo** es la capa más interna del disco embrionario y de sus células se originan el sistema digestivo (y los órganos próximos, como el hígado y el páncreas) y el respiratorio. De esta capa derivan también algunas glándulas (el timo, las amígdalas, el tiroides y el paratiroides). El **mesodermo** es la capa intermedia. Al inicio de la gastrulación, en el mesodermo se forma la **notocorda**, una estructura precursora de la columna vertebral (esqueleto axial), que define el eje central del

embrión. Posteriormente, de esta capa embrionaria intermedia derivan los tejidos cartilaginoso, óseo y muscular, la dermis de la piel, el corazón y los vasos y células sanguíneas, los riñones y el sistema reproductor. Además, el mesodermo es de gran importancia para inducir el desarrollo posterior de las otras capas embrionarias. En este sentido, es fundamental para el desarrollo del ectodermo (ver Cuadro 15.2). El **ectodermo** es la capa más externa del disco embrionario y de él derivan la epidermis de la piel (y las estructuras anejas, como pelo, glándulas sudoríparas, etc.) y el SN (también lo hacen otras estructuras como la hipófisis, la cavidad bucal y el tejido epitelial de los órganos sensoriales).

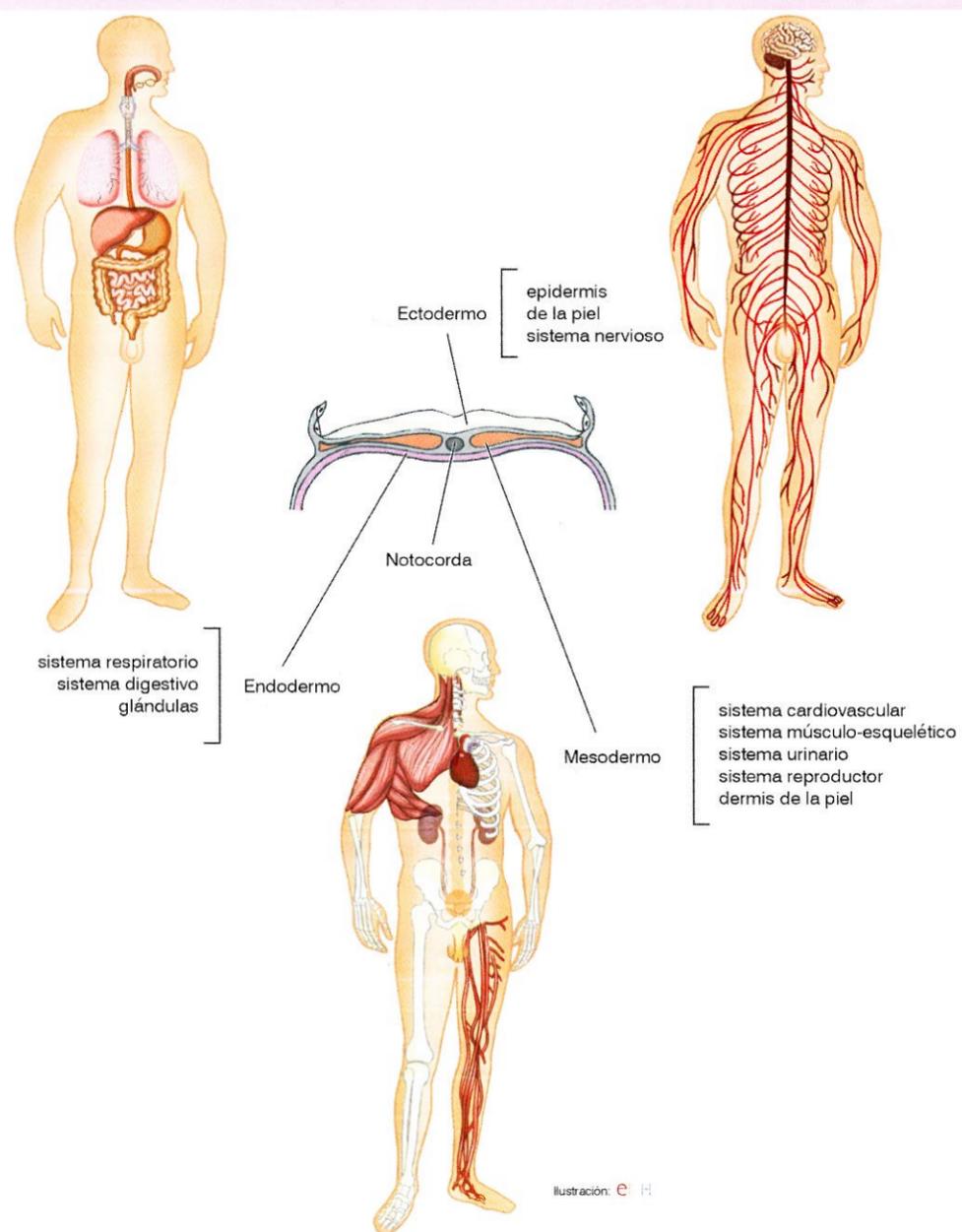


Figura A

La **inducción neural** es el proceso por el que una parte del ectodermo del embrión queda determinada como **neuroectodermo**, es decir, como tejido del que se originará el SN. El neuroectodermo forma una **placa neural** en la superficie dorsal media del disco germinativo (Fig. 15.1C) y a partir de su formación, la placa neural es la precursora del SN. Sus células han quedado determinadas para desarrollarse como células nerviosas y formarán tejido nervioso incluso aunque se trasplanten a otra zona del embrión. Este proceso se produce en el periodo temprano de la gastrulación, aproximadamente en el día 18 embrionario (18E).

En ese periodo se produce mucha interacción entre las diferentes capas embrionarias. De este modo, el mesodermo por interacción con el endodermo da lugar a una prolongación denominada **notocorda**. La notocorda es la precursora del esqueleto axial y define el eje céfalo-caudal del embrión (Fig. 15.1B). La opinión científica más generalizada es que la inducción neural se produce por interacción entre el mesodermo que contiene la notocorda y el ectodermo. Es decir, que este mesodermo envía **señales inductoras** (factores neuralizantes) a una parte del ectodermo para diferenciarle como neuroectodermo, y también para promover la proliferación² de sus células e inducir la formación de la placa neural.

Esta opinión se forjó a partir de investigaciones, ya clásicas en embriología, en las que se realizaron trasplantes entre distintas zonas del embrión, como las realizadas a comienzos del siglo XX (Cuadro 15.2). La naturaleza de estas señales inductoras se ha empezado a conocer hace pocos años, pero se sabe que son moléculas que regulan la expresión génica. No obstante, tanto el origen mesodérmico de las señales responsables de la inducción neural, como su acción inductora, están siendo sometidos actualmente a revisión, como se indica también en el Cuadro 15.2. Además de las señales que aportan el carácter neural a la placa neuroectodérmica, actúan otras señales que producen su regionalización y las distintas regiones de la placa neural quedan determinadas también en ese periodo para formar las diversas regiones del SN.

CUADRO 15.2 INDUCCIÓN NEURAL: ¿SEÑALES INDUCTORAS O INHIBIDORAS?

Los primeros experimentos que demostraron que la determinación del neuroectodermo está inducida por el mesodermo embrionario subyacente, que se forma durante la gastrulación, se realizaron en el laboratorio de H. Spemann en Alemania a comienzos del siglo XX. En 1924, H. Spemann y H. Mangold publicaron los resultados de un experimento que aparece representado en la Fig. A. Tomaron un trozo de tejido precursor del mesodermo junto al labio dorsal del blastóporo de una gástrula de anfibio y lo trasplantaron a un embrión receptor en el mismo estado de desarrollo. Con la invaginación que ocurre durante la gastrulación, el mesodermo trasplantado se situó bajo el ectodermo que en condiciones normales se hubiera desarrollado como tejido epitelial del tronco. Sin embargo, esto no fue así, y el

ectodermo que había estado en interacción con el mesodermo trasplantado desarrolló un tejido nervioso secundario. Spemann denominó **organizador** al labio dorsal del blastóporo y al mesodermo adyacente, que contiene la notocorda. Propuso que en el desarrollo normal el mesodermo induce y organiza el SN en el ectodermo dorsal mediante señales inductoras, y que en ausencia de estas señales, el ectodermo se desarrolla como tejido epidérmico (piel).

A partir de entonces, numerosos experimentos en embriología han llegado a las mismas conclusiones, e incluso se han identificado señales inductoras, moléculas que regulan la expresión génica, en embriones de anfibio. Sin embargo, a partir de 1989, diversas líneas de investigación han publicado datos que contradicen estas conclusiones. En ellas se indica

² El nacimiento de las células por mitosis sucesivas de células germinales embrionarias.

que la inducción neural en vertebrados puede ocurrir en ausencia de señales inductoras procedentes del mesodermo, y han dado las primeras claves que sugieren que dentro del ectodermo podrían existir señales inhibitorias que impedirían la

neurulación de parte del ectodermo, y que estas señales intrínsecas podrían ser las responsables de que esta parte se convierta en tejido epidérmico, mientras que el resto del ectodermo se desarrollaría intrínsecamente como neuroectodermo.

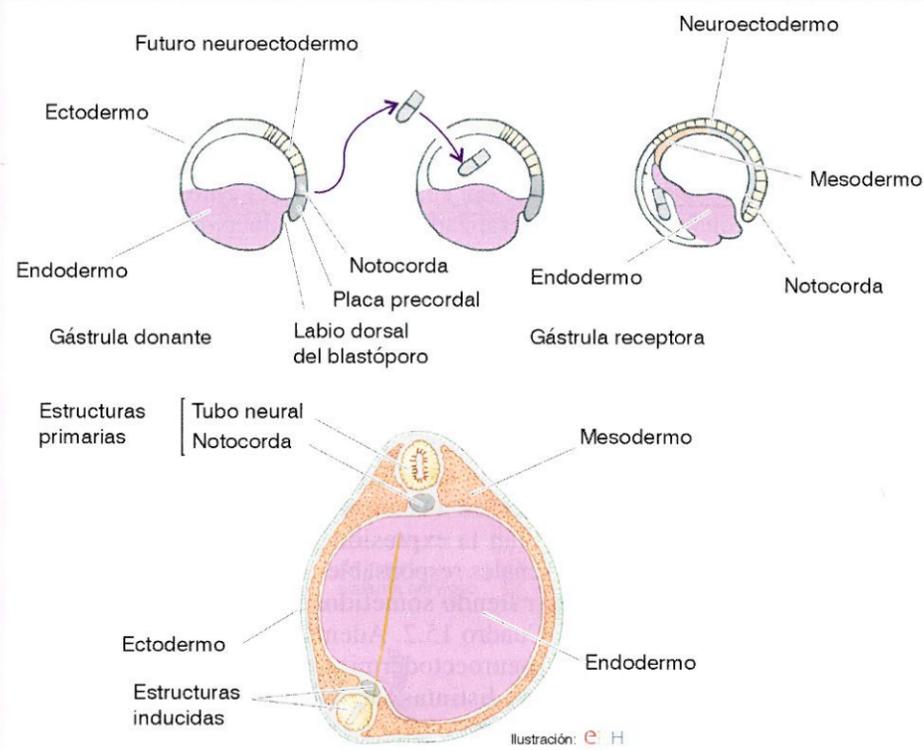


Figura A Trasplante de tejido embrionario en el período de gastrulación. Experimentos de H. Spemann y H. Mangold en la década de 1920 (Adaptada de S. Schacher, 1985).

■ **Formación del Tubo Neural y de la Cresta Neural**

El segundo paso de la neurulación es formar a partir de la placa neural dos estructuras neurales separadas: el tubo neural y la cresta neural. Como se muestra en la Figura 15.2A, al comienzo de la neurulación, la placa neural se pliega sobre sí misma y aparece en la línea media un **surco neural** flanqueado por dos pliegues. En poco tiempo, estos **pliegues neurales** se fusionan en la zona medial de la placa y van cerrando el surco formando un **tubo neural** hueco. Alrededor del día 23E sólo quedan abiertos los extremos. Estas aberturas transitorias del tubo neural se denominan **neuroporos rostral y caudal** y, en condiciones normales, al final de la 4.^a semana desaparecen ya que el tubo neural se ha fusionado completamente. Si el cierre de los neuroporos no se realiza correctamente se producen una gran variedad de malformaciones congénitas. Cuando el fallo ocurre en el cierre del neuroporo caudal se producen malformaciones en la médula espinal. Estas malformaciones, que se agrupan bajo el término de **espina bífida (bífida/partido)**, afectan también a estructuras adyacentes (meninges, vértebras, musculatura y piel) y su gravedad aumenta cuanto mayor es la región del tubo neural que queda sin fusionar. Si el fallo se produce en el neuroporo rostral se producen malformaciones en el encéfalo y en el cráneo, que queda escindido.

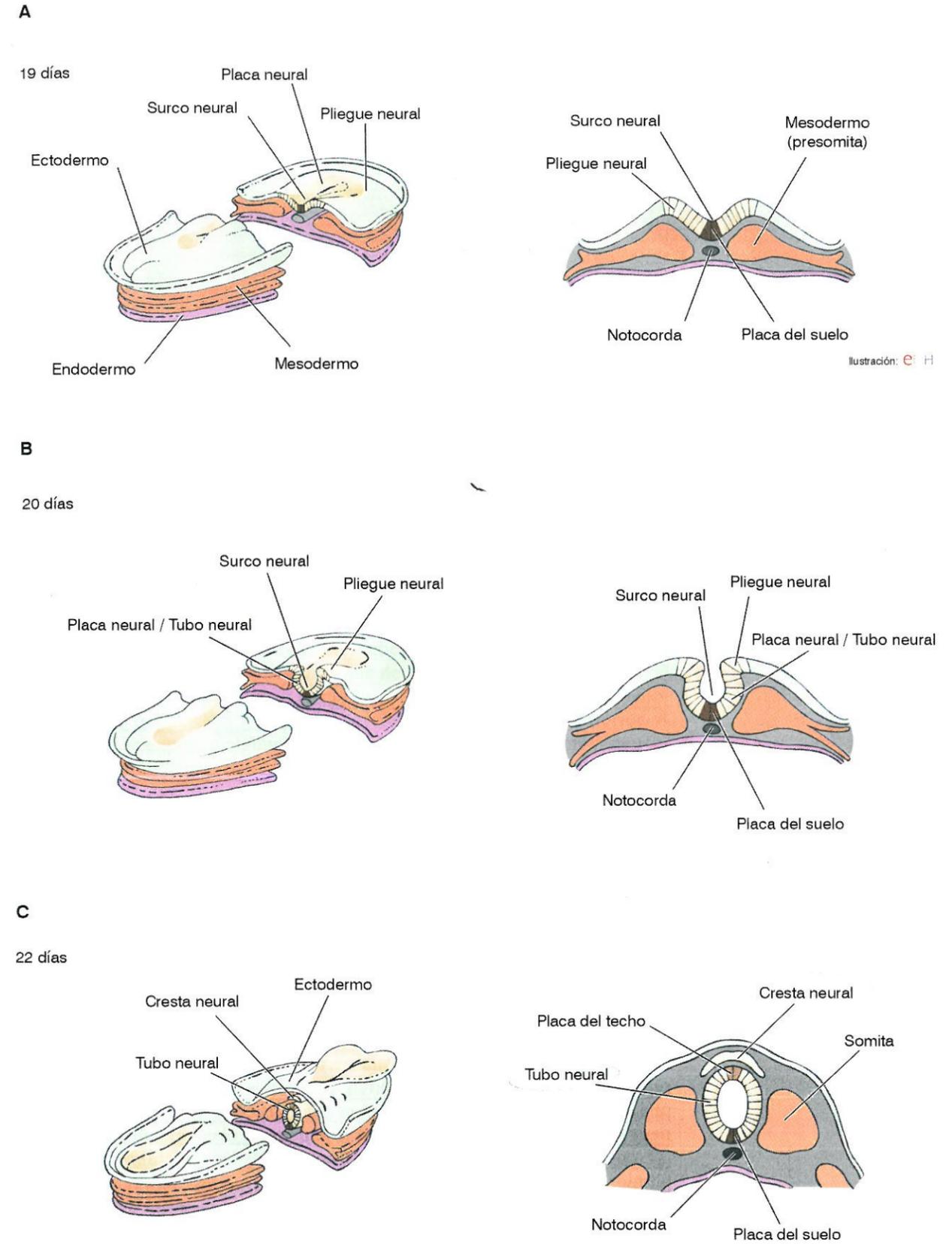


Figura 15.2 Continúa en la página siguiente.

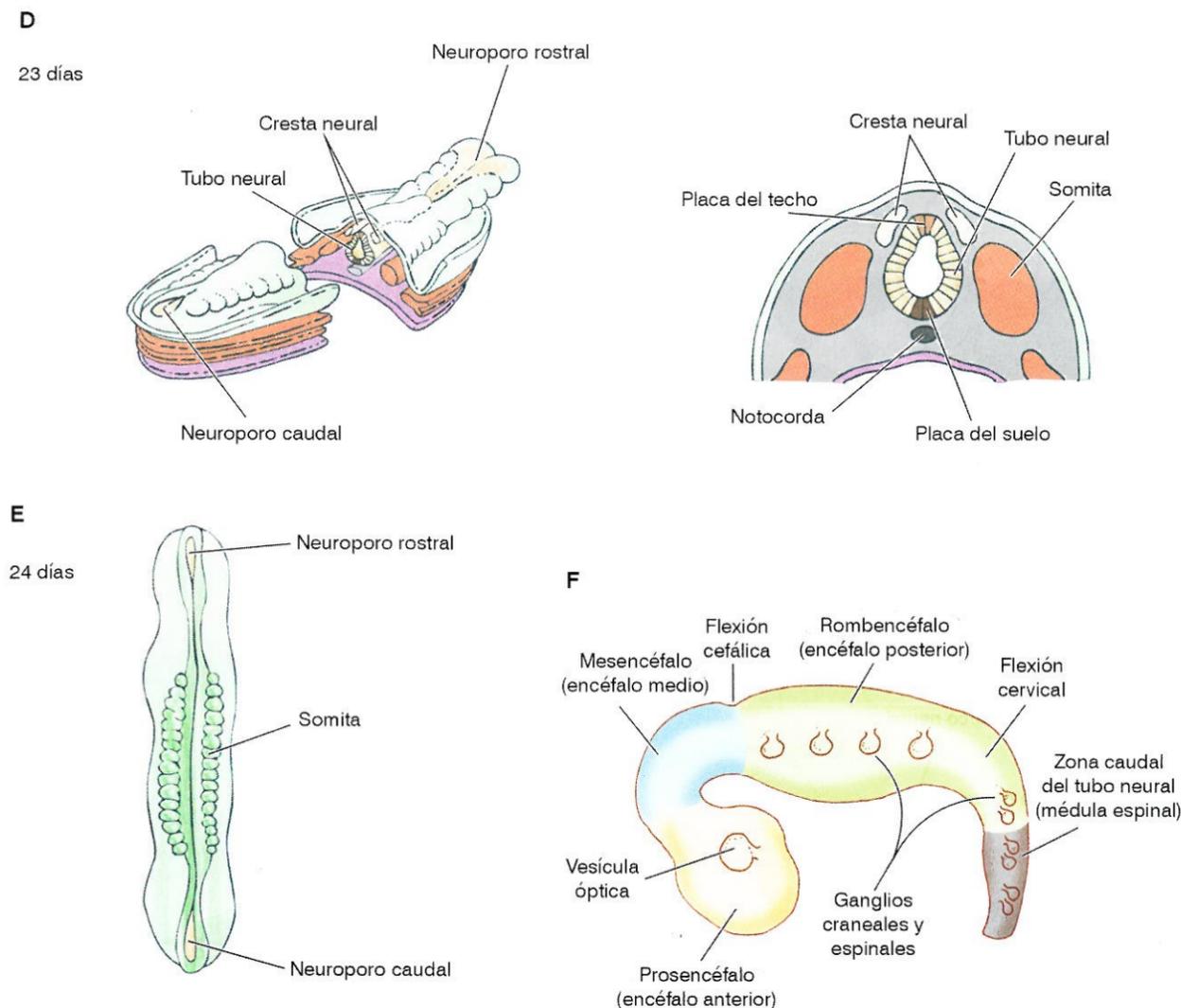


Figura 15.2 Formación del tubo neural. **A.** Formación del surco neural y los pliegues neurales. **B.** El surco neural se hace más profundo y los pliegues neurales comienzan a acercarse. **C.** Fusión de los pliegues neurales mediales. Comienza a formarse el tubo neural. Una parte de los pliegues neurales no se incorpora al tubo y forma la cresta neural, que se sitúa entre el ectodermo y el tubo neural. Observe que el mesodermo adyacente al tubo neural se segmenta en somitas (unidades repetitivas precursoras de la musculatura axial y del esqueleto). **D.** El tubo neural se ha fusionado, excepto en los neuroporos rostral y caudal. La cresta neural se ha escindido en dos partes simétricas y se ha situado lateral al tubo neural. **E.** El tubo neural se ha fusionado casi completamente. **F.** Estructuras neurales de un embrión de cuatro semanas de gestación (Adaptada de J. Langman, 1991).

Al cerrarse el tubo neural, la parte externa de cada pliegue neural se separa del tubo y del ectodermo adyacente. Estas dos zonas escindidas de los pliegues neurales se fusionan y forman una estructura que se denomina **cresta neural** (Fig. 15.2C). La cresta neural se sitúa entre el ectodermo y el tubo neural, ocupando una posición primero dorsal y después lateral respecto a este último.

RESUMEN

El desarrollo del SN comienza con el proceso de neurulación del embrión, que se inicia en el periodo temprano de la gastrulación, al comienzo de la tercera semana embrionaria. En este periodo el embrión pasa a estar formado por tres capas embrionarias: endodermo, mesodermo y ectodermo. El SN se forma a partir del ectodermo. La neurulación del embrión se produce en dos pasos. El primero es la inducción neural, que consiste en que una parte del ectodermo queda determinada como neuroectodermo y forma una placa neural en la superficie dorsal media del disco germinativo. La placa neural es la precursora del SN. Se considera que la inducción neural se produce por señales inductoras que llegan al ectodermo desde el mesodermo que contiene la notocorda. Sobre la placa neural actúan otras señales que producen su regionalización. En el segundo paso de la neurulación, la placa neural se pliega sobre sí misma y se forma en la línea media un surco neural flanqueado por dos pliegues neurales. Éstos se fusionan en poco tiempo desde la zona media hasta llegar a los extremos, que son los últimos en cerrarse. Al final de la 4.^a semana se ha completado la formación de un tubo neural hueco que está completamente fusionado. Las zonas externas de los pliegues neurales se separan del tubo neural y del ectodermo, y se fusionan formando la cresta neural entre ambos.

■ FORMACIÓN DE LAS DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

El proceso por el que el SN adquiere su forma madura forma parte de otro más general denominado morfogénesis. En la **morfogénesis** del SN se puede incluir desde la neurulación hasta el periodo postnatal en el que se consolida su forma madura. Este apartado se centra en algunos acontecimientos que son claves en el desarrollo individual (**ontogenia**) y que determinan la formación de las dos partes del SN y sus principales divisiones. Para explicar este proceso se sigue el desarrollo de las dos estructuras que se originan de la placa neural: el tubo neural y la cresta neural, pues ambas contribuyen a la formación del SN. En el curso de este proceso, del tubo neural se van a desarrollar las distintas divisiones del SNC, mientras que de la cresta neural se originará el SNP. Este proceso se lleva a cabo por la sucesión de una serie de fases, denominadas **fases del desarrollo**, que se abordarán en un apartado posterior. A continuación se exponen algunos de los acontecimientos claves en la morfogénesis del SN humano.

Tubo neural → SNC
Cresta neural → SNP

■ Desarrollo del Tubo Neural: Formación de las Divisiones del SNC

El tubo neural origina todas las neuronas y las células gliales que forman el SNC (Fig. 15.3), y su desarrollo culmina en la formación de las distintas divisiones de este componente del SN. El proceso por el que el tubo neural adquiere la forma que caracteriza al SNC comienza a partir del cierre del neuroporo rostral (hacia el día 25E), que es cuando el tubo neural comienza a dilatarse en la región cefálica. Como se observa en la Figura 15.4, al final de la 4.^a semana el embrión ha empezado a curvarse y en la región cefálica se han formado tres vesículas —el **prosencefalo** (*pros*/anterior), el **mesencefalo** (*meso*/medio) y el **rombencéfalo** (rhombos/rombo), que permiten distinguir esta región de la parte caudal del tubo neural. Además, en la vesícula más anterior —el prosencefalo— se han formado dos prominencias (abultamientos) laterales que constituyen las vesículas ópticas, de las cuales se originarán la retina y el nervio/tracto óptico, que mantendrá unida esta parte neural del ojo con el encéfalo. En esta semana se inicia también el desarrollo de la hipófisis a partir de dos regiones embrionarias totalmente separadas (en la Figura 15.4C se ilustra este proceso en una etapa posterior del desarrollo): la zona ventral del prosencefalo (futuro infundíbulo del diencefalo) comienza a formar la parte neu-

final 4ª semana

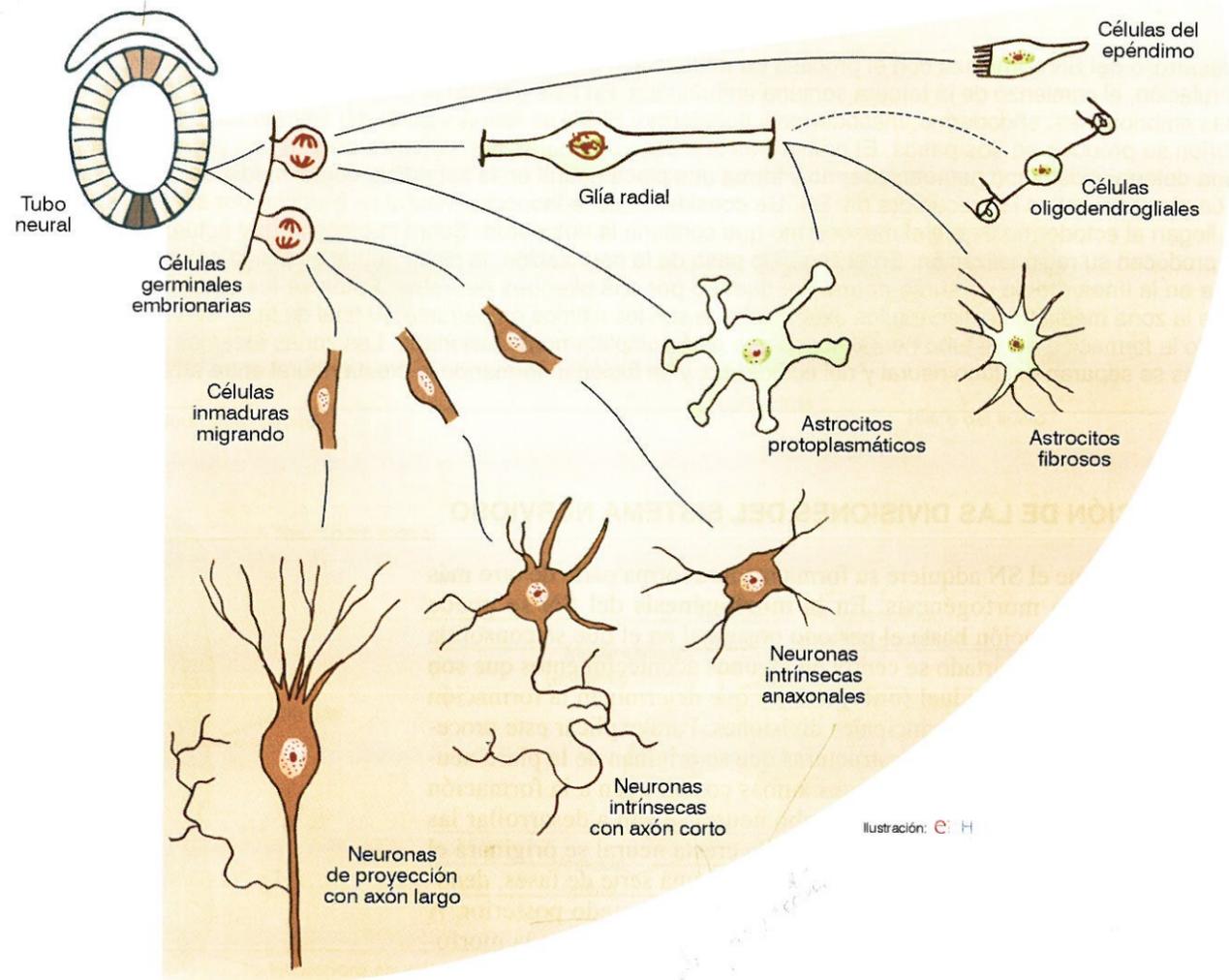


Figura 15.3 Del tubo neural se originan todas las células gliales y las neuronas del SNC, incluidas las de la retina (ver más adelante, Fig. 15.4B)

ral de la hipófisis (neurohipófisis), y la bolsa de Rathke, una parte del ectodermo que se localiza anterior a la membrana bucofaríngea (cavidad bucal), comienza a formar la parte no neural de esta glándula endocrina (adenohipófisis). La zona caudal del tubo neural –la futura médula espinal– queda delimitada en este periodo por la flexión cervical.

En la 5.^a semana del desarrollo (Fig. 15.4B), el prosencéfalo se divide, a su vez, formando dos vesículas: el **telencéfalo** (*telos/fin*) y el **diencéfalo** (*dil/entre*). Simultáneamente, el telencéfalo, que es la vesícula más anterior, se subdivide en dos vesículas laterales. Estas vesículas son los hemisferios cerebrales primitivos, los cuales se extienden más allá del límite del tubo neural primitivo, que corresponde a la lámina terminal. Después de esta división, las vesículas ópticas permanecen unidas al diencéfalo. Del telencéfalo y el diencéfalo se desarrollarán todas las estructuras que forman el encéfalo anterior (Fig. 15.5). En el telencéfalo, de los hemisferios cerebrales primitivos se formarán la corteza cerebral y las estructuras subcorticales; y en el diencéfalo se formarán sus cuatro componentes –tálamo, hipotálamo, subtálamo y epítálamo–. El **mesencéfalo**, sin embargo, no se divide y permanece como una única vesícula que formará el

Figura 15.4 Formación de las divisiones del SNC. Desarrollo neural de embriones humanos entre la 4.^a y la 6.^a semana de gestación. En la parte superior el esquema representa el grosor del neuroepitelio y las cavidades del tubo neural. **A.** En la 4.^a semana, se distinguen tres vesículas en la zona cefálica del tubo neural: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. En el prosencéfalo se han desarrollado las vesículas ópticas, de las que se originará la retina. La cresta neural se ha segmentado y se están desarrollando los ganglios del SNP. **B.** A las 5 semanas el prosencéfalo se divide en dos vesículas, el telencéfalo y el diencéfalo. El telencéfalo se divide en dos cavidades que crecen rostrales al límite del tubo neural primitivo, la lámina terminal, y que bordean lateralmente el tubo. Al diencéfalo quedan unidas las vesículas ópticas. El rombencéfalo también se divide por la flexión pontina en dos vesículas, el metencéfalo y el mielencéfalo. El mesencéfalo permanece sin dividirse. **C.** Desarrollo de la hipófisis a partir de la bolsa de Rathke y del diencéfalo (obsérvese que cada una de estas zonas embrionarias origina una parte de la hipófisis). Aparece también representando el desarrollo del cerebelo, y se observan las dos zonas proliferativas que originan las distintas poblaciones celulares del mismo (Adaptada de J. Langman, 1991). *Continúa en la página siguiente.*

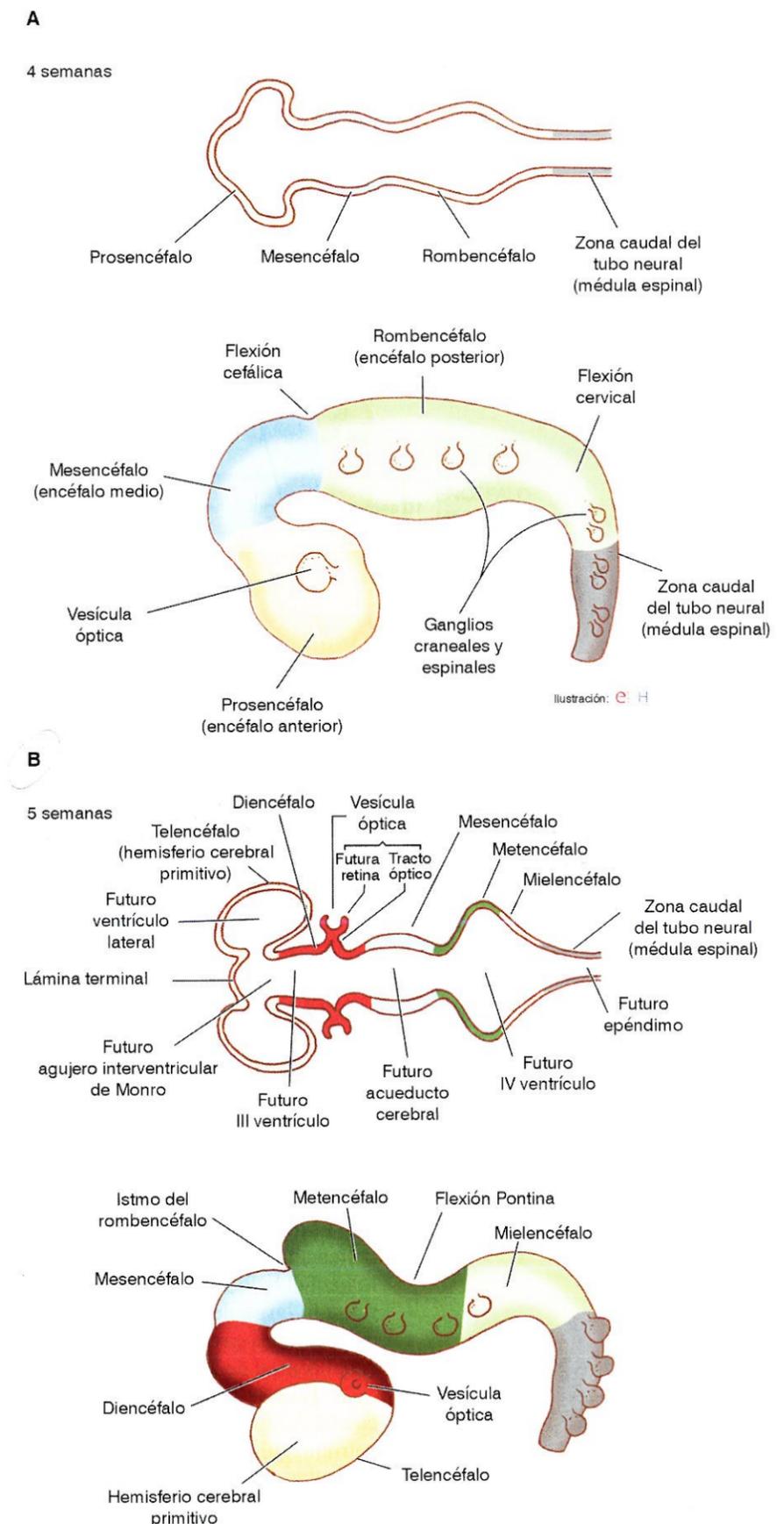
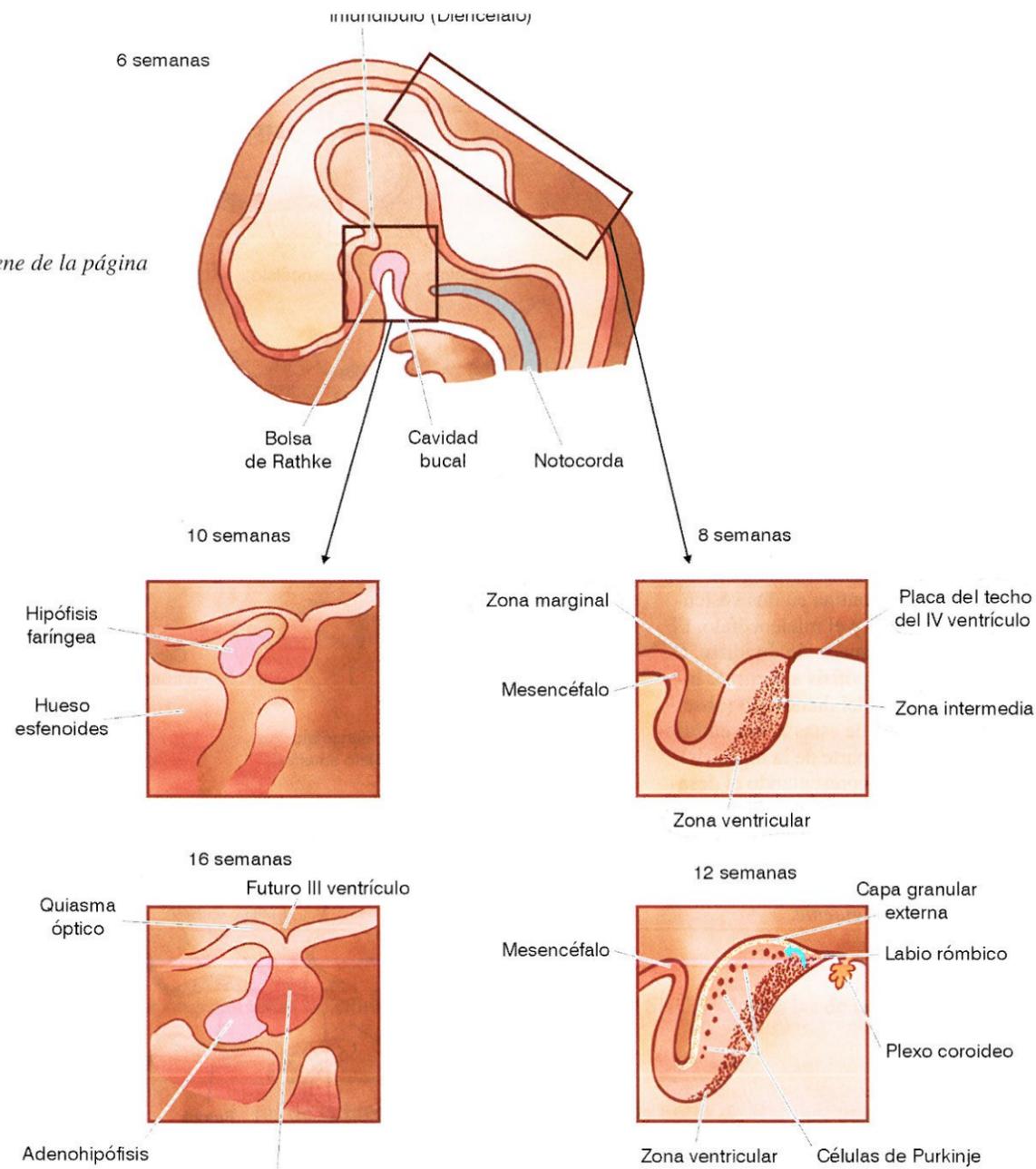


Figura 15.4 Viene de la página anterior.

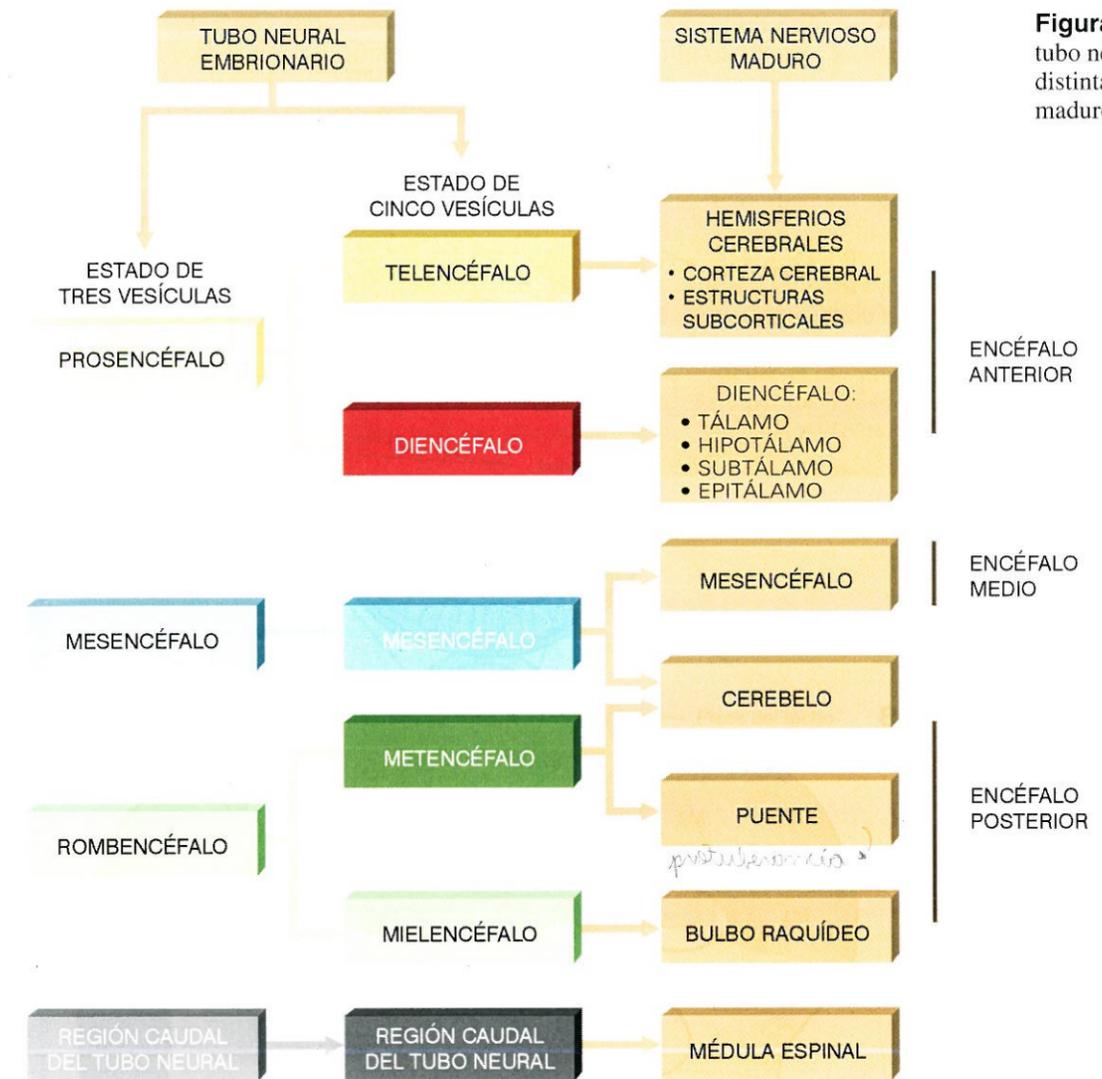


5ª semana (copia)

encéfalo medio, y contribuirá al desarrollo del cerebelo. El rombencefalo, por el contrario, sigue el proceso de división y en esta semana se divide en dos vesículas –el **metencefalo** (*meta/más allá de*) y el **mielencefalo** (*myelós/médula*). Del metencefalo se desarrollarán parte del cerebelo, y el puente; y del mielencefalo lo hará el bulbo raquídeo (Fig. 15.5). Finalmente, el interior hueco del tubo neural, a lo largo de las vesículas cefálicas y de la zona caudal (médula espinal), configura las cavidades del futuro sistema ventricular (ventrículos encefálicos y canal central de la médula espinal) (Fig. 15.4B).

En este periodo del desarrollo, el metencefalo, el mielencefalo y la zona caudal del tubo neural muestran una característica segmentación, marcada por el patrón regular de entradas y salidas de los nervios craneales y espinales. Las dos vesículas del rombencefalo aparecen formadas por una serie de abultamientos, denominados **rombómeros**, y la médula espinal comienza a adquirir su organi-

Figura 15.5 Desarrollo del tubo neural y origen de las distintas divisiones del SNC maduro.



zación característica marcada por los puntos de inserción de los nervios espinales (Fig. 15.6, y ver más adelante, Fig. 15.8). Las vesículas anteriores también están divididas en segmentos (**neurómeros**) que desaparecen en el desarrollo posterior. Esta organización segmentada se mantiene en la médula espinal madura.

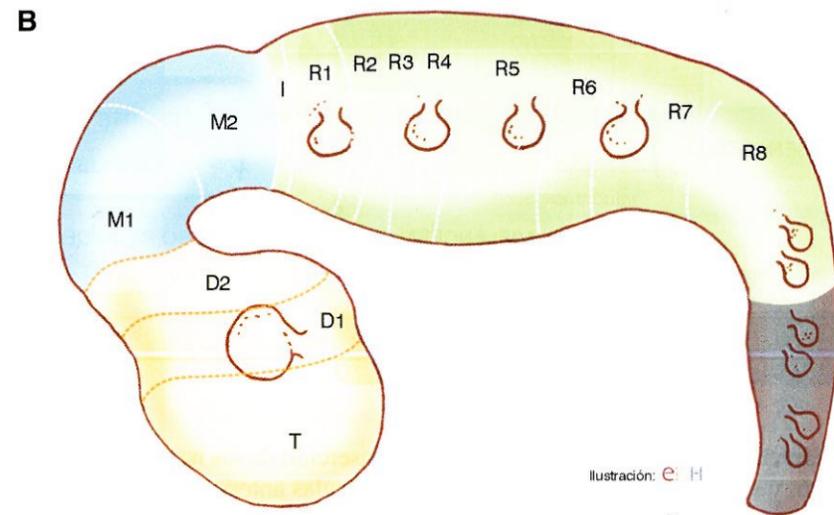
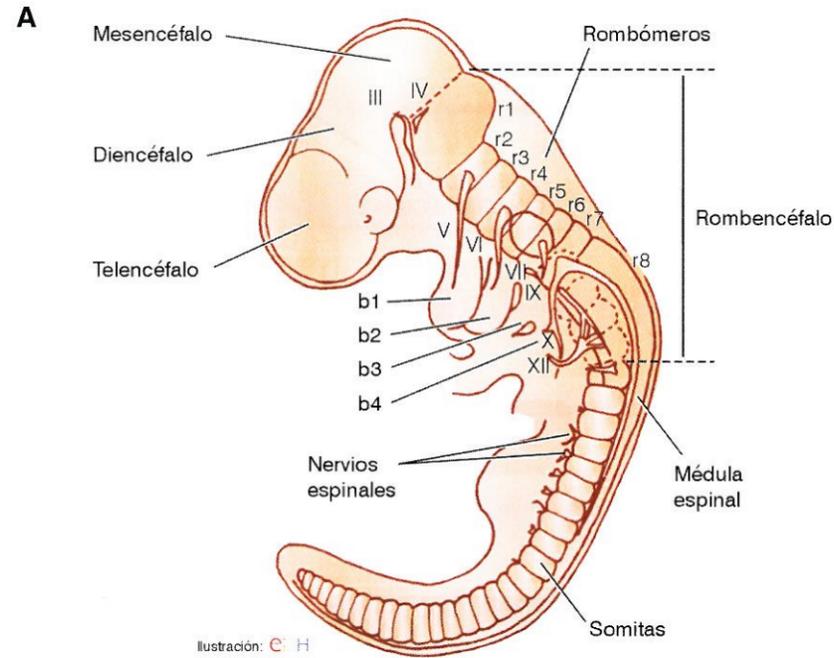
En la 5.ª semana, por tanto, en el tubo neural se distinguen cinco divisiones en la región cefálica y una prolongación caudal. En el curso del desarrollo, el acelerado proceso mitótico que experimentan las células en la fase de proliferación (ver más adelante) hace que gradualmente se vayan engrosando las paredes del tubo neural. Este proceso no ocurre de un modo homogéneo, sino que se produce un crecimiento diferencial en las distintas zonas del mismo, lo que provoca la aparición secuencial de las diversas estructuras que forman las distintas divisiones del SNC (Figura 15.5). Además, durante su desarrollo, en el tubo neural se establece un patrón dorso-ventral (Cuadro 15.3), que diferencia y separa las células que intervendrán, respectivamente, en la coordinación sensorial y motora. Este patrón determina que las células que van a desempeñar funciones motoras ocupen una posición ventral en el tubo neural y que las que se ocuparán de funciones sensoriales se ubiquen en posición dorsal. Como se recordará, en los capítulos 13 y 14 se expuso que esta organización es característica de la médula espinal, del tronco del encéfalo y del diencefalo maduro.

5ª semana (copia)

funciones motoras — posición ventral
funciones sensoriales — posición dorsal

Figura 15.6 A. Se muestra un esquema de un embrión de pollo, con el rombencéfalo segmentado en rombómeros, y el mesodermo adyacente a la médula espinal segmentado en somitas. No aparecen los ganglios espinales. r1-r8, rombómeros; b1-b4, arcos branquiales (Adaptada de J.H.M. Martin y Th.M. Jessell, 1991).

B. Muestra la segmentación característica del tubo neural de un embrión humano de 4 semanas (Adaptada de J. A. Kierman, 1998).



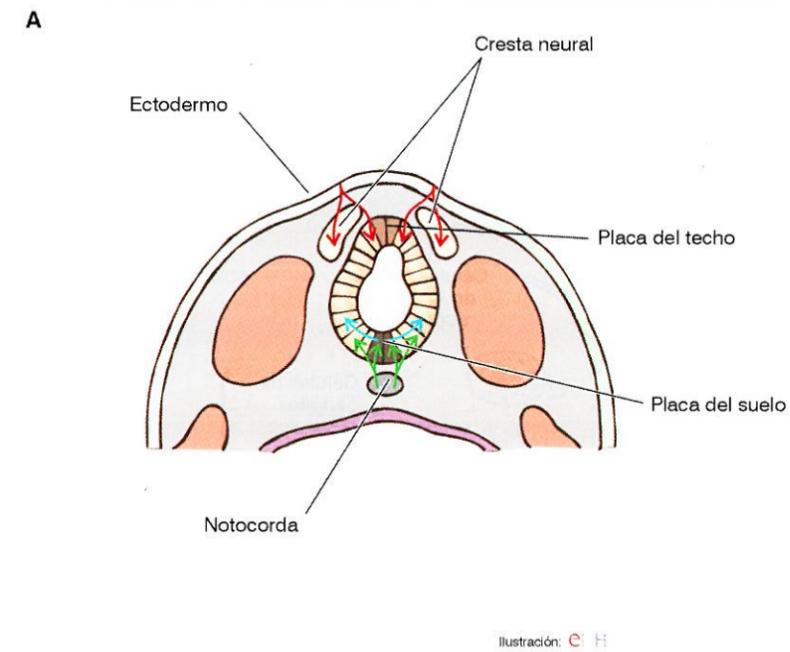
CUADRO 15.3. ESTABLECIMIENTO DEL PATRÓN DORSO-VENTRAL EN EL TUBO NEURAL

Durante el desarrollo del tubo neural, en gran parte de su extensión -desde el diencéfalo a la zona caudal-, se establece un patrón dorso-ventral, que diferencia y separa las células que llevarán a cabo funciones sensoriales de las que intervendrán en la coordinación motora. Este patrón se establece por mecanismos de inducción, que determinan la polaridad dorso-ventral en el tubo neural: las señales inductoras “ventralizantes” proceden de la notocorda, mientras que las señales “dorsalizantes” proceden del ectodermo dorsal (Figura A). Las señales inductoras procedentes de la notocorda diferencian las células situadas en la

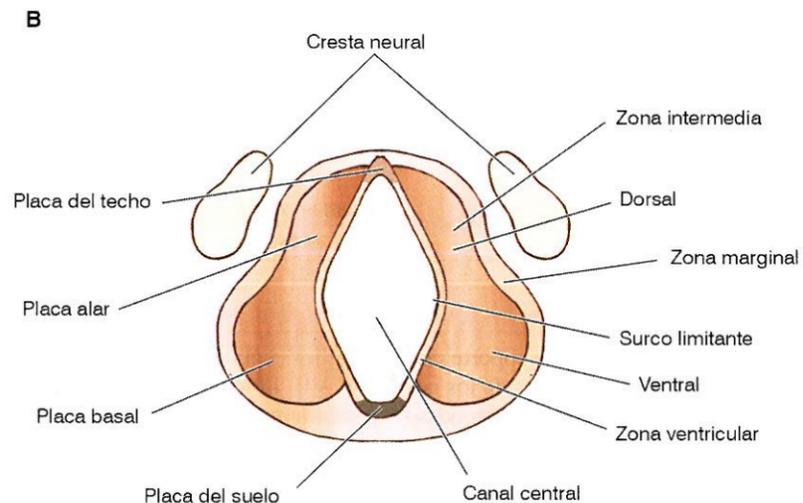
línea media ventral del tubo neural formando la **placa del suelo**. Durante el desarrollo posterior del tubo neural, señales inductoras procedentes de la notocorda y de la placa del suelo llevarán a la diferenciación de las células con características ventrales (coordinación motora). Las señales inductoras procedentes del ectodermo dorsal producirán la diferenciación de la **placa del techo**, de las células dorsales (coordinación sensorial) y de la cresta neural. Las células de la cresta neural recibirán además, posteriormente, otras señales inductoras que las diferenciarán en distintos tipos celulares.

Este patrón dorso-ventral es característico del diencéfalo, del tronco del encéfalo y de la médula espinal, como se expuso en los capítulos 13 y 14. A lo largo del tubo neural correspondiente a estas zonas, el crecimiento diferencial de la zona intermedia del neuroepitelio entre la placa del techo y la placa del suelo, forma las placas alar (dorsal) y basal (ventral), separadas por un surco. En la región caudal del tubo neural, futura médula espinal (Figura B), este surco se denomina surco limitante (*sulcus limitans*). En la placa alar de esta zona se sitúan neuronas inmaduras que se convertirán en interneuronas y en neuronas de proyección central. Por el contrario, las neuronas inmaduras que ocupan la placa basal se convertirán en interneuronas ventrales y en neuronas que proyectan fuera

del SNC— las motoneuronas anteriores o ventrales y las motoneuronas laterales de la médula espinal. La separación establecida por el surco limitante, por tanto, no es sólo anatómica, ya que separa dos regiones funcionales, una dorsal, de coordinación sensorial, y otra ventral, de coordinación motora (recuerde el capítulo 13). Así es como el patrón de desarrollo de la región caudal del tubo neural establece la organización anatómica y funcional característica de la médula espinal. El tronco del encéfalo y el diencéfalo tienen una organización anatómica y funcional muy similar a ésta. Esto es debido a que ambos siguen el mismo plan de desarrollo, un plan que se establece por los mecanismos de inducción a los que recurren los organismos para especificar los distintos tipos celulares.



A. Las señales inductoras dorsalizantes provienen del ectodermo dorsal, mientras que las ventralizantes provienen de la notocorda (Adaptada de E.M. Gorostiza, 1996).



B. Patrón dorso-ventral en la futura médula espinal.

■ Desarrollo de la Cresta Neural: Formación del SNP

Como se ha explicado anteriormente, la cresta neural también se forma en el proceso de neurulación. Al comienzo de su desarrollo se sitúa dorsal al tubo neural y después se parte en dos mitades que se colocan a ambos lados del mismo. Esta estructura, que se extiende desde la vesícula diencefálica hasta el extremo caudal del tubo neural, es la que origina el SNP.

Las células del SNP, como se ha explicado en el capítulo 12, se agrupan formando los ganglios periféricos. Las neuronas y las células de soporte de estos ganglios –espinales, craneales y autónomos–, así como las células de Schwann, que recubren de mielina los nervios periféricos, se originan de la cresta neural (una parte de las neuronas de algunos de los ganglios craneales se originan del ectodermo), como se muestra en la Figura 15.7. En esta figura se puede observar que de la cresta neural se originan, además, otras poblacio-

nes celulares, por ejemplo, parte de las células que forman las meninges y las células cromafines de las glándulas suprarrenales (ver capítulo 25).

En este apartado sólo se va a fijar la atención en la formación de los ganglios espinales y en su relación con la segmentación de la médula espinal (Fig. 15.8). En la 4.^a semana del desarrollo, las células de la cresta neural se sitúan a ambos lados del tubo neural en interacción con el mesodermo subyacente. En este periodo del desarrollo, el mesodermo que bordea el tubo neural está segmentado en bloques, llamados somitas, que son las unidades precursoras de la musculatura axial y del esqueleto, y las células de la cresta neural forman agrupaciones junto a los somitas. A partir de la 4^a/5^a semana del desarrollo, las

4^o semana

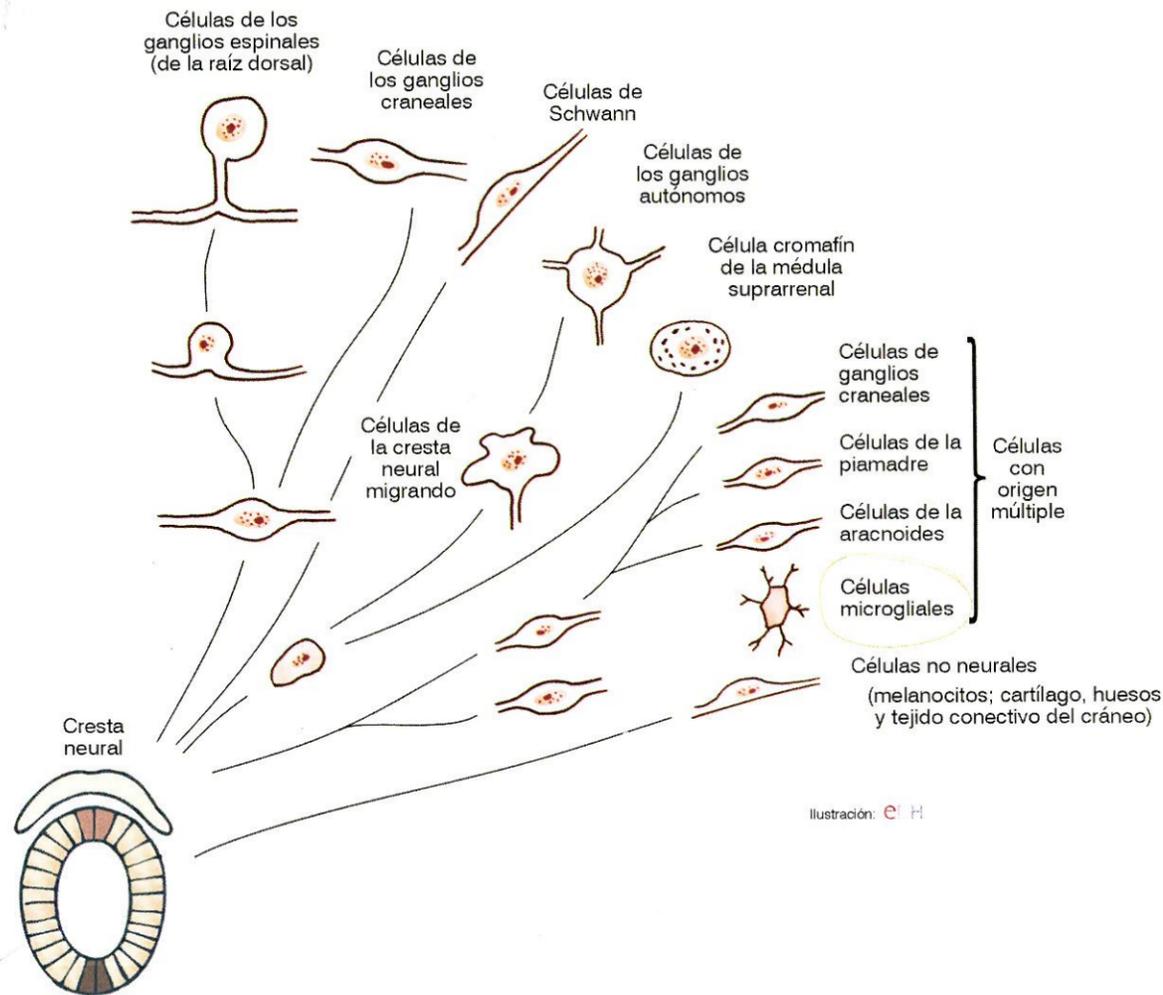


Figura 15.7 La cresta neural origina todas las neuronas y células de soporte de los ganglios espinales, todas las células de soporte de los ganglios craneales, y parte de las neuronas de los ganglios de los nervios V, VII, IX y X. El resto de las neuronas de estos ganglios y las del ganglio vestibulococlear (VIII) se originan de las placodas (engrosamiento del ectodermo epidérmico). Parte de la piamadre y la aracnoides (otra parte de estas meninges, así como la duramadre, se originan del mesodermo). También derivan de la cresta neural las células de Schwann, que forman la vaina de mielina de los nervios periféricos, las células de los ganglios del SN autónomo y las células cromafines de la médula suprarrenal (ver capítulo 25). Otras células no neurales también derivan de la cresta neural.

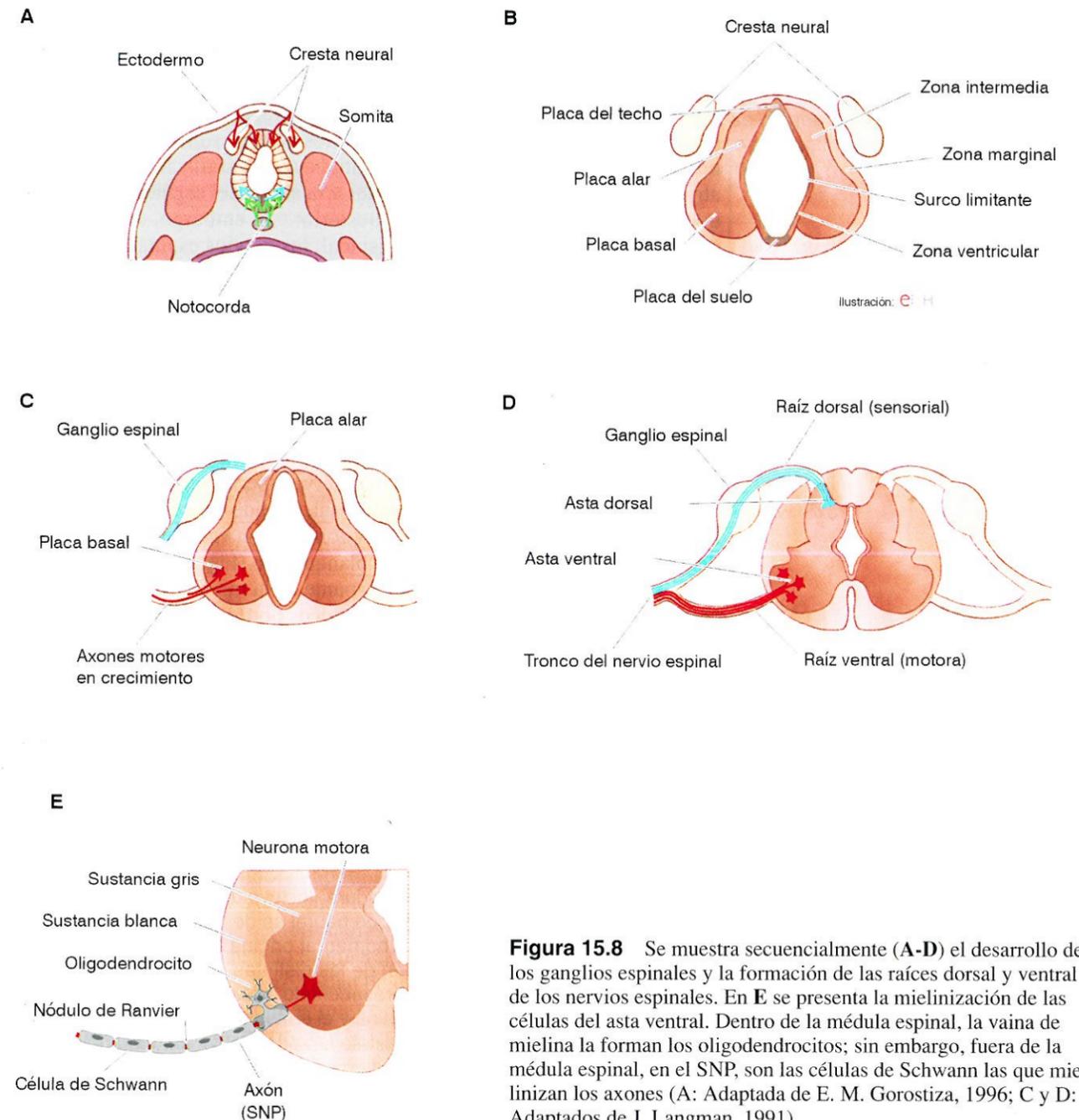


Figura 15.8 Se muestra secuencialmente (A-D) el desarrollo de los ganglios espinales y la formación de las raíces dorsal y ventral de los nervios espinales. En E se presenta la mielinización de las células del asta ventral. Dentro de la médula espinal, la vaina de mielina la forman los oligodendrocitos; sin embargo, fuera de la médula espinal, en el SNP, son las células de Schwann las que mielinizan los axones (A: Adaptada de E. M. Gorostiza, 1996; C y D: Adaptados de J. Langman, 1991).

4/5 semana
6 semana

células de la cresta neural, agrupadas junto a los somitas a ambos lados de la región caudal del tubo neural, formarán los ganglios espinales que se localizarán a intervalos regulares (marcados por los somitas) a lo largo de la región caudal del tubo neural. Esta organización segmentada, primero de los somitas y más tarde de los ganglios espinales, establece la organización segmentada de la médula espinal (aunque su estructura interna es continua, como se explicó en el capítulo 13). Hacia la 6.^a semana del desarrollo, se producirá la unión entre estos ganglios periféricos derivados de la cresta neural y la médula espinal, que en este periodo comienza a adquirir su organización madura característica.

3 meses

ganglios espinales

Como se observa en la Figura 15.8, las células de los ganglios espinales, situadas en el margen dorsolateral de la médula espinal, empiezan a extender dos prolongaciones, una hacia la periferia (centrífuga), y otra central (centrípeta) que se dirige hacia el asta dorsal de la médula espinal. Estas prolongaciones centrales forman las raíces dorsales de los nervios espinales. Las prolongaciones centrífugas se unen a los axones en crecimiento de las células del asta ventral de la médula espinal que se dirigen hacia los somitas, y juntos forman los nervios espinales. Durante los tres primeros meses del desarrollo, el tubo neural se extiende en toda la longitud del embrión, y los nervios espinales atraviesan los agujeros intervertebrales a la altura del segmento medular en el que se insertan. Con el desarrollo posterior, sin embargo, como la columna vertebral crece más que la médula espinal, los nervios espinales de los niveles caudales de la médula espinal recorren una larga distancia en la cavidad vertebral hasta alcanzar su segmento medular. Estas raíces espinales forman la cola de caballo de la médula espinal madura (recuérdese la Fig. 13.2).

La formación de los ganglios del sistema nervioso autónomo y de los ganglios craneales sigue procesos similares de segmentación, aunque en este último caso no parece depender de la interacción con el mesodermo. De las células de la cresta neural también se originan, como se ha comentado, las células de Schwann, que revisten de mielina los axones periféricos (recuérdese el capítulo 12). La mielinización de los nervios periféricos se produce gradualmente a partir del cuarto mes de vida fetal, cuando las células de Schwann se sitúan junto a los axones periféricos y forman una vaina de mielina a su alrededor, lo que les confiere un aspecto blanquecino (Fig. 15.8 E).

En última instancia, este breve apunte de la morfogénesis de las dos partes del SN explica en términos embriológicos por qué SNC y SNP son dos sistemas separados, ya que cada uno se origina de una zona distinta de la placa neural, pero también ilustra que su separación anatómica no es total y que mantienen una constante interacción funcional. A continuación se expone el proceso del desarrollo a nivel celular.

RESUMEN

La morfogénesis es el proceso global por el que el SN adquiere su forma madura. Incluye desde la neurulación hasta el periodo postnatal. En el curso del desarrollo individual (ontogenia), del tubo neural se desarrollan las distintas divisiones del SNC, mientras que de la cresta neural se origina el SNP. El tubo neural origina todas las neuronas y las células gliales que forman el SNC y su desarrollo culmina en la formación de las distintas divisiones que lo componen. Al final de la 4.^a semana, se han formado tres vesículas cefálicas: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. En el prosencéfalo se distinguen las vesículas ópticas, que originarán la retina y el nervio/tracto óptico. Se ha iniciado también el desarrollo de la hipófisis. En este periodo, la flexión cervical delimita la zona caudal del tubo neural. En la 5.^a semana del desarrollo en el prosencéfalo se forman el telencéfalo y el diencéfalo. Simultáneamente, en el telencéfalo se forman dos vesículas laterales que son los hemisferios cerebrales primitivos. Las vesículas ópticas quedan

unidas al diencéfalo. Del telencéfalo y diencéfalo se desarrollarán todas las estructuras que forman el encéfalo anterior. El mesencéfalo formará el encéfalo medio y contribuirá al desarrollo del cerebelo. Y en el rombencéfalo se forma el metencéfalo y el mielencéfalo. Del metencéfalo se desarrollarán parte del cerebelo, y el puente; y del mielencéfalo lo hará el bulbo raquídeo. La zona caudal del tubo neural originará la médula espinal. El interior hueco del tubo neural configurará el sistema ventricular. En este periodo se inicia la segmentación del rombencéfalo (rombómeros) y de la médula espinal por los puntos de inserción de los nervios craneales y espinales. Durante su desarrollo, en el tubo neural se establece un patrón dorso-ventral que determina que las células motoras se ubiquen en la zona ventral del tubo neural y las sensoriales en la zona dorsal.

La cresta neural origina el SNP: la mayoría de las neuronas de los ganglios periféricos (espinales, craneales y autónomos), sus células de soporte, y las células de Schwann. También origina, entre otras poblaciones, parte de las células que forman las meninges, y las células cromafines de las glándulas suprarrenales.

A partir de la 4.^a semana del desarrollo, las células de la cresta neural se sitúan a ambos lados del tubo neural en interacción con el mesodermo, que está segmentado en somitas. Agrupadas junto a éstos, las células de la cresta neural forman los ganglios espinales a lo largo de la región caudal del tubo neural. Hacia la 6.^a semana se producirá la unión entre estos ganglios periféricos y la médula espinal. Las células de los ganglios espinales extienden una prolongación hacia la periferia y otra central que se dirige hacia el asta dorsal de la médula espinal. Estas prolongaciones centrales forman las raíces dorsales de los nervios espinales. Las prolongaciones periféricas se unen a los axones en crecimiento de las células del asta ventral de la médula espinal que se dirigen hacia los somitas, y juntos forman los nervios espinales. La formación de los ganglios del sistema nervioso autónomo y de los ganglios craneales sigue procesos similares de segmentación. Las células de Schwann mielinizan los nervios periféricos gradualmente a partir del cuarto mes de vida fetal.

■ FASES DEL DESARROLLO

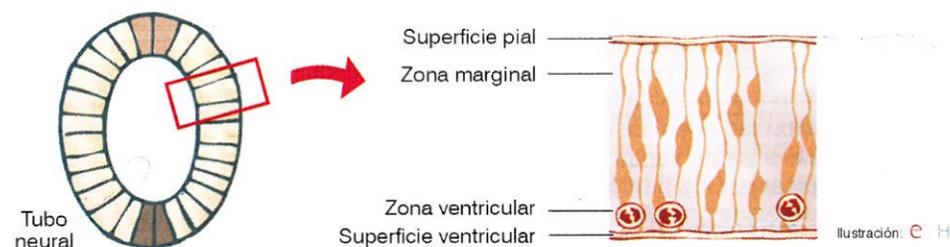
El proceso de formación del SN, la morfogénesis, como se ha comentado anteriormente, se lleva a cabo por la sucesión de una serie de fases que requieren una gran precisión. Estas fases son secuenciales para cada célula, pero coexisten en el SN en desarrollo si se comparan células de diversas estructuras. Estas fases son: proliferación, migración, diferenciación neuronal, formación de las vías de conexión, establecimiento de conexiones y muerte neuronal. Para exponerlas se toma como punto de referencia el SNC pero también se incluyen aspectos que se consideran relevantes respecto al SNP.

■ Proliferación Celular

Se denomina proliferación celular a la fase en la que se originan, o nacen, las células —neuronas y células gliales— que componen el SN. Las cuestiones más importantes respecto a esta fase del desarrollo son las relativas al lugar de origen de los dos tipos de células, las relacionadas con el tipo de células que originan las neuronas y las células gliales, y las referentes a su periodo de proliferación. En los párrafos siguientes se intenta comentar ordenadamente estas cuestiones.

El tubo neural, al principio de la 4.^a semana del desarrollo, está formado por una delgada capa de tejido, denominada **neuroepitelio**. El neuroepitelio tiene una estructura característica que se muestra en la Figura 15.9, y está formado por células germinales embrionarias, actualmente denominadas **células madre** del SN (es decir, que sólo originarán células del SN). Estas células son aparentemente homogéneas, pero varían de ubicación a lo largo del ciclo celular. Durante la mitosis las células madre se sitúan en la **zona ventricular**, mientras que en el periodo intermitótico ocupan la **zona marginal**. Esta distribución aporta al neuroepitelio una apariencia pseudoestratificada que da la impresión de que está formado por capas. A partir del cierre del neuroporo rostral del tubo neural (día 25E), en el neuroepitelio comienza una gran activi-

Figura 15.9 Estructura del neuroepitelio tras el cierre del tubo neural (final de la 4.^a semana embrionaria). Obsérvese la apariencia pseudoestratificada del neuroepitelio en este periodo y las dos zonas que lo componen.



dad mitótica, es decir, comienza la fase de proliferación celular en la que, de unas pocas células madre del tubo neural, se van a originar los billones de neuronas y células gliales que forman el SNC maduro. En la Figura 15.10 se muestran las distintas fases del ciclo celular en las células del neuroepitelio. La población inicial del neuroepitelio la forman células madre que comienzan a dividirse rápidamente. De las divisiones de las células madre nacen **células**

progenitoras que también se dividen con gran rapidez. Estas divisiones se producen en la zona ventricular del neuroepitelio. La zona marginal está formada por células en periodo de interfase. Las divisiones mitóticas de las células progenitoras originan en principio otras células progenitoras (Fig. 15.10). Posteriormente, tras varias divisiones mitóticas, cesa la producción de células progenitoras, y éstas realizan una última división que produce **neuronas inmaduras** o **glioblastos** (Fig. 15.10B). Muchos de los glioblastos que se originan en la zona ventricular al tiempo que las neuronas inmaduras son, o se diferencian, en un tipo de glía, denominada **glía radial**, que es característica de esta zona durante el periodo embrionario. Más adelante se explica la función de estas células durante la fase de migración.

Una de las primeras cuestiones que surge respecto a esta fase del desarrollo es cuándo y cómo se produce la diferenciación de las células en neuronas inmaduras o glioblastos. En la Figura 15.11 aparecen las distintas posibilidades que se han planteado. En la actualidad se sabe que las neuronas inmaduras y los glioblastos nacen al mismo tiempo en la zona ventricular, y aplicando técnicas inmunocitoquímicas se han encontrado en esta zona células positivas y negativas a marcadores específicos de la glía y de las neuronas [proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y neurofilamento (NF)] antes de que las células progenitoras realicen su última división, es decir, antes de que nazcan las neuronas inmaduras o los glioblastos. Esto ha llevado a pensar que existen dos tipos de células progenitoras en la zona ventricular, uno que origina neuronas inmaduras y otro que origina glioblastos (Fig. 15.11C). Es decir, que la determinación (o diferenciación) como neurona inmadura o glioblasto proviene ya de las células progenitoras de las que se originan.

Gran parte de la proliferación celular se produce, del modo que se ha comentado, en la zona ventricular de las distintas regiones del tubo neural: las células de la zona ventricular repiten su proceso mitótico hasta que han prolifera-

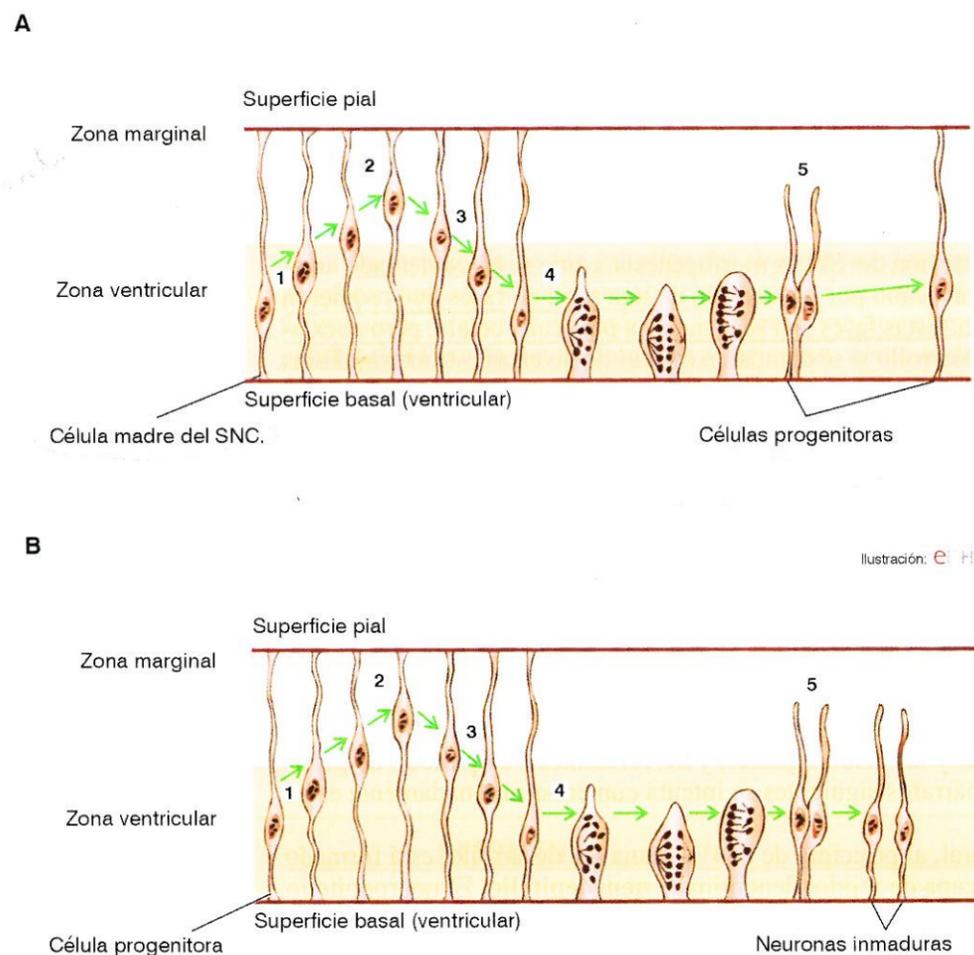


Figura 15.10 Proliferación celular en la zona ventricular del neuroepitelio. **A.** Se muestra la actividad de las células del neuroepitelio en las distintas fases del ciclo celular: **1.** En la fase de crecimiento las células madre del SNC emiten prolongaciones por las que se anclan a las superficies basal y pial del neuroepitelio y deslizan sus somas por ellas. **2.** En la zona marginal se produce la fase de síntesis de ADN. **3.** Terminada esta fase descienden a la zona ventricular y retraen sus procesos. **4.** En la zona ventricular se produce la división mitótica, originándose dos células progenitoras de cada célula madre. **5.** Cada una de ellas iniciará de nuevo el mismo proceso. **B.** La célula progenitora sigue el mismo proceso, pero realiza su última división mitótica. En ella se originan bien neuronas inmaduras bien glioblastos.

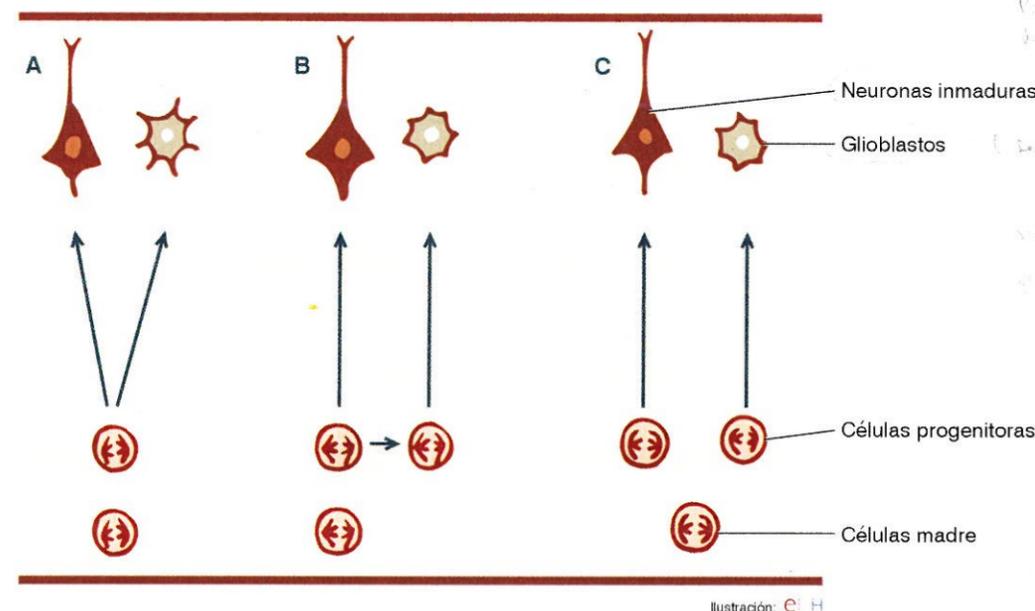


Figura 15.11 Distintas posibilidades respecto al origen de las neuronas inmaduras y los glioblastos. **A.** Las células progenitoras son pluripotenciales y generan indistintamente neuronas inmaduras y glioblastos. **B.** Sólo hay un tipo de células progenitoras, que primero origina neuronas inmaduras, y después glioblastos. **C.** Existen dos tipos de células progenitoras, uno que origina las neuronas inmaduras y otro del que derivan los glioblastos. Esta posibilidad parece la más certera actualmente (Adaptada de S. K. McConnell, 1988).

do una gran cantidad de las neuronas inmaduras que formarán las distintas estructuras del SNC y muchos glioblastos. Pero hay otras zonas proliferativas. En el neuroepitelio del telencéfalo hay una segunda zona proliferativa que se denomina **zona subventricular** (ver más adelante Cuadro 15.6). Esta zona se forma sobre la zona ventricular con células progenitoras y glioblastos que se desplazan desde ésta en un periodo temprano del desarrollo. En ella nacen neuronas inmaduras de pequeño y mediano tamaño y la gran mayoría de las células gliales.

El cerebelo es otra estructura en la que hay dos zonas proliferativas. La primera de ellas es la típica zona ventricular del neuroepitelio (del techo del IV ventrículo), en la que proliferan las neuronas inmaduras que se diferenciarán en células de Purkinje, células de Golgi y células de los núcleos profundos. La segunda zona proliferativa, que se denomina **capa granular externa** (ver más adelante Cuadro 15.7), se forma bajo la piamadre del neuroepitelio del cerebelo, y en ella proliferan las neuronas inmaduras que se diferenciarán en células granulares y en las demás interneuronas del cerebelo (células estrelladas y en cesto). Esta segunda zona proliferativa se forma (a partir de la décima semana) por la llegada a la superficie del neuroepitelio cerebelar de células progenitoras procedentes de la zona caudal del neuroepitelio adyacente al plexo coroideo del IV ventrículo (una zona denominada labio rómbico) (ver Fig. 15.4C). La capa granular externa fue descrita ya a finales del siglo XIX por S. Ramón y Cajal como una zona importante de proliferación ya que en ella nacen los millones de células granulares que hay en el cerebelo.

El otro gran interrogante respecto a la proliferación celular es ¿cuándo se produce este acontecimiento?. Y concretando más, ¿el nacimiento de las neuronas –**neurogénesis**– y el de las células gliales –**gliogénesis**– se produce al mismo tiempo?. La última división de las células progenitoras se considera la **fecha de nacimiento de las neuronas** (Cuadro 15.4). Una vez que nacen, las neuronas, que son todavía inmaduras, pierden su capacidad proliferativa³, es decir, ya no se dividen más. Los glioblastos, sin embargo, conservan su capacidad proliferativa durante toda la vida.

CUADRO 15.4. ¿CÓMO SE DETERMINA LA FECHA DE NACIMIENTO DE LAS NEURONAS?

La última división mitótica de las células progenitoras se considera la fecha de nacimiento de las neuronas inmaduras. Para determinar esta fecha se inyecta timidina (timina) marcada con tritio en madres en distintos periodos de gestación o postnatalmente a las crías. Si la inyección se realiza antes de la síntesis de ADN, la timidina, precursora del mismo, se incorpora al ADN y marca el núcleo de la célula. Si ésta es la última división de las células progenitoras, las marcas permanecerán durante toda la vida. Analizando el tejido de las crías mediante autorradiografía (Figura A) se determinan las células que han nacido el día de la inyección y se puede observar su distribución. Si no hubiera sido la última división de las células progenitoras, las marcas se habrían diluido en las sucesivas divisiones. Aplicando esta técnica se ha determinado la fecha de nacimiento de las neuronas de muchas estructuras en diversas especies.



Figura A. Autorradiografía de una sección del encéfalo de una rata. Cortesía del Dr. Emilio Ambrosio.

³ El hecho de que las neuronas inmaduras pierdan su capacidad proliferativa hace que no sea correcto denominarlas neuroblastos, como es usual en los manuales. El sufijo *blastos* significa germen, es decir, alude a la capacidad de generar nuevas células.

Como se ha comentado, muchas neuronas inmaduras y glioblastos nacen al mismo tiempo en la zona ventricular. Además, muchos glioblastos, son o se diferencian, en esta zona en glía radial. De modo que en un periodo temprano del desarrollo en esta zona nacen muchas neuronas inmaduras, muchos glioblastos y la glía radial. Es decir, que ambas, **neurogénesis** y **gliogénesis**, comienzan al mismo tiempo en un periodo muy temprano del desarrollo.

En nuestra especie, la mayoría de neuronas que formarán la corteza cerebral nacen entre los días 40E-100E y en el 5.º mes de vida fetal apenas hay ya proliferación en la zona ventricular de los hemisferios cerebrales. En este periodo, el feto alcanza el número máximo de neuronas que formarán la corteza cerebral, un número que jamás volverá a tener, como se verá más adelante. No obstante, siguen generándose neuronas inmaduras en la zona subventricular, en la que nacen tardíamente neuronas medianas y pequeñas. Estas neuronas nacen de la última división mitótica que realizan células progenitoras que se desplazaron desde la zona ventricular en un periodo temprano del desarrollo, como se ha comentado anteriormente.

Un aspecto importante respecto al tiempo de la **neurogénesis** es que ésta no ocurre simultáneamente en las distintas zonas del tubo neural, de modo que cada una tiene su propio periodo de neurogénesis. Cuando comienza la neurogénesis en una estructura, otras han entrado ya en fases posteriores del desarrollo. En general, en nuestra especie como en otros mamíferos, en cualquier región del tubo neural nacen antes las neuronas de proyección que las interneuronas (neuronas de circuitos locales). Además, en diversos grupos de mamíferos se ha comprobado que siguen naciendo muchas interneuronas después del nacimiento. Un ejemplo de **neurogénesis postnatal** en nuestra especie son las células granulares del cerebelo. Estas interneuronas, como se comentó anteriormente, nacen en la capa granular externa del cerebelo y su proliferación, que comienza alrededor de la decimotercera semana del desarrollo, dura hasta el séptimo mes de vida postnatal. Las células granulares del bulbo olfatorio y del hipocampo constituyen otros ejemplos de neurogénesis postnatal en mamíferos. Además, desde hace unos años, se están dando a conocer los primeros datos que confirman que en primates adultos, incluido el hombre, se siguen generando neuronas –a partir de células madre– en la capa de células granulares del giro dentado del hipocampo. Estos nuevos datos están consolidando la idea de que el nacimiento –proliferación neuronal o neurogénesis– de, al menos, algunas interneuronas, no se restringe al periodo postnatal temprano. Una idea que ha estado presente en algunos científicos desde que, hace aproximadamente treinta y cinco años, se obtuvieron los primeros datos de la existencia de neurogénesis en el hipocampo de roedores adultos, y que en la década de los ochenta se descubriera este mismo hecho en las estructuras neurales que controlan el canto en los canarios adultos.

Los glioblastos, como se ha comentado anteriormente, conservan su capacidad proliferativa, por lo que las células gliales nacen secuencialmente a lo largo de la vida para cubrir las necesidades del entorno neuronal. En el curso de las fases posteriores del desarrollo, las neuronas se diferenciarán en los distintos tipos de neuronas del SNC y los glioblastos originarán los distintos tipos de células gliales de este sistema. Por tanto, de las células germinales del neuroepitelio del tubo neural –células madre del SN– se originan todas las neuronas y las células gliales que forman el SNC. Como consecuencia de esta actividad proliferativa, la pared del tubo neural se irá engrosando y se formarán secuencialmente las distintas estructuras que componen el SNC.

Zonas de proliferación celular

- Zona ventricular de tubo neural
- Zona subventricular
- Cerebelo: zona ventricular del neuroepitelio, capa granular externa

NEUROGÉNESIS

GLIOGÉNESIS

■ Migración Celular

La fase de migración es el periodo durante el cual las células nerviosas se desplazan desde la zona en la que han nacido hasta su zona de destino. Como se ha comentado, las neuronas que formarán muchas de las estructuras del SNC nacen en la zona ventricular del tubo neural. Poco después, estas neuronas inmaduras comienzan su migración. Al iniciar esta fase, las neuronas se sitúan entre la zona ventricular y la zona marginal y forman la **zona intermedia** o capa del manto (Fig. 15.12). La primera ubicación de las neuronas en esta zona es transitoria, y desde ella prosiguen su desplazamiento hasta alcanzar su destino definitivo. Este desplazamiento provoca el engrosamiento secuencial del neuroepitelio. Además, como la fase de proliferación es también secuencial, es decir, como ni siquiera todas las neuronas que formarán una estructura nacen al mismo tiempo, lo que sucede es que para muchas neuronas la migración supone desplazarse a grandes distancias y entre numerosos obstáculos, es decir, entre las neuronas que comenzaron antes su migración. Una de las cuestiones que más ha intrigado a los investigadores del desarrollo es cómo consiguen las neuronas realizar de modo preciso estos, a veces, largos e intrincados recorridos. Aunque ya a finales del siglo XIX S. Ramón y Cajal hizo una excelente descripción de este proceso, como se verá más adelante, fue a partir de 1970 cuando se conoció con exactitud el mecanismo por el que se produce la migración celular⁴ en el SNC.

Figura 15.12 Diferentes zonas del neuroepitelio del tubo neural.



La migración no es sólo laboriosa en el tubo neural. Como se ha comentado anteriormente, de la cresta neural se originan el SNP y distintos tipos de células (recuérdese Fig. 15.7), que también deben alcanzar destinos muy distantes de su lugar de origen.

A continuación se expone cómo migran las células del tubo neural y cómo realizan este proceso las células derivadas de la cresta neural, ya que ambas utilizan diferentes mecanismos migratorios para llegar a su destino.

Mecanismos de Migración

En el TUBO NEURAL la mayoría de las neuronas inmaduras migran guiadas por un tipo especial de células gliales denominadas **glía radial** (Fig. 15.13). Como se ha comentado anteriormente, las células de glía radial son glioblastos, o se diferencian a partir de ellos, y nacen en la zona ventricular al mismo tiempo que lo hacen las neuronas inmaduras. Su función en la migración neuronal es fundamental ya que sirven de soporte mecánico a las neuronas inma-

⁴ Numerosos investigadores contribuyeron a este conocimiento, y si no se mencionan en el texto no es por falta de méritos, sino por un planteamiento editorial que a veces resulta difícil respetar. En la bibliografía aparecen citados algunos investigadores, como Rakic, Marín-Padilla, Sidman y otros, a los que se deben estos conocimientos.

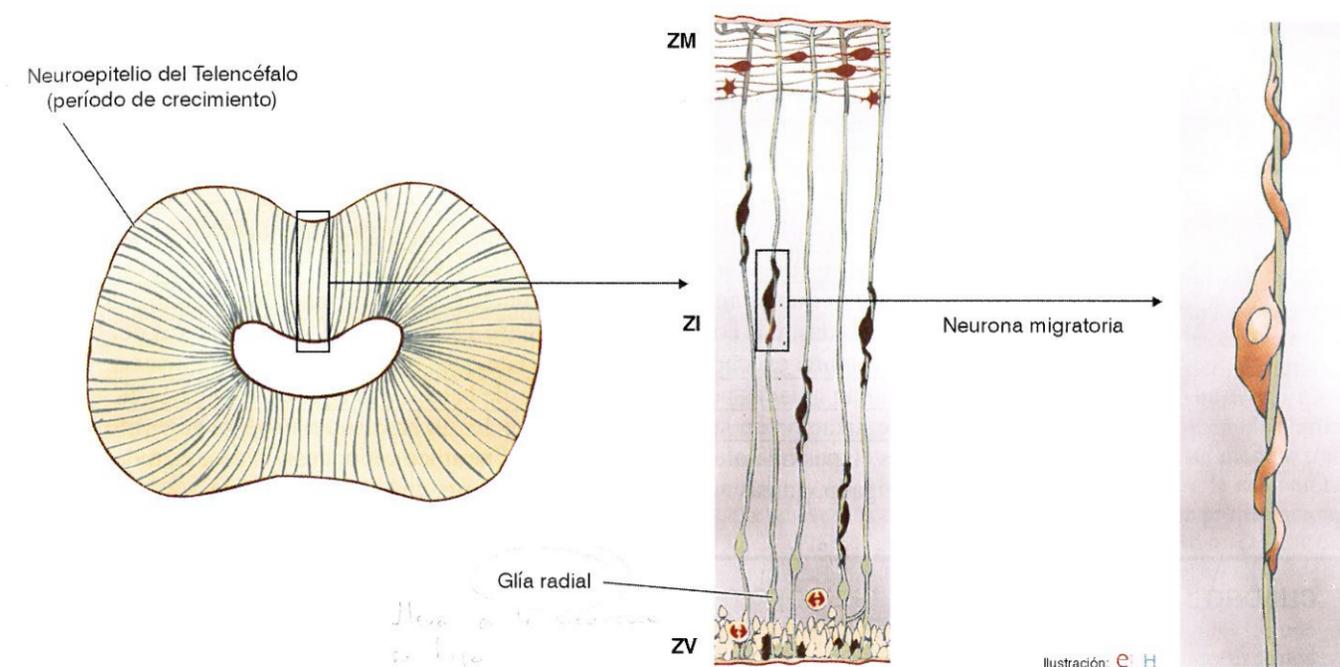


Figura 15.13 Migración celular guiada por la glía radial en el neuroepitelio del telencéfalo. ZI: zona intermedia; ZM; zona marginal, ZV: zona ventricular. Para explicación ver texto (Adaptada de R. L. Sidman y P. Rakic, 1973).

das para su desplazamiento a través del neuroepitelio. Como se muestra en la Figura 15.13, la glía radial mantiene su cuerpo en la zona ventricular y extiende una larga prolongación que atraviesa radialmente el neuroepitelio hasta asirse a la superficie del mismo.

Esta larga prolongación sirve de andamiaje para la migración de las neuronas inmaduras. Las neuronas en migración se desplazan por estas prolongaciones gliales con un movimiento tipo ameboides, es decir, avanzando una prolongación que sirve de guía y atrae el núcleo, y retrayendo después el citoplasma que queda atrás sirviéndose de un proceso de arrastre.

Este mecanismo de migración, que conlleva la interacción entre las neuronas y la glía radial, está controlado por moléculas de la membrana celular. Se han identificado diversas moléculas de la superficie celular que intervienen en la regulación de las interacciones que se producen entre las células durante el desarrollo. En la fase de migración intervienen diversas glucoproteínas que se expresan en periodos tempranos del desarrollo. Las llamadas **moléculas de adhesión celular neurona-glía** (MAC-Ng) son las que realizan el reconocimiento de las prolongaciones de la glía radial para iniciar la migración y controlan la adhesividad de las neuronas migratorias a las mismas para permitir el desplazamiento de la neurona. Una vez terminada la migración, las células de la glía radial adquieren otras funciones o degeneran (ver Cuadro 15.5).

CUADRO 15.5. ¿QUÉ OCURRE CON LA GLÍA RADIAL DESPUÉS DE LA MIGRACIÓN NEURONAL?

Muchos estudios sugieren que una vez finalizada la migración neuronal, parte de la glía radial se transforma en otro tipo de células gliales. En este sentido, en el periodo postnatal temprano, una parte de la glía radial se transforma en astrocitos. Otra parte, sin embargo, permanece como tal glía radial en

determinadas estructuras del SN postnatal. Entre ellas están el cerebelo y el hipocampo, estructuras en las que esta glía radial aporta las vías migratorias a las neuronas que nacen postnatalmente. Por otra parte, se ha sugerido que la glía radial que permanece postnatalmente en la médula espinal y el tronco del

encéfalo influye a través del líquido cefalorraquídeo en la organización del resto del encéfalo. En este mismo sentido, la glía radial que permanece en la neocorteza se cree que ayuda a

organizar los límites de las proyecciones talamocorticales. Finalmente, hay una parte de la glía radial que degenera una vez que se ha terminado la fase de migración neuronal.

El mecanismo de migración guiada desde la zona ventricular por la glía radial se considera universal para todas las células del SNC en desarrollo, tanto para las que se agrupan formando núcleos como para las que forman estructuras laminadas más complejas (ver Cuadro 15.6). Las células granulares del cerebelo son una excepción, en el sentido de que siguen una secuencia inversa, ya que migran guiadas por la glía radial desde la capa granular externa hasta alcanzar la localización en su capa (ver Cuadro 15.7). No obstante, se ha sugerido que en las etapas iniciales del desarrollo del neuroepitelio, cuando éste es todavía muy delgado, quizás no sea necesario el soporte de la glía radial.

CUADRO 15.6. DESARROLLO DEL NEUROEPITELIO DEL TELENCEFALO Y PATRÓN DE MIGRACIÓN EN LA CORTEZA CEREBRAL

El telencefalo embrionario origina los hemisferios cerebrales del encéfalo maduro. En ellos es fácil distinguir la corteza cerebral en la superficie, con sus células dispuestas ordenadamente formando capas, y bajo ésta la sustancia blanca y las estructuras subcorticales. Pero el interrogante es ¿cómo se consigue esta organización durante el desarrollo? y, en particular, ¿cómo se organizan las distintas capas de la corteza cerebral? Los investigadores del desarrollo del SN han fijado su atención en el proceso de migración de las neuronas del neuroepitelio del telencefalo para determinar cómo se forman las capas de la corteza cerebral.

En la Figura A aparece un esquema del **modelo clásico** del desarrollo del neuroepitelio, en el que se puede obser-

var cómo se va organizando la estructura de los hemisferios cerebrales. En esta secuencia se aprecia el engrosamiento progresivo del neuroepitelio y su creciente estratificación, lo que finalmente conduce a la separación entre sustancia gris y sustancia blanca, y al establecimiento de las capas de la corteza cerebral. Este modelo del desarrollo del neuroepitelio ha sido el imperante desde la década de los 70 y, secuencialmente, indica que durante el engrosamiento del neuroepitelio, primero se añade una zona intermedia formada por las neuronas postmitóticas migratorias, después aparece una placa cortical, formada por las neuronas que constituirán las capas (II-VI) de la corteza cerebral, posteriormente aparece una zona subventricular y finalmente, aparece una subplaca formada

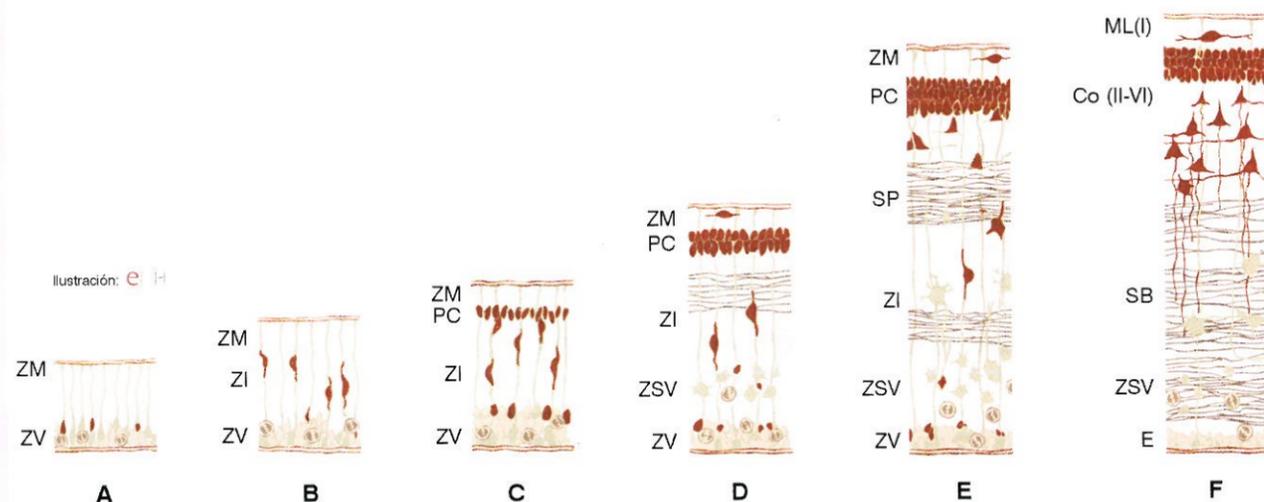


Figura A Esquema del modelo clásico del desarrollo del neuroepitelio. Se representan esquemáticamente las fases de crecimiento (A-F) del neuroepitelio. Co (II-VI): capas de la corteza cerebral. E: epéndimo. ML(I): capa molecular. SB: sustancia blanca. PC: placa cortical; SP: subplaca; ZSV: zona subventricular; ZV: zona ventricular; ZM: zona marginal; ZI: Zona intermedia. Para comentario ver texto (Adaptada de P. Rakic, 1984).

por numerosas fibras y células migratorias. Según este modelo, al final del desarrollo del neuroepitelio, la zona marginal se transforma en la capa I de la corteza cerebral, en la placa cortical se forman las restantes capas de la corteza (II-VI), la subplaca desaparece, la zona intermedia se transforma en la sustancia blanca y la zona ventricular forma la capa epéndimaria de los ventrículos.

Sin embargo, actualmente se considera que hay que modificar este modelo de acuerdo con los descubrimientos realizados en paralelo a su vigencia. Según esta nueva visión, la migración de las neuronas que formarán la corteza cerebral sigue una secuencia diferente, que aparece representada en la Figura B.

De acuerdo con este **modelo actual**, las neuronas que han nacido en la zona ventricular comienzan a migrar y forman una zona intermedia de neuronas migratorias que se dirigen hacia la zona marginal, que es todavía una región sin células. Las primeras neuronas que llegan a la zona marginal se encuentran con fibras procedentes del tronco del encéfalo que forman una capa plexiforme superficial, que constituye el primer estrato horizontal de la corteza. Las neuronas entran en esta capa plexiforme y forman la preplaca cortical. Las neuronas que migran posteriormente forman, dentro de la preplaca, la placa cortical. Esta placa cortical divide horizontalmente la preplaca en dos y, así, se forman la capa I, por encima de la placa cortical, y la subplaca por debajo de la misma. En la capa I se instalan las primeras neuronas que llegaron a la capa plexiforme, las células horizontales de Cajal-Retzius. En la placa cortical se forman las otras capas de la corteza cerebral (capas II-VI).

Ambos modelos coinciden en el **patrón con el que se establecen** las neuronas dentro de la placa cortical, pero difieren, no obstante, en el **patrón migratorio** que siguen las

neuronas hasta establecerse en su capa. Según ambos modelos (Figs. A y B), las neuronas migratorias se establecen en la placa cortical siguiendo un **patrón de dentro-hacia afuera**. Las primeras neuronas que migran forman la capa VI. Las siguientes en llegar terminan su migración formando la capa V, y así sucesivamente hasta que queda formada la capa II. Este patrón de establecimiento correlaciona con la fecha de nacimiento de las neuronas.

Sin embargo, ambos modelos difieren respecto al **patrón migratorio**. En la Figura C se presenta la secuencia de proliferación y el patrón de migración en la corteza cerebral de un feto de rata, según el modelo clásico. En ella se muestra que las neuronas que nacen antes se sitúan más profundas en la corteza, mientras que las que nacen más tarde lo hacen en las capas superficiales. Según este modelo tradicional, las neuronas migran directamente a la capa en la que se establecen, de acuerdo con su fecha de proliferación.

En la Figura D, sin embargo, se observa que el patrón de migración de las neuronas corticales según el modelo actual de desarrollo del neuroepitelio es distinto. Como se ha comentado en los párrafos anteriores, según este nuevo modelo, las capas de la corteza cerebral se establecen siguiendo un patrón de dentro-hacia afuera, en relación con la fecha de nacimiento, con la excepción de la capa I, que contiene las primeras células que nacen y ocupan la capa más superficial. A esta capa y a sus células horizontales de Cajal (células de Cajal-Retzius), se les ha asignado una función importante en la migración y en el proceso de estratificación de las neuronas de la placa cortical. Según este modelo, el patrón de migración de las neuronas de la placa cortical se caracteriza porque todas las neuronas migratorias alcanzan la capa I y después descienden hasta alcanzar su capa, estableciéndose en ellas según el patrón de dentro-

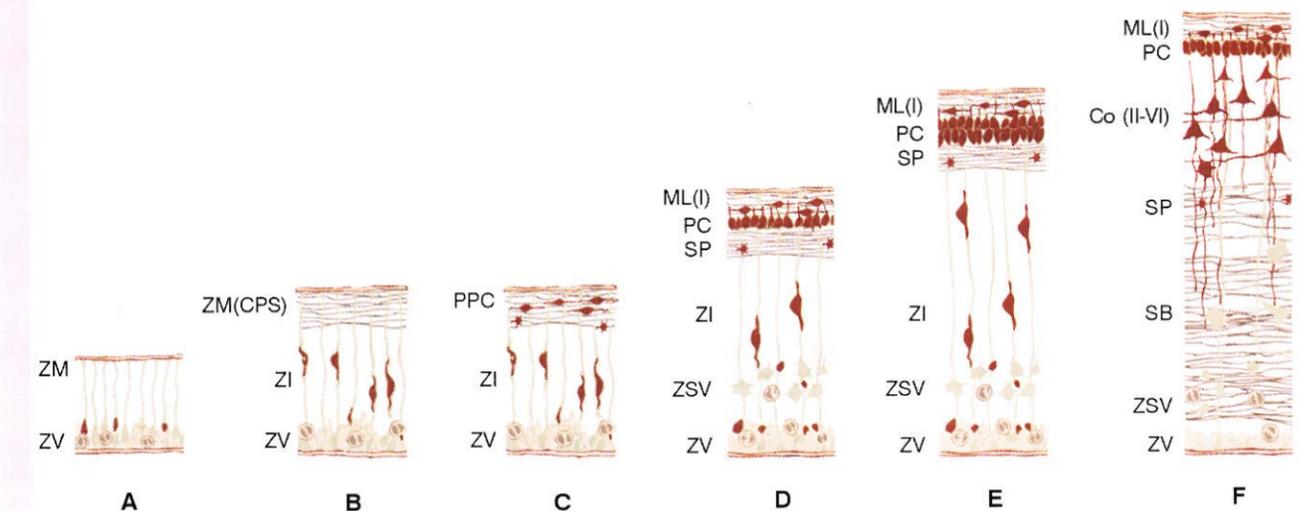


Figura B Modelo actual del desarrollo del neuroepitelio de la corteza cerebral. Las abreviaturas son las mismas que en la Figura A. CPS: capa plexiforme superficial; PPC: preplaca cortical. Para explicación ver texto (Realizada según texto de M. Marín-Padilla, 1998).

hacia afuera. Un gran número de células, las que se diferencian como células piramidales, no pierden su contacto con la capa I, lo que hace cambiar la convicción más usual de que

las neuronas piramidales, tras situarse en su capa, extienden sus dendritas hacia la capa I; no es que las extiendan, sino que éstas nunca perdieron su contacto con la capa I.

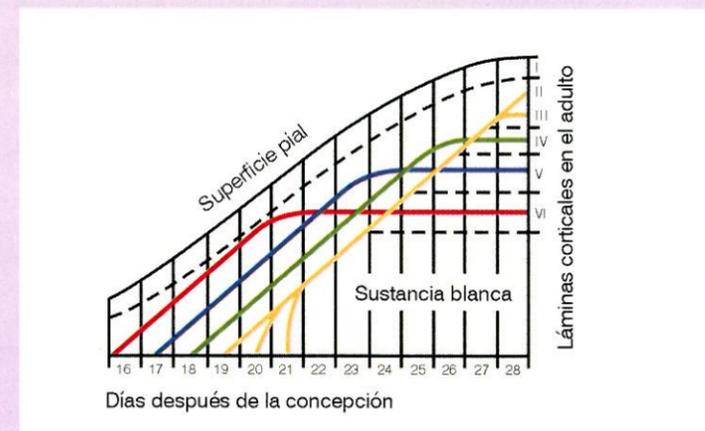


Figura C Patrones de migración y de establecimiento de las neuronas inmaturas, en relación con la fecha de proliferación, en la corteza cerebral de un feto de rata, según el modelo clásico (Adaptada de M. Jacobson, 1991).

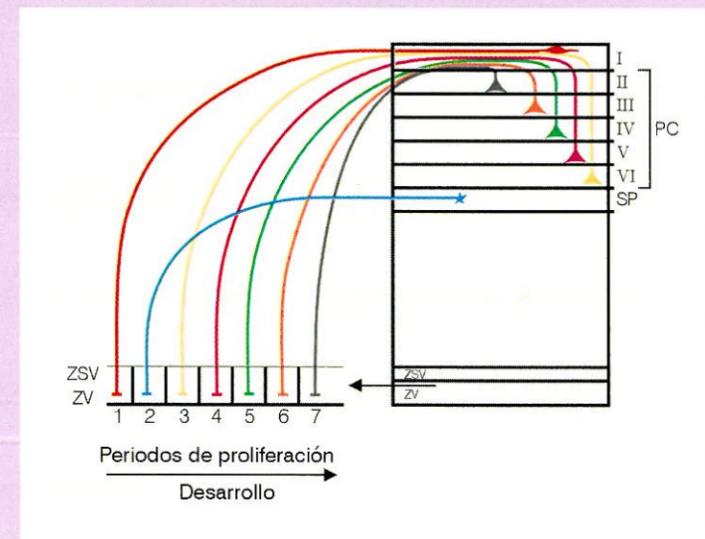


Figura D Esquema de los patrones de migración y establecimiento de las neuronas corticales en relación con el periodo de proliferación, según el modelo actual del desarrollo de la corteza cerebral. Obsérvese que este patrón de migración implica que las neuronas que primero proliferan ocupan la capa I y que todas las neuronas de la placa cortical ascienden por las capas formadas antes, hasta alcanzar la capa I. Después, estas neuronas descienden hasta ocupar su capa siguiendo el patrón de dentro hacia afuera. Las zonas de proliferación se han separado para clarificar el esquema. PC: placa cortical; SP: subplaca; ZSV: zona subventricular; ZV: zona ventricular (Basado en texto de M. Marín-Padilla, 1998).

Las células de la **CRESTA NEURAL** siguen un mecanismo diferente de migración, ya que llegan a su zona de destino ayudadas por moléculas de la **matriz extracelular**. El inicio de la migración de las células de la cresta neural lo determina la maduración de la matriz extracelular que la bordea. Estas células migran guiadas por las vías que establecen las moléculas de esta matriz, y su destino depende totalmente de la ruta que ésta les marca. Son tan dependientes de la misma en este proceso que, cuando se realiza un trasplante desde una zona de la cresta neural a otra, las células migran por la ruta que les marcan las moléculas de la matriz extracelular característica de su nueva localización. Se han descrito dos **vías de migración** para las células de la cresta neural (Fig. 15.14). Las de la región craneal del embrión migran a través de una vía lateral bajo la superficie del ectodermo –vía dorsolateral–, y la matriz extracelular que las guía determina que se diferencien en células no neurales.

CUADRO 15.7. PATRÓN DE MIGRACIÓN EN EL CEREBELO

Las células del cerebelo que proliferan en la zona ventricular (células de Purkinje, células de Golgi y células de los núcleos profundos) siguen la secuencia habitual de migración a través de la zona intermedia hasta situarse en su capa. Sin embargo, las células granulares del cerebelo, como se ha comentado, no proliferan en la zona ventricular, sino que lo hacen en la **capa granular externa**. En la Figura A se muestra el desarrollo del neuroepitelio del cerebelo para señalar la aparición de la capa granular externa y la dirección de migración de las células granulares.

Estas células siguen un proceso de migración inversa que ya fue descrito por S. Ramón y Cajal. Para explicar cómo se produce este proceso, en la Figura B se muestra un esquema de la corteza del cerebelo, adaptado de este autor. Las células granulares que se ven en esta figura situadas en la capa granular externa, nacieron en esta capa a partir de células progenitoras que realizaron una primera

migración desde la zona ventricular del techo del IV ventrículo y se situaron en la superficie del cerebelo. En la situación en que se ven en la figura, algunas están comenzando su migración. En primer lugar emiten unas prolongaciones bipolares a lo largo de la lámina y, posteriormente, cuando han formado estas prolongaciones, que son sus futuros axones, o fibras paralelas, quizás por presión de las mismas, los somas emiten una tercera prolongación y se descuelgan tras ella. Como se ha comentado, se sabe que lo hacen guiadas por fibras de la glía radial. A través de esta migración inversa, las células granulares de la capa externa pasan a ocupar su sitio definitivo, la capa granular, bajo la capa de células de Purkinje. Posteriormente, la capa germinal desaparece y queda la capa molecular invadida por las fibras paralelas y por las arborizaciones de las dendritas de las células de Purkinje, junto a las interneuronas características de esta capa.

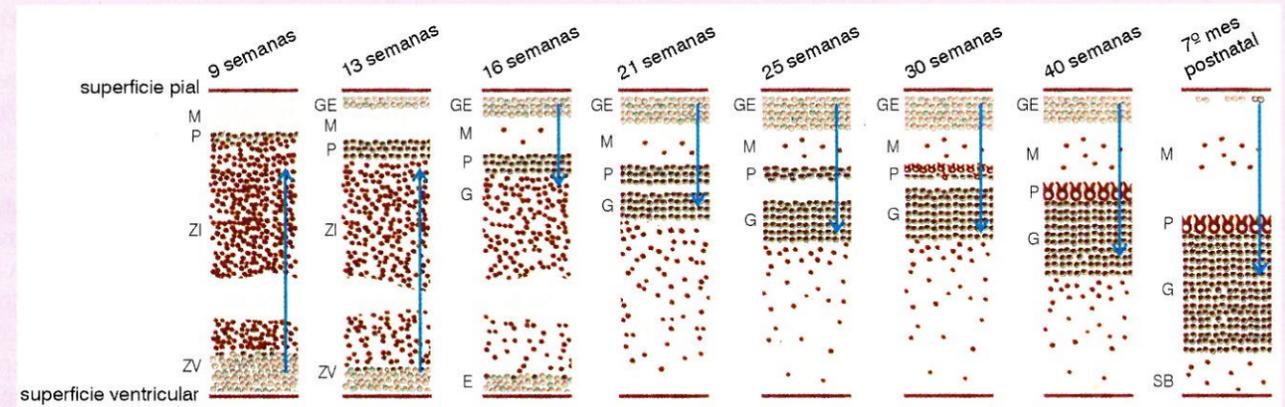


Figura A Secuencia de desarrollo del cerebelo en humanos. Alrededor de la 9.ª semana de gestación las células de Purkinje comienzan a migrar y a agruparse para formar una capa. Entre la décima y undécima semana llegan a la superficie externa células progenitoras procedentes de la zona ventricular. En la decimotercera semana ha comenzado la proliferación de las células granulares; aparece la capa granular externa en el cerebelo. En la decimosexta, las células de esta capa comienzan su migración en dirección inversa, y comienza a formarse la capa granular interna, en un periodo que dura hasta el séptimo mes de vida postnatal. E: epéndimo; G: capa granular; GE: capa granular externa; M: capa molecular; P: capa de células de Purkinje; SB: sustancia blanca; ZI: zona intermedia (Adaptada de R.L. Sidman y P. Rakic, 1973).

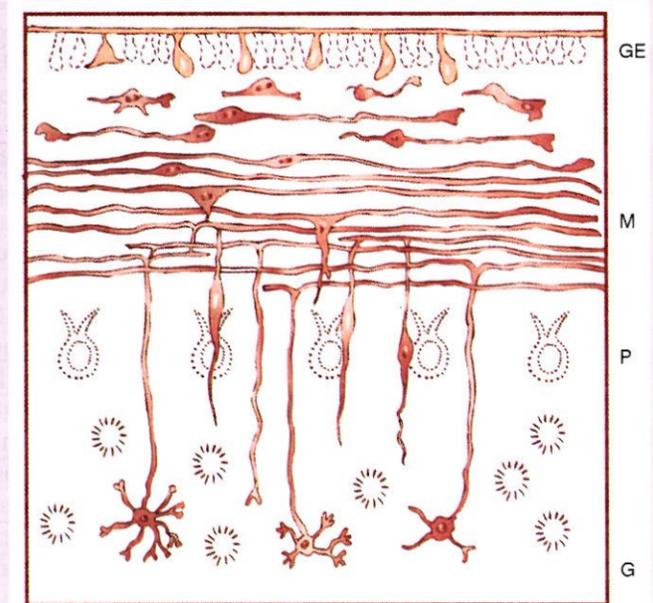
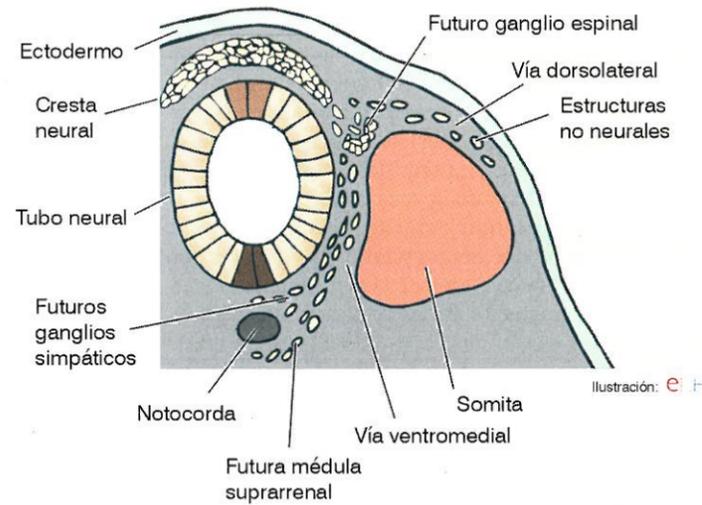


Figura B Migración de las células granulares del cerebelo. G: capa granular; GE: capa granular externa; M: capa molecular; P: capa de células de Purkinje. Para explicación ver texto (Adaptada de S. Ramón y Cajal, 1899-1904).

Ilustración: C. H.

Figura 15.14 Vías de migración de las células de la cresta neural. Las células que migran por la vía ventromedial originan las células del SNP y las células de la médula suprarrenal. Las que siguen la vía dorsolateral se desarrollan en tejidos no neurales (recuerde Fig. 15.7) (Adaptada de M. Jacobson, 1991).



Por el contrario, las células de la cresta neural de la región del tronco lo hacen por una vía ventral –vía ventromedial–, que discurre entre el tubo neural y los somitas, y la matriz extracelular que las guía determina que se diferencien las distintas células del SNP y las células de la médula suprarrenal.

En este proceso migratorio también son fundamentales las propiedades de adhesividad de las células. En la superficie de las membranas celulares existen receptores para distintas moléculas. Durante la migración celular, en la superficie de la membrana se activan receptores para moléculas de la matriz extracelular y, también, receptores para moléculas de adhesión celular. Los cambios que se producen en estos receptores, y los componentes de la matriz extracelular de su entorno, determinan si las células se adhieren con más fuerza entre sí o con las sustancias de la matriz extracelular, y si terminan o no la migración. Una de las moléculas de la matriz extracelular fundamental para este proceso migratorio es la **fibronectina** (una glucoproteína que es el principal componente de las membranas de las células del epitelio que bordea las vías de migración de las células de la cresta neural), ya que aporta lugares de adhesión a los receptores de la membrana y facilita el desplazamiento de las células migratorias. Esta glucoproteína se reemplaza por otras, como la **laminina**, en los sitios donde se produce la agregación de las células. Los balances que se establecen entre éstos y otros componentes de la matriz extracelular permiten que las células terminen su migración y se agreguen formando ganglios. Además, se producen cambios en las propiedades adhesivas de las células. Así, las moléculas de adhesión celular (MAC) están inactivadas en las células de la cresta neural que están migrando y se activan cuando se agregan para formar los ganglios.

Se podría preguntar ¿de qué manera saben las células cómo, cuándo y dónde terminar su migración? El cómo y el cuándo, parece que pueden estar bastante relacionados con el propio mecanismo migratorio. Es decir, parecen estar regulados por alteraciones en la adhesividad de las células, provocadas por cambios en la activación de las MAC, y por la participación de las moléculas de la matriz extracelular. En la corteza cerebral y cerebelosa, cuando terminan su migración, las neuronas se agregan con otras que han migrado a sus alrededores para formar las distintas capas, y lo mismo sucede con las células que se agrupan formando otras estructuras. Este proceso también está contro-

lado por las moléculas de adhesión celular. La cuestión de qué es lo que determina dónde finalizan su migración y establecen su destino las neuronas, es más controvertida. Hay dos teorías básicas respecto al destino de las células: 1. la que considera que la posición que toma una neurona al terminar su migración puede estar determinada por la interacción que establece con el entorno al que llega, es decir, con las células previamente establecidas (**teoría epigenética**); y 2. otra, opuesta a la anterior, que considera que el destino de las células puede estar ya preestablecido en la zona ventricular del neuroepitelio, es decir, antes de iniciar su migración (**teoría preformacionista**).

Retomando lo expuesto hasta el momento respecto a la proliferación y migración celular, se puede decir que muchas neuronas inmaduras que formarán las distintas estructuras del SNC nacen en la zona ventricular del neuroepitelio en el periodo prenatal, e inmediatamente después inician su periodo de migración para alcanzar su destino. En este proceso son guiadas por la glía radial existente en la zona ventricular en el periodo de nacimiento de las neuronas inmaduras. En este periodo son fundamentales las interacciones entre las células; las moléculas de adhesión celular existentes en las membranas celulares controlan el reconocimiento y la adhesividad de las neuronas a la glía. El final del periodo migratorio también está controlado por cambios en la adhesividad celular. No se debe obviar, sin embargo, que en algunas estructuras las fases de proliferación y migración presentan características peculiares, entre ellas, las que se han mencionado en el cerebelo, en el que se producen tres fenómenos especiales: respecto al lugar de proliferación, la fecha de nacimiento y la dirección migratoria de las células granulares. Finalmente, se ha visto que en el SNP, el mecanismo de migración lo proporciona la matriz extracelular. Todo ello pone de manifiesto la importancia de las interacciones entre los distintos componentes del organismo durante el desarrollo.

■ **Diferenciación Neuronal y Formación de las Vías de Conexión**

Cuando la neurona termina su migración comienza a madurar. Este **periodo de maduración** comprende varias fases entre las que existe cierto solapamiento: diferenciación, formación de las vías de conexión y establecimiento de conexiones. Cuando las neuronas inmaduras han terminado su migración y alcanzado su destino, comienza la fase de **diferenciación neuronal**. En esta fase, la neurona adquiere las características morfológicas y fisiológicas de la neurona madura (adulta). Como se muestra en la Figura 15.15, para que una neurona inmadura adquiera la forma de una neurona piramidal o una célula de Purkinje

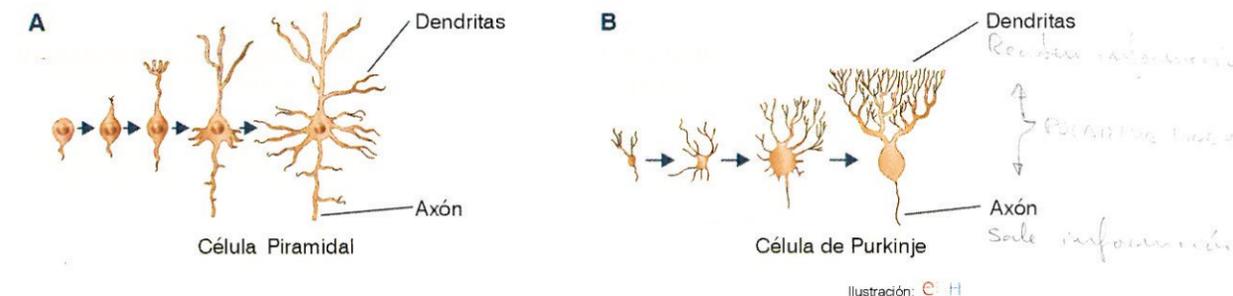


Figura 15.15 A. Diferenciación de una célula piramidal de la corteza cerebral. B. Diferenciación de una célula de Purkinje del cerebelo.

Destino de las células:
1º epigenético
2º preformacionista

RESUMEN

Periodo de maduración:
- diferenciación
- formación de las vías de conexión
- establecimiento de conexiones

Dendritas
Receben información
Axón
Sale información

je, se produce un complejo proceso de crecimiento que lleva consigo la diferenciación de una de sus prolongaciones como axón, y la elaboración de una compleja arborización dendrítica.

Los cultivos de tejido de neuronas inmaduras han permitido comprobar que tanto las células piramidales de la corteza cerebral como las células de Purkinje del cerebelo adquieren sus formas características cuando son cultivadas en este medio artificial. Sin embargo, también se ha observado que su diferenciación dendrítica es menos elaborada. Esto ha llevado a pensar que la diferenciación morfológica básica de una neurona está programada antes de que alcance su destino, pero que el pleno desarrollo de su arborización depende del entorno de las neuronas y de las interacciones que se establecen entre ellas.

Según investigaciones recientes sobre el desarrollo de la corteza cerebral, la diferenciación de las características comunes de las **células piramidales** en el periodo temprano del desarrollo está controlada por las interacciones con las células de Cajal-Retzius de la capa I. Como se ha comentado (Cuadro 15.6), todas las neuronas inmaduras destinadas a la placa cortical ascienden hasta la capa I, establecen contactos con estas células y se van diferenciando progresivamente. En la corteza cerebral humana, entre las semanas 8 y 15 de gestación, las neuronas de la placa cortical adquieren una morfología común característica del periodo temprano del desarrollo (cuerpo fusiforme, una dendrita apical con su ramillete en la capa I y su axón descendente, ver Fig. 15.15A). Esta diferenciación está controlada por las células y el entorno extracelular de la capa I ya que hasta entonces, todas las neuronas de la placa cortical tienen características morfológicas comunes. A partir de la semana 15 de gestación y hasta después del nacimiento, hay un segundo periodo de maduración en el que se diferencian los distintos tipos de neuronas corticales. En esta segunda fase se produce la maduración de la arborización dendrítica y se desarrollan la gran mayoría de espinas dendríticas. Este periodo de maduración está relacionado con la formación de las vías de conexión y el periodo de establecimiento de conexiones, que son fundamentales para la completa diferenciación neuronal. Las aferencias talámicas son fundamentales para la diferenciación completa de las neuronas corticales. De igual modo, las conexiones que establece la célula de Purkinje son fundamentales para su diferenciación. Entre ellas se han resaltado fundamentalmente las conexiones con las fibras trepadoras de la oliva inferior y con las células granulares.

La maduración de la neurona implica, además de unas características morfológicas, la adquisición de propiedades fisiológicas específicas. En el sistema nervioso autónomo (capítulos 12 y 23), experimentos de cultivo de tejidos han demostrado que las células de los ganglios simpáticos pueden desarrollar propiedades adrenérgicas o colinérgicas dependiendo del entorno en el que maduran. Es decir, que la expresión de sus propiedades noradrenérgicas queda determinada por el entorno extracelular.

Una conclusión respecto a la maduración neuronal es, por tanto, que el patrón básico del tipo neuronal está predeterminado genéticamente, pero que la completa diferenciación neuronal depende de las interacciones neuronales y, por tanto, de la actividad neural. A continuación se expone el proceso por el que se establecen estas vías de conexión.

El Cono de Crecimiento

En 1890, S. Ramón y Cajal, investigando en tejido neural de embriones de pollo, descubrió en los terminales de los axones en crecimiento una estructura que describió como "una conglomeración protoplásmica de forma cónica, dotada de movimiento ameboide", y la bautizó con el nombre de **cono de cre-**

cimiento. El complejo proceso de crecimiento de la neurona inmadura depende de estas estructuras. Los conos de crecimiento existen en todos los extremos de las prolongaciones neuríticas (axones y dendritas) que están desarrollándose y son los que propulsan su crecimiento. Su forma, que es similar en diferentes especies, varía desde una simple extensión del terminal a modo de dedo, denominado **filopodio**, a una estructura más elaborada como la que aparece en la Figura 15.16. Los conos de crecimiento extienden y retraen los **filopodia**, que se agarran al substrato en el que crecen y tiran del cono de crecimiento, promoviendo a su vez el estiramiento de las neuritas (axones y dendritas). Estos movimientos contráctiles del cono de crecimiento están controlados por el citoesqueleto celular. Otro de los objetivos de los movimientos del cono es captar nuevo material de carácter nutritivo para promover el crecimiento global de la neurona. En el entorno de las neuronas existen sustancias, denominadas **sustancias neurotróficas**, que favorecen el crecimiento de las prolongaciones. Entre ellas, el **factor de crecimiento nervioso (FCN)** ha sido la más investigada. El FCN es fundamental para el crecimiento y la maduración de las neuronas del sistema nervioso periférico, y se volverá a él al tratar el establecimiento de la conectividad neuronal y la muerte celular.

Factores que Guían los Axones hacia sus Destinos

El crecimiento que implica la maduración de las neuronas lleva también consigo otras imposiciones. Las neuronas extienden sus axones y deben dirigirlos a sus blancos (estructuras de destino) apropiados, pero ¿cómo eligen la vía por la que han de dirigirse hacia una estructura determinada e incluso hacia una zona concreta de la misma?. Por ejemplo, un axón de un núcleo talámico de relevo, tiene que elegir la cápsula interna, elegir la ruta ascendente a la corteza cerebral, elegir el lóbulo, el área y una vez allí la columna y la capa en la que establecer sus contactos.

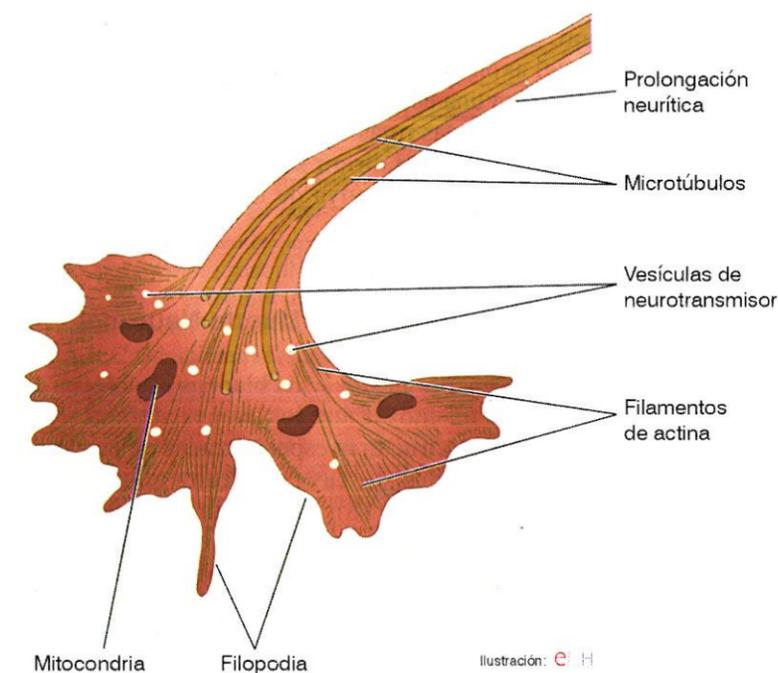


Figura 15.16 Representación esquemática de un cono de crecimiento.

Los factores que contribuyen a guiar los axones hacia sus destinos implican tanto procesos de reconocimiento molecular o de afinidad química, como soportes de tipo mecánico (Figura 15.17).

Una versión pionera de un proceso de *afinidad química* la propuso S. Ramón y Cajal, que consideró que desde las zonas de destino de los axones emanaban sustancias que los dirigían hacia ellas. Estas sustancias con esta capacidad directriz se denominan **sustancias neurotrópicas**. Posteriormente, al FCN se le ha atribuido también esta capacidad. Una de las pruebas más contundentes de este mecanismo es la que se ha encontrado en la placa del suelo de la médula espinal, en la que se han identificado unas moléculas, las *netrinas*, que tienen este efecto neurotrópico y dirigen las proyecciones comisurales (que cruzan) en la médula espinal.

En la década de 1960, R. Sperry, quien recibió el Premio Nobel de Medicina en 1981 por sus investigaciones sobre el cerebro dividido y sobre el desarrollo de las vías visuales, propuso otra versión del proceso de afinidad química que se ha denominado **hipótesis de la quimioafinidad**. Según esta hipótesis, cada célula tiene su propia señal de identificación química y sus axones en crecimiento se dirigen hacia señales complementarias específicas liberadas por las neuronas con las que contacta. Esta hipótesis, con el grado de especificidad que se formuló, se considera poco aceptable. Actualmente se considera más probable que existan moléculas de reconocimiento entre grupos de neuronas, que marcas o señales específicas de reconocimiento entre neuronas concretas.

Por otra parte, se ha comprobado que los axones se dirigen hacia sus blancos guiados de diversos modos por el entorno en el que crecen. Este entorno lo proporciona la **matriz extracelular**, y parece que en ella se pueden establecer rutas o senderos que guían los axones a su destino. Además, las interacciones que se producen entre las moléculas de este substrato y los receptores específicos de los conos de crecimiento también contribuyen a guiar los axones en su recorrido. Parece que las moléculas de la matriz extracelular de una zona concreta no sólo dirigen a los axones correspondientes hacia sus blancos, sino que también repelen e impiden la extensión de otros axones próximos. El balance que se establece entre las distintas moléculas de la matriz extracelular va cambiando durante el recorrido del axón y cuando éste llega a su destino, un nuevo entorno extracelular puede señalar la detención del crecimiento del axón. Éste puede ser un mecanismo útil para los primeros axones que crecen en una estructura (axones pioneros). Los que crecen posteriormente pueden seguir las rutas marcadas por estos pioneros, o agruparse en torno a éstos y a otros para dirigir su crecimiento. Este mecanismo, que se denomina **fasciculación**, se apoya de nuevo en las propiedades de adhesión de las MAC (Figura 15.17).

■ Establecimiento de Conexiones y Muerte Neuronal

Cuando los axones en crecimiento llegan a sus blancos establecen comunicación con las neuronas de los mismos. Entre los axones aferentes y las neuronas de destino se forman unas estructuras especializadas en la transmisión de señales neurales, denominadas **sinapsis**, cuya estructura y función se presenta en capítulos posteriores (ver capítulo 18). El periodo en el que se forman las sinapsis se denomina **sinaptogénesis**. Este periodo comienza muy pronto en el desarrollo de modo que, mientras unas neuronas están proliferando, otras ya están formando sinapsis. No obstante, se ha comprobado en diversos grupos de mamíferos, y en diversas estructuras, que el mayor número de sinapsis se forma durante el periodo postnatal.

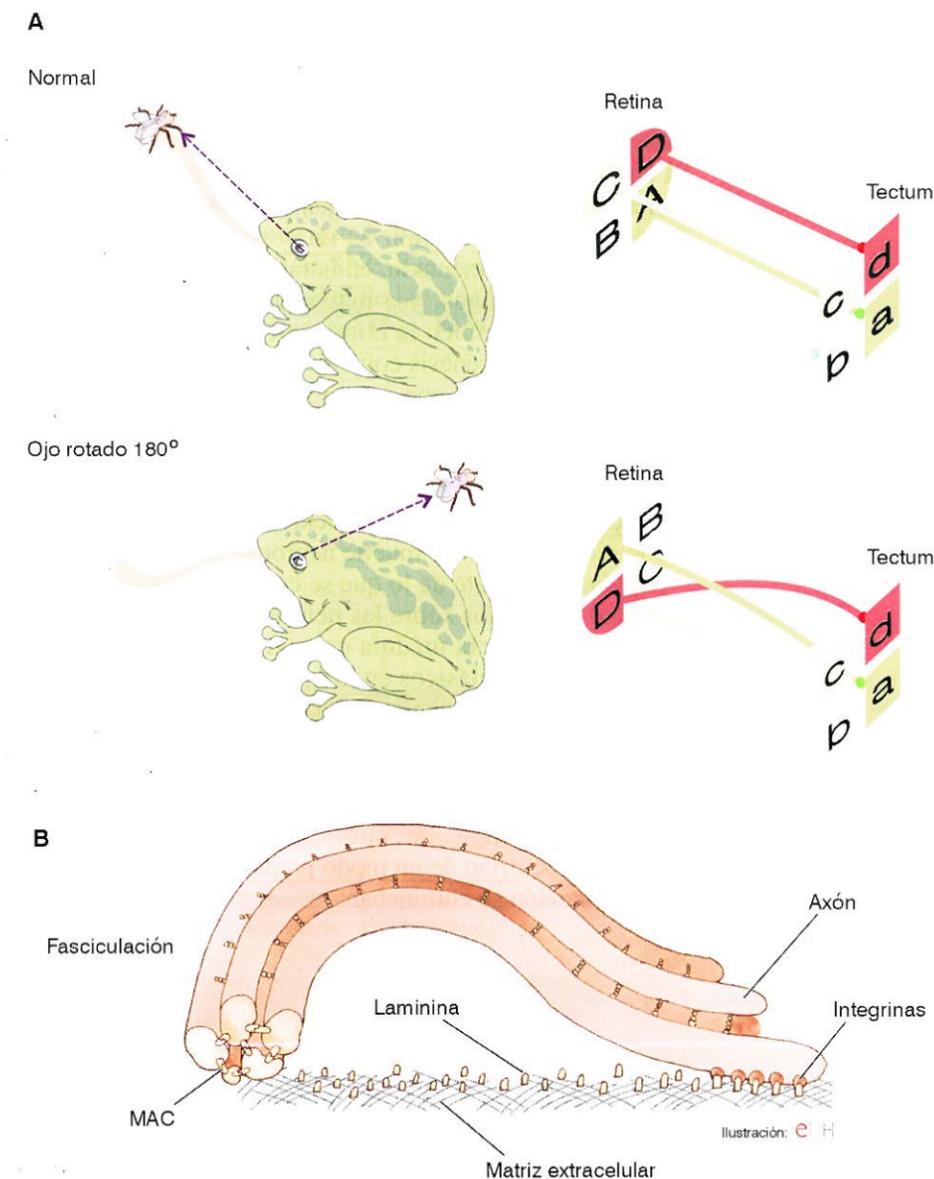


Figura 15.17 Factores que guían los axones a su destino. **A.** Hipótesis de la quimioafinidad. Tras los resultados que obtuvo en experimentos de regeneración, en ranas a las que había seccionado el nervio óptico y rotado los ojos 180°, R. Sperry dedujo que los axones en desarrollo tienen la capacidad de reconocer sus blancos específicos. Observó que las ranas actuaban también de modo invertido, por ejemplo para alcanzar una mosca, y dedujo que esto se explicaba porque al rotar el ojo se había invertido su representación visual en el tectum (colículo superior). Según Sperry esto sólo podía explicarse si cada axón de la retina había reestablecido su conexión con la neurona del tectum a la que había estado conectada antes de la sección del nervio óptico, es decir, si las neuronas A,B,C,D hubieran reestablecido sus conexiones exactamente con las neuronas a,b,c,d, lo que provocaría tras la rotación una inversión de la representación visual. Por ejemplo, en una situación normal, la mosca incide sobre unas células de la retina (C y B) que indican que está situada delante, y la rana acierta a alcanzarla con la lengua. Sin embargo, al rotar el ojo, la rana percibe al revés. Una mosca situada hacia atrás, ahora incidirá sobre las células de la retina de la rana, que originalmente indicaban que el objeto estaba situado delante (C y B), con lo cual la rana se equivoca y lanza la lengua erróneamente hacia delante. Su hipótesis de la quimioafinidad establecía que cada axón posee el código químico de la neurona exacta con la que debe conectarse. **B.** Interacción de los axones con el medio en el que crecen: relación con la matriz extracelular y fasciculación. El substrato o matriz extracelular en el que crecen las células tiene un alto contenido de glucoproteínas fibrosas, como la laminina y la fibronectina, que forman como una espesa red por la que viajan los axones. En los conos de crecimiento existen receptores (integrinas) a los que se unen estas moléculas. La interacción receptor/glucoproteína promueve el crecimiento de los axones y les guía a su destino. Los axones tienden a viajar juntos (fasciculación) siguiendo la ruta de algún axón pionero. Para ello se unen a otros mediante moléculas de adhesión celular (MAC) (A: Adaptada de J. P. J. Pichel, 1997).

Tanto en el SNC como en el SNP, la sinaptogénesis se lleva a cabo en dos fases. Una **primera fase** de sobreproducción en la que se forman numerosas sinapsis provisionales, y una segunda fase en la que se eliminan muchas de las que se realizaron inicialmente y se reorganizan las restantes (ver más adelante, Figs. 15.21 y 15.22). Esta secuencia de sobreproducción-eliminación se ha comprobado en numerosas estructuras de diversas especies, entre ellas la humana, de la que aparece un ejemplo en la Figura 15.18.

La sobreproducción es una estrategia general durante el desarrollo. Como ya se ha comentado, en la fase de proliferación hay una gran sobreproducción de neuronas, y a más neuronas, más axones y más sinapsis. Del mismo modo, también la eliminación es una estrategia general. La primera fase de la sinaptogénesis coincide con otro acontecimiento regresivo, como es la **muerte neuronal** que ocurre normalmente durante el desarrollo (*apoptosis*). La tasa de muerte neuronal se estima entre el 25%-75% de las poblaciones iniciales y ocurre en el último periodo prenatal y en el periodo postnatal temprano cuando, como se ha indicado, se produce el gran incremento en la formación de sinapsis. Esta coincidencia ha llevado a pensar que estos dos procesos, sinaptogénesis y muerte neuronal, están relacionados.

Una gran parte de lo que se conoce a este respecto procede de los experimentos realizados sobre las neuronas del sistema nervioso autónomo y las motoneuronas de la médula espinal. Como se muestra en la Figura 15.19, experimentos ya clásicos en la investigación del desarrollo demostraron que las motoneuronas que no podían realizar sinapsis porque se eliminaban sus células-blancas antes de que sinaptaran sobre ellas, morían. También demostraron que si el área blanco de los axones aumentaba, se reducía la muerte neuronal. Por el contrario, las fases previas al establecimiento de las conexiones, tales como proliferación, migración, diferenciación inicial y crecimiento de los axones, ocurrían de un modo predeterminado y no se afectaban si los blancos de conexión se eliminaban.

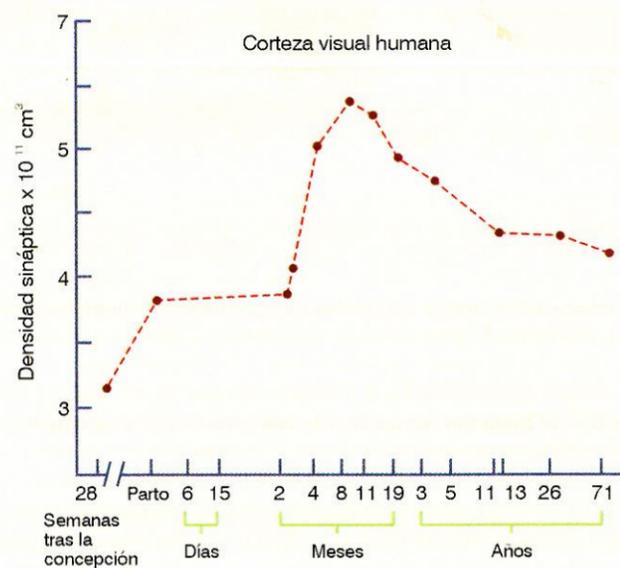


Figura 15.18 Sobreproducción y eliminación de sinapsis en la corteza visual humana. Como se puede observar, hay un gran aumento de sinaptogénesis entre el 2.º y 4.º mes después del nacimiento. Este incremento en la producción de sinapsis va seguido de la eliminación de casi el 40% de las sinapsis entre los 8 meses y los 11 años (De P. Huttenlocher et. al. 1990. Adaptada de P. Huttenlocher, 1994).

Estos experimentos demostraron que la supervivencia de las neuronas dependía del establecimiento de conexiones con sus blancos. La explicación respecto a qué podían proporcionar estos blancos para promover la supervivencia de las neuronas llegó con el descubrimiento del FCN, la primera sustancia neurotrófica conocida, como ya se ha comentado. El FCN fue descubierto por R. Levi-Montalcini a mitad del siglo XX, y sus efectos sobre la supervivencia de las neuronas de los ganglios simpáticos y espinales (de la raíz dorsal) fueron el punto de partida de la que se ha denominado **hipótesis neurotrófica** que, en principio, se aplicó al SNP. Según esta hipótesis, las células blanco liberan el FCN que actúa al nivel de las sinapsis promoviendo el mantenimiento y supervivencia de las neuronas (Fig. 15.20).

A

Extirpación del brote de una extremidad

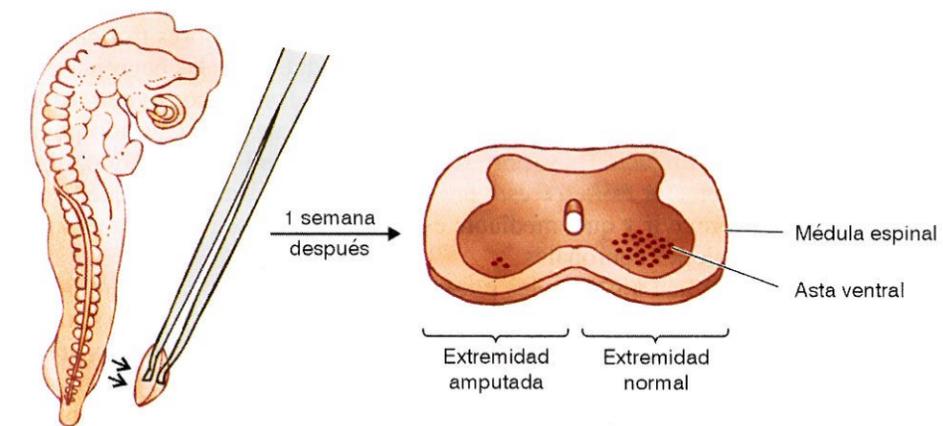


Ilustración: C·H

B

Implantación del brote de una extremidad "extra"

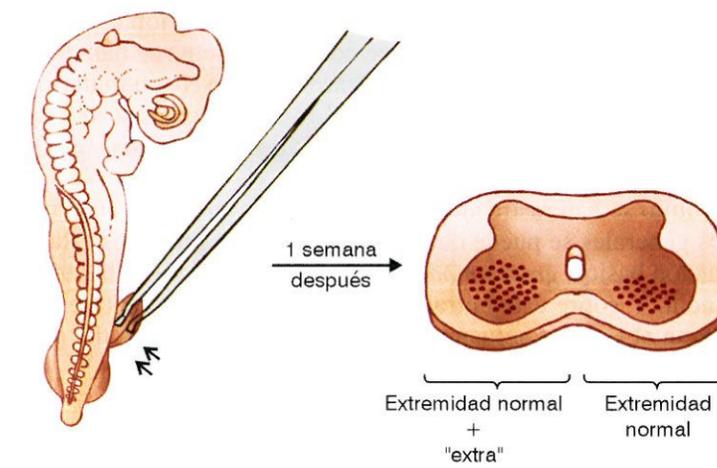
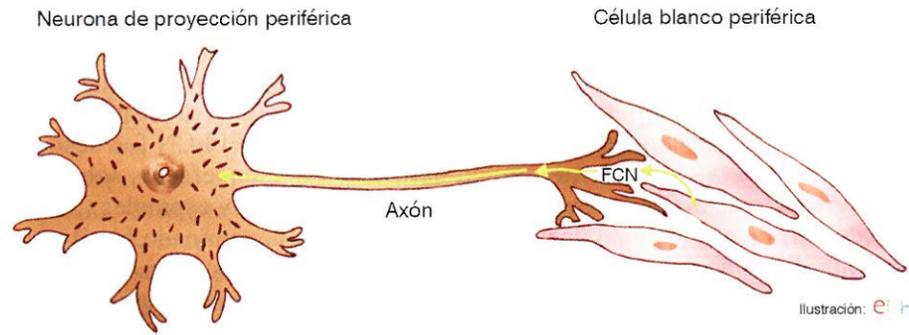


Figura 15.19 Efecto del tamaño de los blancos sobre la supervivencia neuronal. **A.** En embriones de pollo se comprobó que si se amputaba el brote de una extremidad, prácticamente desaparecían las neuronas que la habrían inervado en condiciones normales. **B.** Por el contrario, si a un embrión normal se le implantaba un brote extra, se producía un aumento extraordinario de las neuronas motoras en el lado de la médula espinal que inerva su extremidad normal y la extra (De Hamburger, 1958, 1977, Hollyday y Hamburger, 1976. Adaptada de D. Purves, et al., 1997).

Figura 15.20 Esquema de la acción del FCN. Esta sustancia neurotrófica es liberada por las células blanco y actúa sobre las neuronas promoviendo la supervivencia de las mismas.



Este mismo proceso parece operar en el SNC, en el que la muerte neuronal es un proceso normal durante el desarrollo, y donde también se han encontrado diversas sustancias neurotróficas, como el factor neurotrófico derivado del cerebro. Se considera que la sinaptogénesis tiene la misma relación con la supervivencia de las neuronas.

Se ha propuesto que las sinapsis compiten por los factores tróficos liberados por las células blanco (Fig. 15.21), de modo que todas las neuronas envíen sus axones hacia su blanco, pero sólo sobreviven las que consiguen realizar las sinapsis adecuadas con el mismo. El defecto puede estar causado porque tengan pocas ramificaciones y, por tanto, poco acceso al factor trófico, o porque exista poco factor trófico y esto provoca que sólo las neuronas que lo captan puedan sobrevivir y que, mediante este mecanismo, se produzca un ajuste entre las poblaciones neuronales.

Cuando se han ajustado las poblaciones neuronales ocurre también un reajuste de los contactos sinápticos. Ésta es una **segunda fase de la sinaptogénesis** (Fig. 15.22), que incluye la eliminación de sinapsis realizadas previamente y la formación de sinapsis nuevas para hacer más preciso el patrón de inervación. Esta segunda fase de la sinaptogénesis coincide con el comienzo de la actividad neural en respuesta a la actividad externa y, en este momento del desarrollo, ésta es determinante de los cambios que se llevan a cabo en la organización del SN. Este periodo en el que el SN es vulnerable a influencias que están más allá de la programación intrínseca (genética) se denomina **periodo crítico o periodo de máxima susceptibilidad**. Además de la experiencia, otros factores influyen sobre las distintas fases del desarrollo del SN. Por ejemplo, las hormonas gonadales, que actuando en periodos críticos del desarrollo diferencian sexualmente el SN y la conducta, y otros muchos factores, tanto internos como externos, que influyen en el desarrollo del mismo, como el estrés materno, las condiciones ambientales, la nutrición etc. Todos estos factores, denominados epigenéticos, que conscientemente se han dejado fuera de este capítulo, y su influencia en el desarrollo del SN son materia de estudio de cursos posteriores de Psicobiología, en los que además se verá que el SN mantiene su capacidad de cambio durante gran parte de la vida.

En este capítulo se han rastreado cuestiones muy básicas del desarrollo del SN. A rasgos generales se puede decir que los factores genéticos establecen una organización básica, *grosso modo*, del SN que siempre está basada en la superabundancia. Y sobre este entramado intervienen otros factores que pulen y reorganizan el sistema actuando en periodos determinados del desarrollo.

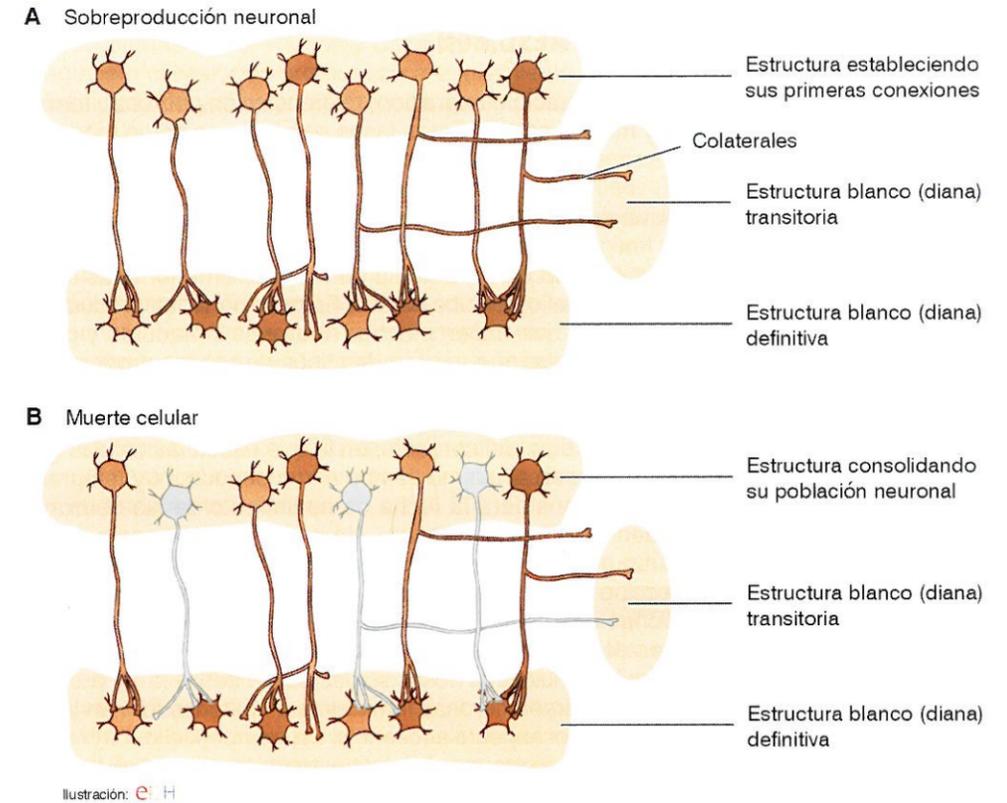


Figura 15.21 Primera fase de la sinaptogénesis y muerte neuronal.

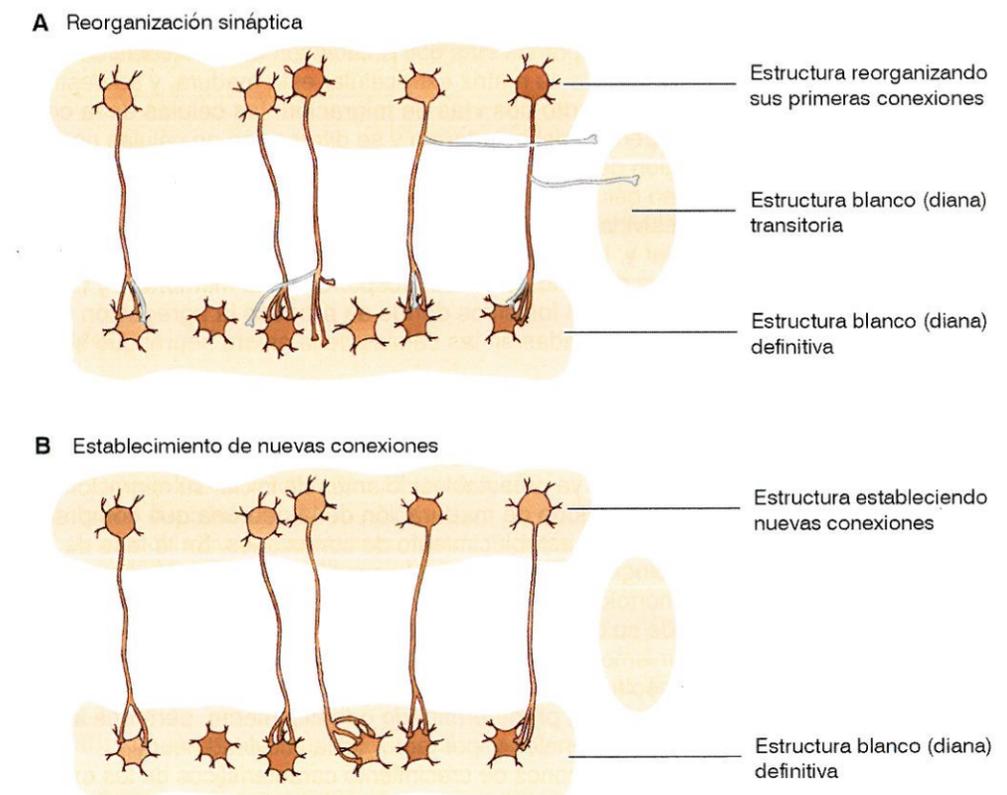


Figura 15.22 Segunda fase de la sinaptogénesis.

RESUMEN

Las fases celulares del desarrollo del SN son: proliferación, migración, diferenciación neuronal, formación de las vías de conexión, establecimiento de conexiones y muerte celular. Estas fases se producen de un modo preciso y secuencial en cada una de las células nerviosas, pero no al mismo tiempo en las distintas zonas del SN. Cada estructura tiene su propio tiempo de desarrollo.

La proliferación celular es la fase en la que se originan, o nacen, las células —neuronas y células gliales— que componen el SN. Las neuronas inmaduras y los glioblastos del SNC nacen de la última división que realizan las células progenitoras que se originan por la rápida división de las células germinales embrionarias o células madre del SN, que constituyen la población inicial del neuroepitelio del tubo neural. En gran parte, se produce en la zona ventricular de las distintas regiones del tubo neural, en la que nacen muchas neuronas inmaduras y glioblastos, muchos de los cuales son o se diferencian en glía radial. Parece que existen dos tipos de células progenitoras en esta zona, uno que origina neuronas inmaduras y otro que origina glioblastos. Pero hay otras zonas proliferativas: la zona subventricular del telencéfalo, en la que nacen muchas neuronas inmaduras de pequeño y mediano tamaño y la gran mayoría de las células gliales, y la capa granular externa del cerebelo, en la que nacen las células granulares de esta estructura. La neurogénesis y la gliogénesis comienzan al mismo tiempo en un periodo muy temprano del desarrollo. La última división de las células progenitoras se considera la fecha de nacimiento de las neuronas. Una vez que nacen las neuronas inmaduras ya no se dividen más. Los glioblastos, sin embargo, conservan su capacidad proliferativa durante toda la vida. Cada zona del tubo neural tiene su propio periodo de neurogénesis pero, en cualquiera de ellas, nacen antes las neuronas de proyección que las interneuronas. Además, en diversos grupos de mamíferos se ha comprobado que siguen naciendo muchas interneuronas después del nacimiento. Las células gliales nacen a lo largo de la vida, para cubrir las necesidades del entorno neuronal.

La fase de migración es el periodo en el que las células nerviosas se desplazan desde la zona en la que han nacido hasta su zona de destino. En el tubo neural, las primeras neuronas inmaduras migratorias forman la zona intermedia o capa del manto, y su desplazamiento provoca el engrosamiento secuencial del neuroepitelio. La mayoría de las neuronas inmaduras del tubo neural migran guiadas por el soporte mecánico que aporta la glía radial. Las prolongaciones de estas células gliales atraviesan radialmente el neuroepitelio, formando andamios por los que se desplazan las neuronas migratorias. La interacción entre las neuronas y la glía radial está controlada por moléculas de la membrana celular. Las moléculas de adhesión celular neurona-glía (MAC-Ng) reconocen las prolongaciones de la glía radial para iniciar la migración, y controlan la adhesividad de las neuronas migratorias. Este mecanismo de migración guiada por la glía radial se utiliza en todo el SNC en desarrollo, cuando comienza a engrosarse el neuroepitelio.

Las células de la cresta neural migran guiadas por las vías que establecen las moléculas de la matriz extracelular que las bordea. Comienzan su migración cuando su matriz extracelular está madura, y su destino depende totalmente de la ruta que ésta les marca. Se han descrito dos vías de migración: las células de la cresta neural de la región craneal del embrión migran bajo la superficie del ectodermo y se diferencian en células no neurales, mientras que las células de la cresta neural de la región del tronco migran entre el tubo neural y los somitas, y se diferencian en los distintos tipos de células del SNP y en células de la médula suprarrenal. En este proceso migratorio también son fundamentales las propiedades de adhesividad de las células. En la superficie de la membrana se activan receptores para moléculas de la matriz extracelular y, también, receptores para moléculas de adhesión celular. Las moléculas de la matriz extracelular aportan lugares de adhesión a los receptores de la membrana y facilitan el desplazamiento de las células migratorias y su detención en los sitios donde se produce la agregación de las células. Las moléculas de adhesión celular (MAC) están inactivadas en las células de la cresta neural que están migrando y se activan cuando se agregan para formar los ganglios.

En general, parece que el hecho de que las células terminen su migración está regulado por alteraciones en la adhesividad de las células, provocadas por cambios en la activación de las MAC, y por la participación de las moléculas de la matriz extracelular. Sin embargo, no está claro si su destino definitivo está determinado por la interacción que establecen con el entorno al que llegan, o está ya preestablecido antes de iniciar su migración.

Cuando termina la migración, comienza el periodo de maduración de la neurona que comprende las fases de diferenciación, formación de las vías de conexión y establecimiento de conexiones. En la fase de diferenciación las neuronas adquieren las características morfológicas y fisiológicas. Los cultivos de tejido de neuronas inmaduras han permitido comprobar que la diferenciación morfológica básica de una neurona está programada antes de que alcance su destino, pero que el pleno desarrollo de su arborización depende del entorno de las neuronas y de las interacciones que se establecen entre ellas. Y del mismo modo, en el sistema nervioso autónomo se ha comprobado que la adquisición de propiedades fisiológicas específicas la determina el entorno extracelular. En general, por tanto, se concluye que el patrón básico del tipo neuronal está predeterminado genéticamente, pero que la completa diferenciación neuronal depende de las interacciones neuronales y, por tanto, de la actividad neural.

El crecimiento de las neuronas lo impulsan los conos de crecimiento característicos de los extremos de las neuritas (axones y dendritas) en desarrollo. Estas estructuras, cuya forma más simple, similar a un dedo, se denomina

filopodio, fueron descubiertas por S. Ramón y Cajal en 1890. Su función es realizar movimientos contráctiles, controlados por el citoesqueleto celular, que promueven el estiramiento de las neuritas, y captar sustancias nutritivas, denominadas sustancias neurotróficas, como el factor de crecimiento nervioso (FCN), para promover el crecimiento global de la neurona.

Los factores que contribuyen a guiar los axones hacia sus destinos implican tanto procesos de reconocimiento molecular o de afinidad química, como soportes de tipo mecánico. El proceso de *afinidad química* lo propuso S. Ramón y Cajal. Consiste en que desde las zonas de destino emanan sustancias, denominadas sustancias neurotróficas, que dirigen los axones hacia ellas. Sustancias de este tipo son el FCN y las *netrinas*. En la década de 1960, R. Sperry propuso una variante, denominada hipótesis de la quimioafinidad, según la cual cada célula tiene su propia señal de identificación química, y sus axones en crecimiento se dirigen hacia señales complementarias específicas liberadas por las neuronas con las que contacta. Actualmente se considera más probable que existan moléculas de reconocimiento entre grupos de neuronas, que marcas o señales específicas de reconocimiento entre neuronas concretas. Por otra parte, los axones se dirigen hacia sus blancos guiados por las rutas o senderos que se marcan en la matriz extracelular. Además, las interacciones que se producen entre las moléculas de este sustrato y los receptores específicos de los conos de crecimiento también contribuyen a guiar a los axones en su recorrido. Éste parece ser un mecanismo útil para los axones pioneros. Los que crecen posteriormente utilizan el mecanismo de fasciculación, o agrupación en torno a otros axones.

Los axones en crecimiento establecen comunicación con las neuronas de su zona de destino, sus blancos, a través de sinapsis. La sinaptogénesis, formación de sinapsis, comienza muy pronto en el desarrollo, pero el mayor número de sinapsis se forma durante el periodo postnatal. Tanto en el SNC como en el SNP, se lleva a cabo en dos fases. En la primera fase se forman numerosas sinapsis provisionales, en la segunda se eliminan muchas de las iniciales, se reorganizan las restantes y se forman otras nuevas. La primera fase de la sinaptogénesis coincide con el proceso normal de muerte neuronal que ocurre en el último periodo prenatal y en el periodo postnatal temprano. Ambos procesos están relacionados. La supervivencia de las neuronas depende del establecimiento de conexiones con sus blancos, ya que les proporcionan sustancias neurotróficas. La primera sustancia neurotrófica conocida fue el FCN, descubierto por R. Levi-Montalcini a mitad del siglo xx, y supuso el punto de partida de la hipótesis neurotrófica: las células blanco liberan sustancias que actúan al nivel de las sinapsis, éstas compiten por los factores tróficos liberados, y sólo sobreviven las neuronas que consiguen realizar las sinapsis adecuadas en sus blancos. Cuando se han ajustado las poblaciones neuronales comienza la segunda fase de la sinaptogénesis, que coincide con el comienzo de la actividad neural. En este periodo, denominado periodo crítico o de máxima susceptibilidad, el SN es vulnerable a influencias que están más allá de la programación genética.

■ BIBLIOGRAFÍA

Lecturas recomendadas:

- Bastiani, M. J. (1991):** Reconocimiento mutuo entre neuronas embrionarias. En: Nieto Sampedro (ed.): *Función cerebral. (Libros de Investigación y Ciencia)*. Prensa Científica. Barcelona.
- Cowan, W. M. (1979):** Desarrollo del cerebro. En: *El cerebro. (Libros de Investigación y Ciencia)*. Labor. Barcelona.
- Ferrús, A. (2000):** Cien años del cono de crecimiento. *Mundo Científico*, 112, 38-41.
- Kempermann, G., Gage, F. H. (1999):** Regeneración de las células nerviosas en adultos. *Investigación y Ciencia*, julio, 14-19.
- Kennedy, H., Dehay, C. (1987):** El desarrollo del cerebro. *Mundo Científico*, 67, (7), 256-264.
- Levi-Montalcini, R., Calissano, P. (1979):** El factor de crecimiento nervioso. *Investigación y Ciencia*, 35, 18-29.
- McDonald, J. W. (2000):** Reparación de la médula espinal. *Investigación y Ciencia*, 278, 15-24.
- Nottebhom, F. (1989):** Del canto de los pájaros a la neurogénesis. *Investigación y Ciencia*, 151, 60-67.

- Patterson, P. H., Potter, D. D., Furshap, E. J. (1978): La diferenciación química de las células nerviosas. *Investigación y Ciencia*, 24, 14-25.
- Segovia, S., Guillamón, A. (1988): *Psicobiología del desarrollo*. Ariel. Barcelona.
- Yuste, R. (1994): Desarrollo de la corteza cerebral. *Investigación y Ciencia*, julio, 62-68.

Bibliografía de consulta:

- Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. (1996): *Neuroscience. Exploring the Brain*. William & Wilkins. Baltimor.
- Goldowitz, D. Hamre, K. (1998): The cells and molecules that make a cerebellum. *TINS*, 21 (9), 375-382.
- Gorostiza, E. M. (1996): Biología del desarrollo. Establecimiento del patrón dorso-ventral en el sistema nervioso. *Investigación y Ciencia*, abril, 33-35.
- Hatten, M. E., Heintz, N. (1995): Mechanisms of neural patterning and specification in the cerebellum. *Ann. Rev. Neurosci.*, 18, 385-408.
- Hemmati-Brivanlou, A., Melton, D. (1997): Vertebrate neural induction. *Ann. Rev. Neurosci.*, 20, 43-60.
- Huttenlocher, P. R. (1994): Sinaptogenesis in Human Cerebral Cortex. En G. Dawson, K.W. Fisher (eds.): *Human Behavior and the Developing Brain*. Guilford Press. New York.
- Jacobson, M. (1991): *Developmental Neurobiology*. Plenum Press. New York.
- Jessel, Th. M., Schacher, S. (1991): Control of Cell Identity. En: Kandel E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (eds.): *Principles of Neural Science*. Elsevier, New York.
- Jessel, Th. M. (1991): Cell Migration and Axon Guidance. En: Kandel E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (eds.). *Principles of Neural Science*. Elsevier, New York.
- Jessel, Th. M. (1991): Neuronal Survival and Synapse Formation. En: Kandel E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (eds.): *Principles of Neural Science*. Elsevier, New York.
- Kandel E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (1997): *Neurociencia y conducta*. Prentice Hall. Madrid.
- Kennedy, H., Dehay, C. (1994): Córtex cerebral: el peso de los genes. *Mundo Científico*, 146 (14), 474-475.
- Kierman, J. A. (1998): *Barr's The Human Nervous System: an anatomical viewpoin*. Lippincott-Raven. Filadelfia.
- Kingsley, R. E. (1991): *Concise Text of Neuroscience*. Williams & Wilkins. Baltimor.
- Langman, J. (1991): *Embriología médica*. Panamericana. Buenos Aires
- Marín-Padilla, M. (1998): Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex. *TINS*, 21 (2), 64-71.
- Martin J. H. M., Jessell, Th. M. (1991): Development as a Guide to the Regional Anatomy of the Brain. En: Kandel E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (eds.): *Principles of Neural Science*. Elsevier. New York.
- Martin, J. H. (1998): *Neuroanatomía* (texto y Atlas). Prentice Hall. Madrid.
- Martínez, S. (1997): Mesencéfalo. Regionalización y desarrollo. *Investigación y Ciencia*, junio, 36-37.
- McConnell, S. K. (1988): Development and decision-making in the mammalian cerebral cortex. *Brain Res. Rev.*, 13, 1-23.
- McConnell, S. K. (1989): The determination of neuronal fate in the cerebral cortex. *TINS*, 12 (9), 342-349.
- Michel, G. F., Moore C. L. (1995): *Developmental Psychobiology*. MIT Press, Cambridge. Massachusetts.
- Netter, F. H. (1989): *Sistema nervioso. Anatomía y fisiología* (Colección Ciba de ilustraciones médicas. Tomo 1.1). Salvat Editores S.A. Barcelona.
- O'Leary, D. D. M. (1989): Do cortical areas emerge from a protocortex? *TINS*, 12 (10), 400-406.
- Oppenheim, R. W. (1989): The neurotrophic theory and naturally occurring motoneuron death. *TINS*, 12 (7), 252-255.
- Pinel, J. P. J. (2000): *Biopsicología*. Prentice Hall. Madrid. (Traducción de: *Biopsychology*.) Allyn & Bacon. Boston, 1997.
- Purves, D. (1986): The trophic theory of neural connections. *TINS*, octubre, 486-489.
- Purves, D., Augustine, J. A., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O. (2001): *Invitación a la Neurociencia*. Panamericana. Madrid. (Traducción de: *Neuroscience*.) Sinauer. Sunderland, 1997.
- Rakic, P. (1984): Organizing principles for development of primate cerebral cortex. En: S. C. Sharma (ed.): *Organizing Principles of Neural Development*. NATO ASI Series, Plenum Press. New York.
- Ramón y Cajal, S. (1899-1904): *Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados*. Editada por el Instituto de Neurociencias de la Universidad de Alicante, 1992.
- Rosenzweig, M. R., Leiman, A. L., Breedlove, S. M. (1996): *Biological Psychology*. Sinauer. Sunderland.
- Rubenstein, J. L. R., Shimamura, K., Martínez, S., Puellas, L. (1998): Regionalization of the prosencephalic neural plate. *Ann. Rev. Neurosci.*, 21, 445-477.
- Schacher, S. (1985): Determination and Differentiation in the Development of the Nervous System. En: Kandel E. R., Schwartz, J. H. (eds.): *Principles of Neural Science*. Elsevier. New York.
- Shepherd, G. M. (1994): *Neurobiology*. Oxford University Press. Nueva York. (De este texto, hay una edición anterior traducida al castellano.)
- Sidman, R. L., Rakic, P. (1973): Neuronal migration, with special reference to developing human brain: a review. *Brain Res.*, 62, 1-35.
- Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Landis, S. C., Roberts, J. L., Squire, L. R. (1999): *Fundamental Neuroscience*. Academic Press. San Diego.

17

BASES DEL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO

EL POTENCIAL ELÉCTRICO DE LAS MEMBRANAS

RESUMEN

EL POTENCIAL DE REPOSO

Bombas Iónicas para el Mantenimiento de las Diferencias en las
Concentraciones de Iones entre Ambos Lados de la Membrana

RESUMEN

EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Conductancias Iónicas Durante el Potencial de Acción

RESUMEN

LA PROPAGACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

La Conducción Saltatoria

RESUMEN

BIBLIOGRAFÍA

Como se ha descrito en capítulos anteriores, el SN central está formado por una intrincada red de neuronas que reciben información de naturaleza muy variada procedente del medio ambiente externo e interno a través del SN periférico. Esta información es procesada en complejos sistemas neurales que, en función de la situación, enviarán las órdenes motoras adecuadas a los músculos y las glándulas. La información procedente del medio ambiente, las órdenes motoras y otros tipos de informaciones más complejas son “traducidas” a un **código** o lenguaje único que es utilizado por las células del SN para comunicarse entre sí y con otras células del organismo y poder transmitir información. El SN utiliza este código para representar informaciones tan diversas como un sonido, un olor, un color o la presión sobre la piel, para enviar órdenes a los músculos o para representar un pensamiento o una emoción. Este código nervioso está basado en dos tipos de señales, eléctricas y químicas. Las **señales eléctricas** que se producen en las neuronas, al igual que en otras células del organismo, se deben a las propiedades eléctricas que presentan sus membranas celulares. Sin embargo, las neuronas son capaces de utilizar estas señales eléctricas para transmitir información, incluso a largas distancias. En general, algunas de estas señales eléctricas se originan en las dendritas y en el soma que, están especializados en la recepción de información, mientras que otras señales se producen en el axón, prolongación del soma que está especializada en la transmisión de información a otras neuronas. La señal eléctrica originada en el axón es conducida a lo largo del mismo como si éste fuera un cable eléctrico, hasta alcanzar los terminales presinápticos o botones terminales, donde desencadena la liberación de sustancias químicas al espacio extracelular. Estas **señales químicas** actúan como mediadoras en la transmisión de información a otras neuronas. Es muy habitual en el SN que cada neurona reciba informaciones muy diversas procedentes de multitud de neuronas. Cada una de ellas lleva a cabo un proceso de integración de esta variada información, de cuyo resultado dependerá que emita una respuesta o no. Si la respuesta es emitida adoptará la forma de señal eléctrica que tendrá como consecuencia la liberación de una sustancia química que, a su vez, producirá nuevamente señales eléctricas en otra neurona... y así sucesivamente. Si alguna de estas señales falla, la comunicación nerviosa puede alterarse o interrumpirse, distorsionando el funcionamiento del SN y pudiendo, por tanto, afectar a la conducta. La alteración de algunas de estas señales eléctricas y químicas ha sido relacionada con diversos trastornos como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

Los principios que rigen la generación de las señales eléctricas y químicas en el SN son muy similares en todos los organismos. Este capítulo se centrará en los mecanismos que originan las señales eléctricas, mientras que en el siguiente capítulo se abordará el estudio de los mecanismos que desencadenan las señales químicas.

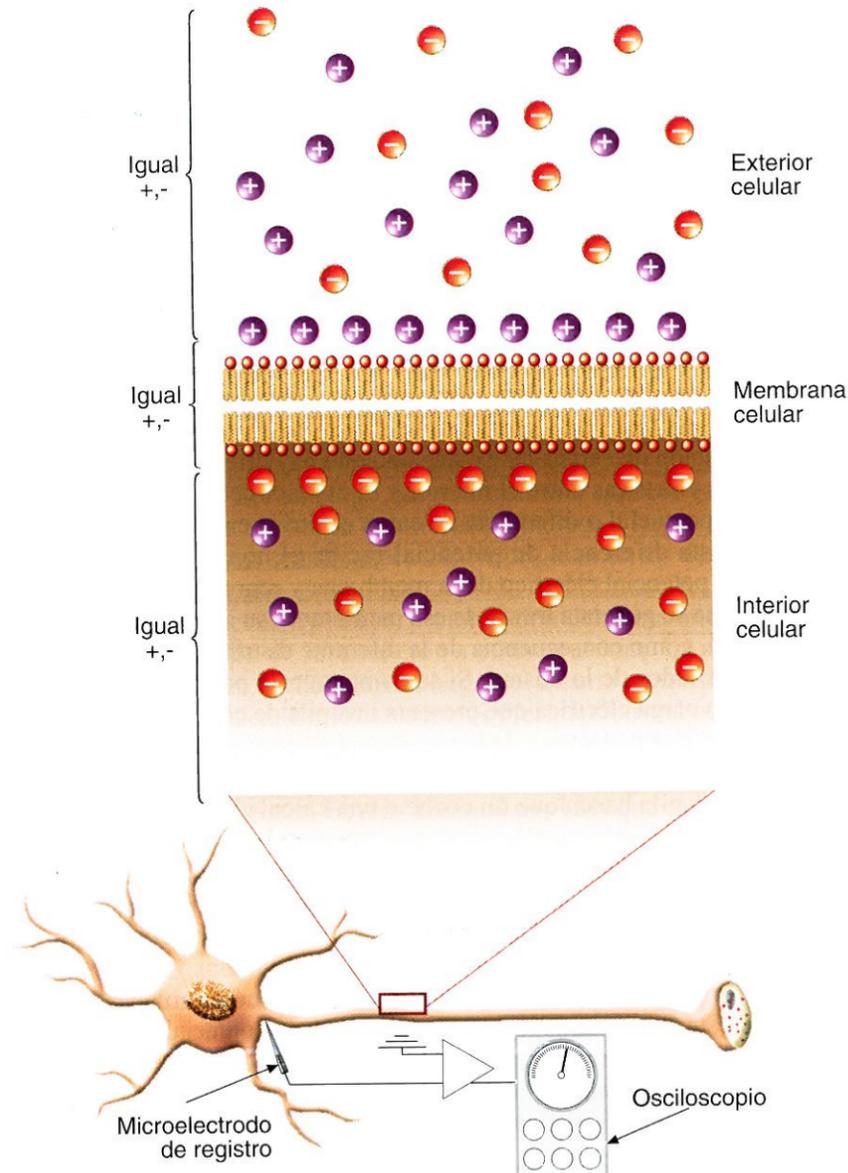
■ EL POTENCIAL ELÉCTRICO DE LAS MEMBRANAS

Las células nerviosas se comunican entre sí y con otras células del organismo como las que componen los músculos o las glándulas, gracias a la generación y transmisión de señales eléctricas. La capacidad para originar señales eléctricas se debe a las particulares propiedades que presentan las membranas celulares. Aunque muchas células del organismo son capaces de generar señales eléctricas (por ejemplo, las células musculares, las células cardíacas), únicamente las neuronas son capaces de utilizarlas para comunicarse entre sí, debido a que sus membranas son capaces de transformar estas señales de forma que puedan ser transmitidas a otras neuronas. Debido a las propiedades que

presentan las membranas celulares, todas las células (incluidas las neuronas) mantienen a través de sus membranas una diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior celular que, en el caso de las neuronas, es fundamental para que la transmisión de información tenga lugar. Esta diferencia de potencial o de carga eléctrica se debe a la diferente distribución de moléculas existente a ambos lados de la membrana celular. Como cada una de estas moléculas presenta una carga eléctrica (ion), que puede ser positiva (**catión**) o negativa (**anión**), la distribución a ambos lados de la membrana de estas moléculas cargadas eléctricamente, determinará la carga eléctrica neta tanto del interior como del exterior celular, es decir, la cantidad de cargas positivas y negativas que se encuentran situadas a ambos lados de la membrana. Evidentemente, esta diferencia de potencial no se produciría si las cargas eléctricas del interior y del exterior celular estuvieran compensadas, es decir, que cada lado de la membrana presentara igual cantidad de cargas positivas y negativas. Como esta compensación de cargas no existe, sino que hay diferencias en la distribución de cargas eléctricas entre el interior y el exterior celular, se establece una diferencia de potencial o diferencia de carga eléctrica entre ambos lados de la membrana. Esta diferencia de potencial recibe el nombre de **potencial de membrana** o potencial eléctrico de la membrana y representa la carga eléctrica o voltaje que se genera a través de esa membrana (su símbolo es V_m , voltaje de membrana), como consecuencia de la diferente distribución de cargas eléctricas a ambos lados de la misma. Si se compara este potencial con el potencial eléctrico o carga eléctrica que presenta una pila de calculadora o una batería de coche, la carga eléctrica de la membrana es muy pequeña, de ahí que se exprese en milivoltios (mV). La carga eléctrica o voltaje almacenado en una batería o en una pila hacen que un coche o una calculadora funcionen cuando se permite que la corriente eléctrica pase de un polo eléctrico al otro (polo positivo: ánodo, polo negativo: cátodo). La carga eléctrica o voltaje que se almacena en la membrana celular no es capaz de hacer funcionar una calculadora o un coche, pero sí de generar una señal eléctrica cuando se permite el paso de corrientes eléctricas a través de ella entre el interior y el exterior celular, que se comportan como si fuesen dos polos eléctricos, uno negativo y otro positivo. De esta forma, cuando no hay diferencia de potencial o carga eléctrica entre el interior y el exterior celular, como cuando no hay carga eléctrica en una pila o en una batería, el potencial de membrana sería de 0 mV. Por el contrario, cuanto mayor es la diferencia de potencial entre el interior y el exterior, mayor carga eléctrica presenta la membrana. Como se verá en los siguientes apartados, el potencial de membrana puede adoptar diferentes valores según el estado en que se encuentre la neurona, siendo un valor relativo que indica cuál es la diferencia de cargas eléctricas entre el interior y el exterior celular en cada uno de esos estados. El potencial de membrana y los cambios que éste experimenta pueden ser registrados mediante un dispositivo especial capaz de conducir las corrientes eléctricas que recibe el nombre de microelectrodo (microelectrodo de registro) y que puede ser conectado a un osciloscopio, instrumento que permite conocer las variaciones de este potencial de membrana en función del tiempo (Fig. 17.1).

Los diferentes valores que adopta el potencial de membrana están originados por los cambios que se producen en la distribución de las cargas eléctricas a ambos lados de la misma. Estos cambios en la distribución de las cargas se deben, a su vez, a los movimientos que experimentan diversos iones a través de la membrana hacia el interior y/o el exterior celular. Como se ha explicado en el capítulo 4, el movimiento de los iones a través de la membrana se ve afectado por dos fuerzas, una de carácter químico que es la difusión y otra de carácter eléctrico que actúa en función de la carga eléctrica del ion. La **fuerza de difusión** determina el movimiento de las partículas desde las regiones

Figura 17.1 Distribución de las cargas eléctricas a ambos lados de la membrana neuronal. La desigual distribución de las cargas eléctricas entre el interior y el exterior celular origina una diferencia de potencial eléctrico o de carga eléctrica entre ambos lados de la membrana que recibe el nombre de potencial de membrana o voltaje de membrana (V_m). El potencial de membrana puede adoptar diferentes valores según el estado en que se encuentre la neurona, siendo uno de ellos el potencial de reposo, que es la diferencia de potencial que presenta la membrana cuando ésta se encuentra inactiva. Como puede verse en la figura, en este caso, se acumula un exceso de cargas negativas en el interior celular, mientras que en el exterior se concentra un mayor número de cargas positivas. Sin embargo, tanto el exceso de cargas negativas como de cargas positivas no se distribuyen de forma regular en el interior y exterior celular, sino que se acumulan respectivamente en la parte interna y externa de la membrana. Esta propiedad de la membrana para acumular cargas positivas eléctricas de un signo en un lado y cargas del signo opuesto en el lado contrario, recibe el nombre de capacitancia.



de mayor concentración hacia las regiones de menor concentración, lo que se denomina **movimiento a favor de gradiente**. La fuerza eléctrica o **presión electrostática** ejerce una fuerza de repulsión entre partículas con la misma carga eléctrica (por ejemplo, los cationes se repelen entre sí) y una fuerza de atracción entre cargas eléctricas de distinto signo (los cationes y los aniones se atraen entre sí). Cuando el movimiento de una partícula a través de la membrana se ve afectado tanto por la fuerza eléctrica como por la química, como es habitual, se dice que depende del **gradiente electroquímico**.

Sin embargo, los movimientos iónicos a través de la membrana no sólo están determinados por el gradiente electroquímico, sino también por la **permeabilidad de la membrana** a los diferentes iones. Si la membrana no fuera permeable a los iones, éstos no podrían atravesarla a pesar de que el gradiente electroquímico les impulsara hacia el interior o hacia el exterior celular. Como también se explicaba en el capítulo 4, la bicapa lipídica que constituye la mayor parte de la membrana celular es hidrofóbica, es decir, evita el agua, por

lo que no permite el paso de iones y otras pequeñas moléculas hidrosolubles. Por tanto, el movimiento de iones a través de la membrana celular está regulado por proteínas especializadas entre las que se encuentran los **canales iónicos**, que forman poros acuosos o canales en la membrana que permiten el paso de iones a través de ella. La permeabilidad de la membrana a un determinado ion depende del número de canales iónicos abiertos que permiten el paso de ese ion a través de ella. De ahí que, en definitiva, los diferentes valores que adopta el potencial de membrana se deben principalmente a los cambios que experimenta la permeabilidad de la membrana neuronal pues, como consecuencia de estos cambios, se originan corrientes iónicas que pasan a través de ella. La dirección de estas corrientes eléctricas hacia el interior o hacia el exterior celular dependerá de la forma en que el movimiento de cada ion se vea afectado por el gradiente electroquímico. Además de los canales iónicos, existen otras proteínas insertadas en la membrana que influyen también en el movimientos de los iones a través de ella, son proteínas transportadoras denominadas **bombas iónicas** que transportan estas moléculas entre ambos lados de la membrana contra el gradiente de concentración.

De esta forma, los diferentes valores que adopta el potencial de membrana dependen de los movimientos iónicos que se produzcan a través de los canales iónicos, como resultado de los cambios en la permeabilidad de la membrana, y de la actividad de las bombas iónicas. Uno de estos valores recibe el nombre de **potencial de reposo** que es el potencial de membrana de la neurona cuando ésta se encuentra inactiva, es decir, en reposo. Cuando la neurona es activada y responde generando una señal eléctrica en su axón que es conducida hasta los botones terminales, el potencial de membrana adopta un valor diferente y recibe el nombre de **potencial de acción** o **impulso nervioso** que es la señal eléctrica básica que representa la transmisión de información en el SN. La capacidad de las células para responder mediante este tipo de señales eléctricas se llama **excitabilidad** que es una propiedad común a las neuronas y a otras células del organismo, como las células cardíacas o las musculares. En los siguientes apartados se describirán los movimientos iónicos que originan ambos tipos de potenciales.

RESUMEN

Las células del SN utilizan un código o lenguaje para comunicarse entre sí y con otras células del organismo, mediante el que pueden representar y transmitir informaciones muy diversas, como las que proceden del medio interno y externo, las órdenes motoras a los músculos y las glándulas, un pensamiento o una emoción. Este código nervioso está basado en dos tipos de señales, eléctricas y químicas. Algunas señales eléctricas se originan en las dendritas y en el soma que, en general, están especializados en la recepción de la información. Otro tipo de señales eléctricas se producen en el axón y son conducidas a lo largo del mismo hasta alcanzar los botones terminales, donde desencadenan la liberación de sustancias químicas que actúan como mediadoras en la transmisión de información a otras neuronas. Las señales eléctricas que se producen en las neuronas, al igual que en otras células del organismo, se deben a las propiedades eléctricas que presentan sus membranas celulares, aunque únicamente las neuronas son capaces de utilizar estas señales eléctricas para transmitir información, incluso a largas distancias. La capacidad de la membrana celular para generar señales eléctricas se debe a la existencia de una diferencia de potencial o de carga eléctrica entre el interior y el exterior celular que, a su vez, es debida a la diferente distribución de moléculas con carga eléctrica (iones) presentes a ambos lados de la membrana. Esta diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior celular recibe el nombre de potencial de membrana o voltaje de membrana y puede adoptar diferentes valores según el estado en que se encuentre la neurona. Por tanto, el potencial de membrana es un valor relativo que indica cuál es la diferencia de cargas eléctricas entre el interior y el exterior celular en cada uno de esos estados.

Los diferentes valores que puede adoptar el potencial de membrana se deben a los cambios en la distribución de las cargas eléctricas entre el interior y el exterior celular, producidos por el movimiento de los iones a través de la

membrana. Estos movimientos iónicos dependen de diversos factores. Por un lado, el gradiente electroquímico determinará la dirección del movimiento de los iones siempre que la membrana sea permeable a ellos, es decir, que existan canales iónicos abiertos que permitan su paso a través de ella. Por otro lado, los movimientos iónicos a través de la membrana también están influidos por el transporte que estos iones sufren contra el gradiente de concentración y que es llevado a cabo por las bombas iónicas. Entre los diferentes valores que puede adoptar el potencial de membrana se encuentra el potencial de reposo que es la diferencia de potencial entre el interior y exterior celular cuando la neurona se encuentra inactiva, es decir, en reposo, y el potencial de acción o impulso nervioso que es la señal básica que representa la transmisión de información en el SN.

■ EL POTENCIAL DE REPOSO

Las neuronas presentan en estado de reposo una diferencia de potencial a través de sus membranas de aproximadamente **60-70 mV** (milivoltios). Básicamente, lo que refleja esta diferencia de potencial es una distribución desigual de la carga eléctrica a ambos lados de la membrana, concentrándose un exceso de cargas negativas en el interior celular y un exceso de cargas positivas en el exterior, por lo que convencionalmente se dice que el potencial de reposo es negativo y se sitúa entre -60 y -70 mV. Esto significa que en estado de reposo la cantidad de cargas eléctricas negativas que se encuentran en exceso en el interior celular es de 60-70 mV, al no estar compensadas estas cargas negativas por cargas positivas que, sin embargo, se encuentran en exceso en el exterior (ver Fig. 17.1). Es importante señalar nuevamente que el potencial de membrana es un valor relativo que nos indica cómo están distribuidas las cargas a ambos lados de la membrana en un momento dado. Esta desigual distribución de las cargas eléctricas cuando la membrana se encuentra en estado de reposo se debe a las diferentes concentraciones de iones presentes a ambos lados de la membrana y a la diferente permeabilidad que ésta presenta a cada uno de ellos.

En la figura 17.2, se encuentran representadas las **diferencias en las concentraciones de iones** entre el interior y el exterior celular. El catión que se encuentra en mayor concentración en el interior celular, respecto a los demás, es el potasio (K^+), mientras que en el exterior el ion positivo en mayor concentración es el sodio (Na^+). Los aniones más abundantes en el interior celular son moléculas proteicas orgánicas (A^-) (como el aspartato, el acetato y el piruvato), mientras que en el exterior celular es más abundante el cloro (Cl^-). Como también puede observarse en esta figura, hay una mayor concentración de iones K^+ en el interior respecto al exterior celular, mientras que el Na^+ y el Cl^- se encuentran más concentrados en el exterior que en el interior.

Al existir diferentes concentraciones de iones, y por tanto, de cargas eléctricas, dentro y fuera de la célula, éstos tienden a moverse a favor del gradiente electroquímico. Por un lado, **la fuerza eléctrica** o presión electrostática atrae a los cationes hacia el interior y repele a los aniones hacia el exterior, debido a que el interior celular presenta en estado de reposo un exceso de cargas negativas. Por otro lado, **la fuerza de difusión** origina el movimiento de los iones desde la zona de alta concentración a la zona de baja concentración, determinando el movimiento de un ion concreto hacia el interior o exterior celular en función de su concentración a un lado y otro de la membrana. De esta forma, el gradiente electroquímico produciría el movimiento de todos los iones a través de la membrana, si ésta fuera permeable por igual a todos ellos. En las Figuras 17.3 y 17.4 se representan los movimientos que experimentarían los iones K^+ y Na^+ a través de una membrana en función del gradiente electroquímico, en una situación teórica en la que

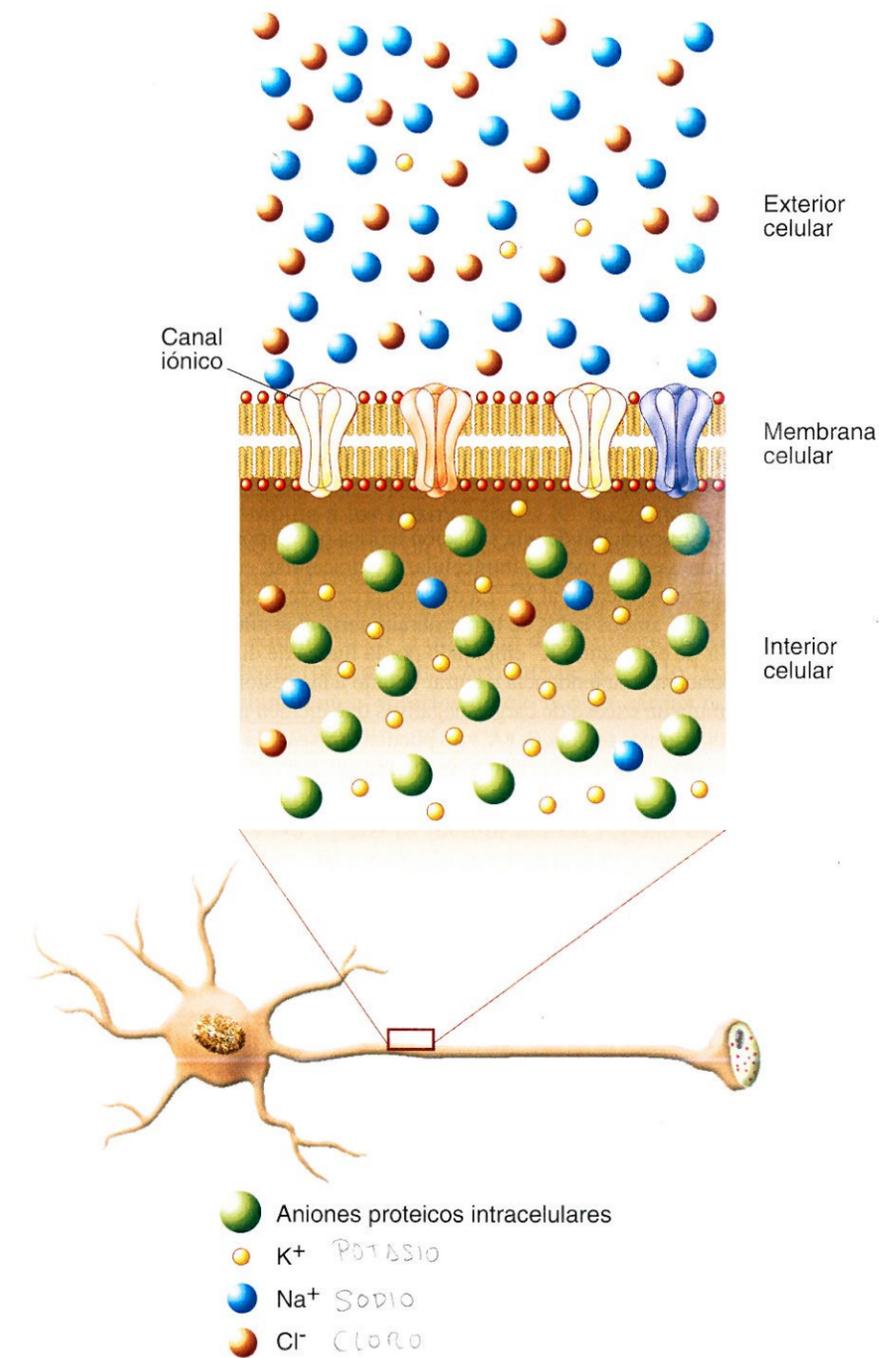


Figura 17.2 Distribución de los iones a ambos lados de la membrana neuronal. Los iones K^+ se encuentran en mayor concentración en el interior celular respecto al exterior, mientras que los iones Na^+ y Cl^- están más concentrados en el exterior celular. El intercambio de iones entre ambos lados de la membrana se produce gracias a la existencia de proteínas especializadas, principalmente canales iónicos, que permiten el paso de iones de forma selectiva, excepto para los aniones orgánicos intracelulares que no pueden atravesar la membrana.

se supone que únicamente existe una especie iónica a ambos lados de la membrana que puede pasar a través de ella.

Sin embargo, existen **diferencias en la permeabilidad** de la membrana neuronal en estado de reposo a los distintos iones presentes en el interior y exterior celular. La membrana en estado de reposo es mucho más permeable al K^+ que al Na^+ , aunque esto no significa que sea totalmente permeable al K^+ . Se calcula que la membrana en estado de reposo es entre 30-40 veces más permeable al K^+ que al Na^+ . Respecto a los aniones, el grado de permeabilidad que presenta la membrana al Cl^- es intermedio en relación con los cationes mencionados, mientras que la membrana es impermeable a los aniones orgánicos

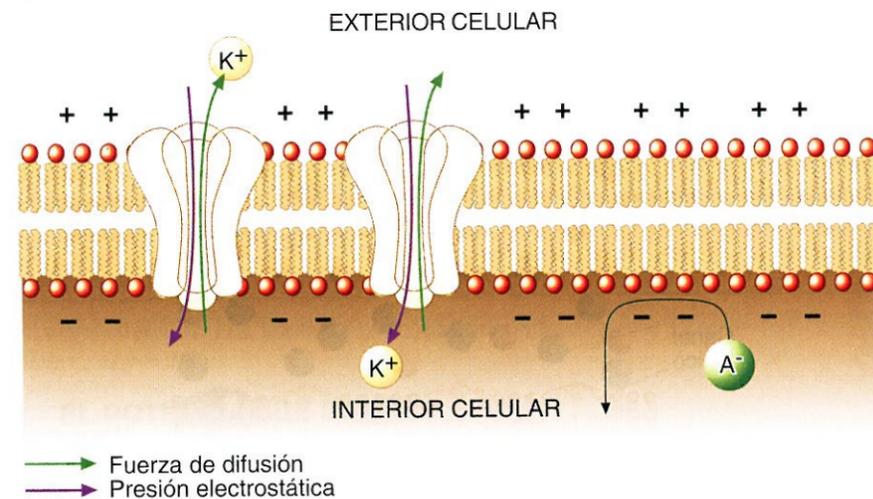


Figura 17.3 Representación de una situación teórica que supone únicamente la existencia de K^+ y aniones en los medios intracelular y extracelular, en la que la membrana celular es únicamente permeable al K^+ . La diferencia de potencial que se establecería en estado de reposo entre ambos lados de la membrana sería el resultado del equilibrio entre la tendencia a salir de este catión K^+ empujado por la fuerza de difusión a favor del gradiente de concentración y su tendencia a entrar debido a la presión electrostática, pues en el interior se acumula un exceso de cargas negativas que ejercen una fuerza de atracción sobre este ión. Los aniones orgánicos (A^-) no pueden atravesar la membrana, por lo que su distribución a ambos lados de la misma no se verá afectada por el gradiente electroquímico.

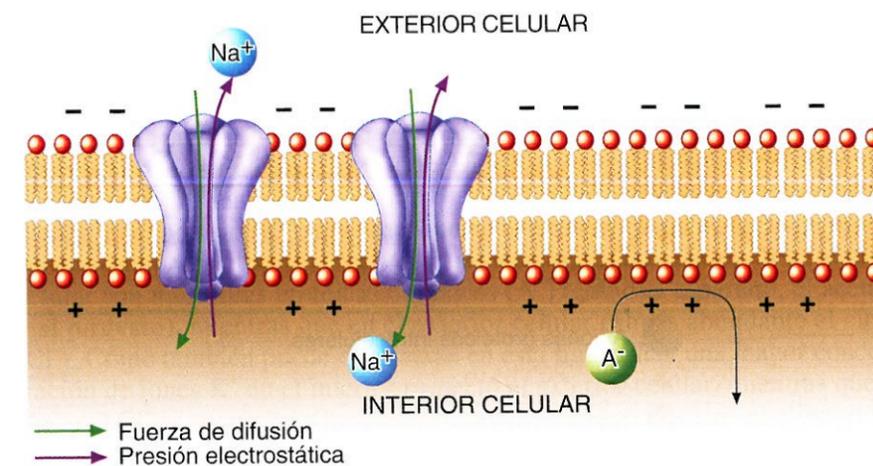


Figura 17.4 Representación de una situación teórica que supone únicamente la existencia de Na^+ y aniones en los medios intracelular y extracelular, en la que la membrana celular presenta una permeabilidad similar a la presentada para los iones K^+ en la figura anterior. La diferencia de potencial que se establecería en estado de reposo entre ambos lados de la membrana sería el resultado del equilibrio entre la tendencia a entrar de este catión siguiendo su gradiente de concentración y la tendencia a salir empujado por la presión electrostática. En este caso, el interior celular presentaría un exceso de cargas positivas debido a la entrada de iones Na^+ a favor de gradiente que ejercerían, a su vez, una fuerza de repulsión que obligaría a estos iones a salir. La diferencia de potencial sería de signo inverso a la establecida para el K^+ , es decir, positiva respecto al exterior que, en este caso, sería negativo. Los aniones orgánicos (A^-) no pueden atravesar la membrana, por lo que su distribución a ambos lados de la misma no se verá afectada por el gradiente electroquímico.

intracelulares (A^-). Por ello, en estado de reposo los iones K^+ y Cl^- pueden atravesar la membrana porque ésta es permeable a ellos, sobre todo al K^+ . Por el contrario, sólo algunos iones Na^+ atraviesan la membrana en reposo, mientras que los aniones orgánicos intracelulares (A^-) no pueden atravesarla, permaneciendo en el interior celular. Por tanto, el gradiente electroquímico determinará únicamente el movimiento de aquellos iones a los que la membrana es permeable. Debido a que en estado de reposo la membrana es más permeable al K^+ que a otros iones, la principal corriente iónica que se produce en estado de reposo se debe al movimiento de los iones K^+ . Este catión es empujado hacia el exterior celular a favor del gradiente de concentración, pues se encuentra más concentrado en el interior celular que en el exterior. Sin embargo, cada ion K^+ que abandona la célula deja en el interior una carga negativa demás (es decir, que ya no es equilibrada por la carga positiva del K^+ que ha salido) y añade una carga positiva fuera de la neurona. Así, al mismo tiempo que cada ion K^+ deja la célula y el interior celular se vuelve más negativo, la fuerza electrostática empuja a los mismos iones K^+ hacia dentro de nuevo (las cargas negativas que se encuentran en exceso en el interior atraen a las cargas positivas). De esta forma, la tendencia a salir del K^+ por difusión es contrarrestada por su tendencia a entrar empujado por la fuerza electrostática, alcanzándose una situación de equilibrio en la que a un determinado valor del potencial de membrana no existe un flujo neto de corriente de K^+ . A lo largo de este proceso, se ha ido acumulando en el interior un exceso de cargas negativas, mientras que en el exterior se concentra un mayor número de cargas positivas. En esta situación, la salida de iones K^+ podría ser equilibrada por igual salida de cargas negativas (A^-) o por la entrada de igual cantidad de cargas positivas, por ejemplo, de iones Na^+ , pero la membrana en reposo es prácticamente impermeable a estos iones. El resultado final es la existencia de un desequilibrio en la distribución de las cargas eléctricas entre ambos lados de la membrana, que es la diferencia de potencial en reposo de la neurona o potencial de reposo. Por tanto, las diferencias de potencial eléctrico a través de las membranas celulares pueden generarse fácilmente si existen concentraciones desiguales de iones a ambos lados de las mismas y una permeabilidad selectiva que permita el paso de unos iones determinados.

En el cuadro 17.1 se describe cómo puede predecirse el valor que adopta el potencial de membrana conociendo las concentraciones de los iones presentes a ambos lados de la misma y la permeabilidad que ésta presenta a cada uno de ellos.

CUADRO 17.1. LA PREDICCIÓN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA: LA ECUACIÓN DE NERNST Y LA ECUACIÓN DE GOLDMAN.

La **Ecuación de Nernst** permite predecir el valor del potencial de membrana que se alcanzaría si la membrana celular fuera permeable a un único ion, conocida la carga eléctrica de ese ion y sus diferentes concentraciones a uno y otro lado de la membrana. Este potencial de membrana recibe el nombre de **potencial de equilibrio**, de forma que cada ion presenta un potencial de equilibrio diferente. El potencial de equilibrio de un ion es el valor del potencial de membrana en el que no se produce un flujo neto de iones debido a que la fuerza de difusión que actúa sobre ellos es contrarrestada por la fuerza eléctrica debida al voltaje de membrana. La

ecuación de Nernst está basada en los principios de la termodinámica y se expresa como:

$$E_{ion} = \frac{RT}{nF} \log_e \frac{[C]_{fuera}}{[C]_{dentro}}$$

donde E_{ion} es igual al potencial de equilibrio de un ion determinado; R es la constante universal de los gases; T es la temperatura absoluta; n es la carga eléctrica del ion; F es la constante eléctrica de Faraday; y $[C]$ es la concentración de

ese ion dentro y fuera de la neurona. Los valores de las constantes R, F y n son conocidos. Si se sustituyen en la ecuación, se ajusta la temperatura a 18 °C y el logaritmo en base e se transforma a logaritmo en base 10, la ecuación puede expresarse también como:

$$E_{ion} = (58 \text{ mV}) \cdot \log_{10} \frac{[C]_{fuera}}{[C]_{dentro}}$$

Mucho de lo que se sabe sobre los potenciales de membrana de las neuronas proviene de los estudios realizados con el axón gigante de calamar por su gran tamaño y su facilidad para ser mantenido en condiciones habituales de laboratorio. Las concentraciones de los iones K⁺, Na⁺ y Cl⁻ dentro y fuera del axón gigante de calamar son muy conocidas y aparecen en la tabla 17.1.

Si se sustituyen en la ecuación de Nernst los valores correspondientes a cada uno de los iones que aparecen en la tabla anterior, se obtiene el valor del potencial de equilibrio para cada uno de ellos, que es -92 mV para el K⁺, +55 mV para el Na⁺ y -67 mV para el Cl⁻. Si se asume que la membrana del axón gigante de calamar es igual de permeable a estos tres iones en situación de reposo, cabría esperar que el potencial de membrana se situara en un valor promedio entre los potenciales de equilibrio de los tres iones, adoptando un valor de aproximadamente -35 mV. Sin embargo, si se mide el potencial de reposo, se observa que su valor es de -70 mV. ¿A qué puede deberse esa diferencia?. Como se ha explicado en el apartado El potencial de reposo, la membrana neuronal en estado de reposo presenta una permeabilidad selectiva a estos iones, siendo principalmente permeable al K⁺. Esta es la razón por la que el potencial de reposo no adopta el valor intermedio mencionado. Sin embargo, el potencial de reposo de la neurona no es igual al potencial de equilibrio del ion K⁺ (-92 mV), debido a que la membrana en estado de reposo no es totalmente impermeable al Na⁺ o al Cl⁻, por lo que es preciso tener en cuenta la contribución de los otros iones.

La **Ecuación de Goldman** es una ecuación similar a la de Nernst que permite predecir el valor del potencial de membrana, conocidas las concentraciones de dos o más

iones a ambos lados de la misma y la permeabilidad que ésta presenta a cada uno de ellos. Dicha ecuación se expresa como:

$$V_m = (58 \text{ mV}) \log_{10} \frac{[K]_{fuera} + b[Na]_{fuera} + c[Cl]_{dentro}}{[K]_{dentro} + b[Na]_{dentro} + c[Cl]_{fuera}}$$

donde b y c son las permeabilidades relativas de la membrana a los iones Na⁺ y Cl⁻ respecto a la permeabilidad que ésta presenta al ion K⁺, mientras que [K], [Na] y [Cl] representan las concentraciones de esos iones dentro y fuera del axón.

Si se sustituyen en esta ecuación los valores de la tabla 17.1 tenemos:

$$V_m = (58 \text{ mV}) \log_{10} \frac{10 + (0.03)460 + (0.1)40}{400 + (0.03)50 + (0.1)540} = -70 \text{ mV}$$

Realmente, sabiendo que la membrana en estado de reposo es permeable al K⁺ y algo permeable al Na⁺, cabría esperar un valor del potencial de reposo negativo, más o menos cercano al valor del potencial de equilibrio para el K⁺, aunque ligeramente despolarizado por la entrada de las cargas positivas de los iones Na⁺, como así ocurre.

El valor teórico del potencial de reposo obtenido por la ecuación de Goldman se aproxima mucho a los valores obtenidos en las mediciones hechas experimentalmente, como en los estudios realizados con el axón gigante de calamar. El axón de este animal marino puede tener hasta 1 mm de diámetro, lo que ha permitido a los investigadores extraer su citoplasma y reemplazar su contenido con disoluciones de sales de cloruro sódico (ClNa) y de cloruro potásico (ClK). Cuando se determina entonces el potencial de membrana, se encuentra que verdaderamente depende de la distribución de las cargas eléctricas y de las concentraciones de los iones a ambos lados de la membrana. Así, cuando la concentración de K⁺ es alta en el interior y baja en el exterior, la diferencia de potencial a través de la membrana es negativa como ocurre en situación de reposo. Si se invierte la situación, es decir, la concentración de K⁺ es baja en el interior y alta en el exterior, la diferencia de potencial tiene

la misma magnitud pero adopta el signo contrario, es decir, el potencial de membrana es positivo.

En la mayoría de los animales, la proporción de iones con cargas positivas y negativas dentro y fuera de la célula es muy similar y bastante constante de una especie a otra. En general, puede decirse que el potencial de membrana en reposo de la mayoría de las neuronas de las diversas especies está determinado principalmente por las diferentes concentraciones de K⁺ a ambos lados de la membrana. No obstante, es preciso indicar que no todos los animales presentan las mismas concentraciones de iones que el axón gigante de calamar. Por ejemplo, en anfibios como la rana, la concentración de iones K⁺ tanto

en la sangre como en el interior de sus neuronas es aproximadamente un tercio de las que presenta el axón gigante de calamar. Ello supone una proporción similar dentro-fuera de 40 a 1 en ambas especies. Las diferencias son más acusadas si se comparan las características del axón gigante de calamar con otros tipos de células no nerviosas. Por ejemplo, en muchas células musculares, la permeabilidad al K⁺ es menor que la que presenta el axón gigante de calamar, mientras que la permeabilidad que presentan al Cl⁻ es mayor. En este caso, la concentración del ion Cl⁻ es más importante que la de ningún otro ion para el establecimiento del potencial de reposo. Sin embargo, estos casos son excepcionales.

■ Bombas iónicas para el Mantenimiento de las Diferencias en las Concentraciones de Iones entre Ambos Lados de la Membrana

Como se acaba de explicar, la membrana en estado de reposo es prácticamente impermeable al Na⁺. Sin embargo, algunos iones Na⁺ cruzan la membrana acumulándose progresivamente dentro de la célula. La entrada de estas cargas positivas puede ser equilibrada mediante la salida de otras cargas positivas, como las que presentan los iones K⁺ a los que la membrana es permeable. Así, la entrada de iones Na⁺ hace que parte de los iones K⁺ tiendan a salir para restablecer el equilibrio de cargas eléctricas a ambos lados de la membrana, promoviendo al igual que el gradiente electroquímico, la salida de iones K⁺. A este hecho hay que añadir que, como se explica en el apartado siguiente, durante los potenciales de acción se produce una mayor entrada de iones Na⁺ y una mayor salida de iones K⁺ que las que se producen en estado de reposo. En teoría, las diferencias en las concentraciones de ambos iones entre el interior y el exterior celular desaparecerían con el tiempo, por el movimiento de los iones K⁺ hacia el exterior celular y de los iones Na⁺ hacia el interior (recuérdese que los iones K⁺ se encuentran en mayor concentración en el interior, mientras que los iones Na⁺ están más concentrados en el exterior). La eliminación de las diferencias en las concentraciones de iones entre ambos lados de la membrana daría como resultado la eliminación de la diferencia de potencial o de carga eléctrica entre el interior y el exterior celular. La membrana neuronal sería incapaz de generar señales eléctricas y transmitir información a otras neuronas. Sin embargo, la diferencia de potencial a través de la membrana se mantiene gracias a un mecanismo que se encarga de restablecer las diferencias de concentración entre ambos lados de la misma. Dicho mecanismo está constituido por las denominadas **bombas iónicas** que, como se ha explicado anteriormente, son proteínas transportadoras insertadas en la membrana celular que bombean o transportan ciertos iones a través de la membrana. Este tipo de transporte se denomina **transporte activo** pues estas bombas transportan iones en contra de su gradiente de concentración, lo que conlleva un **gasto de energía** que es proporcionada por la molécula de ATP (adenosín trifosfato), principal fuente de energía en muchos procesos biológicos (ver capítulo 2).

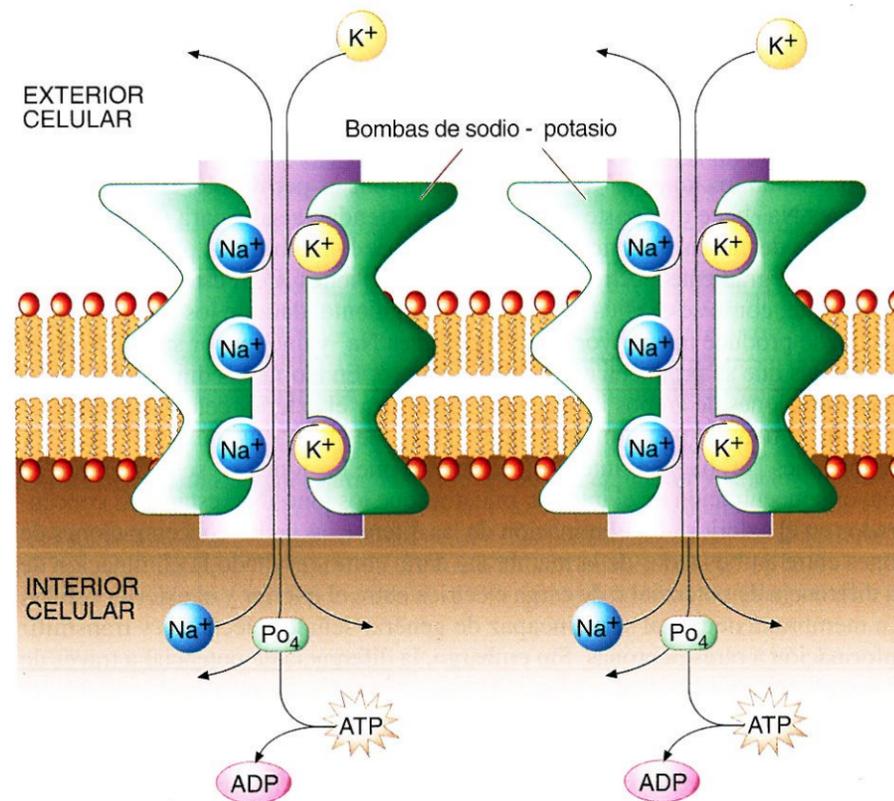
Aunque hay diferentes tipos de bombas iónicas, la más conocida es precisamente la que se encarga de restablecer las concentraciones iónicas entre ambos lados de la membrana neuronal. Esta bomba expulsa tres iones Na⁺ hacia el exterior e impulsa dos iones K⁺ hacia el interior en contra del gradiente de concentración. Como se recordará, debido al gradiente electroquímico, los iones

■ **TABLA 17.1. Concentración relativa de iones dentro y fuera del axón gigante de calamar**

Tipo de ion	Concentración dentro	Concentración fuera	$\frac{[C]_{fuera}}{[C]_{dentro}}$	Permeabilidad relativa de la membrana	Potencial de equilibrio (E _{ion})
K ⁺	400 mM	10 mM	1/40	1	-92mV
Na ⁺	50mM	460mM	9/1	1/30	+55mV
Cl ⁻	40mM	540mM	14/1	1/10	-67mV
Aniones	400mM	-	-	-	-

Na^+ son empujados hacia el interior celular y los iones K^+ hacia el exterior. Al utilizar como fuente de energía moléculas de ATP, esta bomba es conocida como la **bomba de sodio-potasio** o **ATPasa Na^+/K^+** (Fig. 17.5). Se calcula que las bombas de sodio-potasio consumen aproximadamente el 70% del ATP utilizado en el encéfalo. A este tipo de bombas se les llama **bombas electrogénicas** porque contribuyen a la creación de una diferencia de potencial a ambos lados de la membrana. Al expulsar al exterior tres cargas positivas e impulsar hacia el interior únicamente dos, queda en el interior una carga negativa sin equilibrar, por lo que en ese lado de la membrana se acumula un exceso de cargas negativas. Esto es, cuanto más Na^+ deja la neurona y más K^+ entra en la célula debido a la acción de estas bombas, el potencial de membrana se hace mucho más negativo. En las neuronas de ciertos invertebrados este tipo de bombas contribuyen de forma significativa al establecimiento del potencial de reposo, pero en organismos superiores su contribución es menos relevante. Como ya se ha explicado, el potencial eléctrico en estado de reposo se debe principalmente al movimiento de iones K^+ hacia el exterior celular. Sin embargo, el papel de las bombas de sodio-potasio es fundamental para el restablecimiento de las concentraciones de iones a ambos lados de la membrana tras la generación de potenciales de acción.

Figura 17.5 Funcionamiento de las bombas de sodio-potasio en las membranas neuronales. Son proteínas transportadoras insertadas en la bicapa lipídica que se encargan de mantener elevadas concentraciones de K^+ en el interior celular y de Na^+ en el exterior. Las bombas de sodio-potasio se activan ante la presencia de iones Na^+ en el interior celular, transportando tres iones Na^+ hacia el exterior y dos iones K^+ hacia el interior contra el gradiente de concentración, gracias a la energía metabólica proporcionada por las moléculas de ATP (adenosín trifosfato). Las bombas son enzimas que desencadenan la hidrólisis del ATP para producir ADP (adenosín difosfato), liberando en esta reacción química un grupo fosfato (PO_4) que es utilizado para realizar el intercambio iónico entre ambos lados de la membrana. Después de este intercambio, el grupo fosfato se libera de la bomba que queda dispuesta para iniciar el proceso. Gracias al intercambio iónico llevado a cabo por estas bombas, se mantienen las diferencias en las concentraciones de iones a ambos lados de la membrana, contribuyendo al mantenimiento del potencial de reposo.



RESUMEN

Las neuronas presentan en estado de reposo un potencial de membrana negativo de aproximadamente -70 mV, lo que significa que en el interior celular hay un exceso de cargas negativas y en el exterior, un exceso de cargas positivas. Esta desigual distribución de las cargas eléctricas se debe a las diferencias en las concentraciones de diversos iones entre el interior y el exterior celular y a las diferencias en la permeabilidad que la membrana presenta a estos iones. Los iones K^+

se encuentran en mayor concentración en el interior celular que en el exterior, mientras que los iones Na^+ y Cl^- están más concentrados en el exterior. En estado de reposo, la membrana neuronal es permeable al K^+ y al Cl^- , mientras que es poco permeable al Na^+ e impermeable a los aniones orgánicos intracelulares (A^-). Por ello, el gradiente electroquímico determinará únicamente el movimiento de aquellos iones a los que la membrana es permeable. La principal corriente iónica que se produce en estado de reposo se debe a los iones K^+ , que son empujados hacia el exterior por la fuerza de difusión al estar más concentrados en el interior celular. Sin embargo, cada ion K^+ que sale deja en el interior una carga negativa sin equilibrar, por lo que según se va haciendo el interior más negativo, la presión electrostática atrae nuevamente hacia dentro a los iones K^+ . A un determinado valor del potencial de membrana se alcanza un estado en el que no hay un flujo neto de iones K^+ , pues ambas fuerzas se contrarrestan. A lo largo de este proceso se ha ido creando un desequilibrio en la distribución de cargas eléctricas a ambos lados de la membrana, acumulándose un exceso de cargas negativas en el interior celular. Esta diferencia de potencial es el potencial de reposo.

Aunque en estado de reposo, la membrana es prácticamente impermeable al Na^+ , algunos iones Na^+ pasan al interior celular. Ya que en este estado se produce una salida de K^+ y una pequeña entrada de Na^+ , con el tiempo la desigual distribución de estos iones a ambos lados de la membrana tendería a desaparecer, igualándose las concentraciones. El resultado sería la eliminación de la diferencia de potencial eléctrico y la incapacidad para producir señales eléctricas y transmitir información a otras neuronas. Sin embargo, las bombas de sodio-potasio se encargan de mantener la desigual distribución de iones a uno y otro lado de la membrana. Estas bombas son proteínas transportadoras insertadas en la membrana celular que transportan de forma activa tres iones Na^+ hacia el exterior y dos iones K^+ hacia el interior contra el gradiente de concentración, con el consiguiente gasto de energía proporcionada por las moléculas de ATP. Al expulsar tres cargas positivas e impulsar únicamente dos, generan una diferencia de potencial a través de la membrana, por lo que reciben el nombre de bombas electrogénicas.

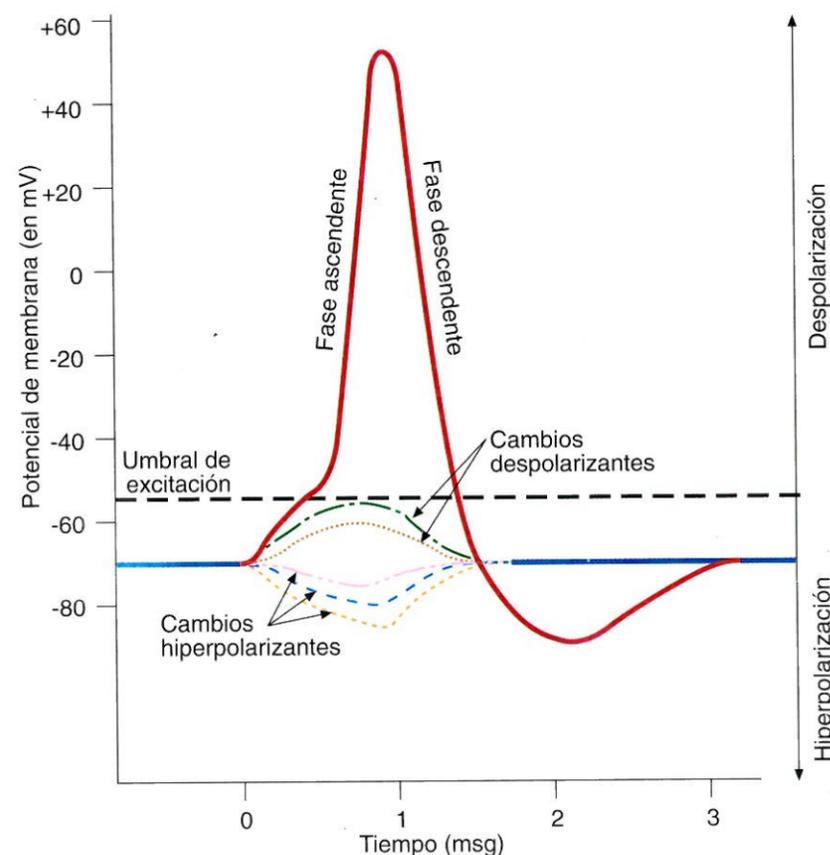
EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Como se ha venido explicando, el potencial de membrana representa la diferencia de carga eléctrica entre el interior y el exterior celular y puede adoptar diferentes valores según la situación en que se encuentre la neurona. Si la neurona está inactiva el potencial de membrana adopta un valor negativo que constituye el potencial de reposo. Sin embargo, la llegada de información procedente de otras neuronas produce cambios en el potencial de reposo que pueden ser de diferente naturaleza. El potencial de membrana puede volverse más negativo y adoptar un valor de, por ejemplo, -80 ó -90 mV, produciéndose por tanto un aumento de la diferencia de potencial entre el interior y exterior celular, es decir, una mayor diferencia en la distribución de las cargas eléctricas a ambos lados de la membrana. Este fenómeno se conoce con el nombre de **hiperpolarización** e indica que, si en estado de reposo la neurona estaba polarizada (negativamente), en un estado hiperpolarizado se encuentra más polarizada que en estado de reposo. La hiperpolarización hace que la neurona se vuelva todavía más inactiva y sea más difícil que pueda responder y transmitir información a otras neuronas. Sin embargo, también puede ocurrir que el cambio del potencial de membrana se produzca en el sentido contrario, es decir, que la diferencia de potencial entre el interior y el exterior celular disminuya, haciendo que el interior sea menos negativo y adopte valores de, por ejemplo, -50 mV o -20 mV. Este fenómeno recibe el nombre de **despolarización** y aumenta la probabilidad de que la neurona responda y pueda transmitir información a otras neuronas. Si éste es el caso, el potencial de membrana adopta un valor diferente que recibe el nombre de **potencial de acción** o **impulso nervioso**. El potencial de acción se origina en el cono axónico que, como se ha explicado en el capítulo 12, es el segmento del axón que se encuentra próximo al soma. Los potenciales de acción constituyen el elemento básico del código o "lenguaje" que utilizan las neuronas para transmitir informaciones de naturaleza muy diversa a través de sus axones. Los sonidos, los colores y las órdenes motoras a los músculos y las glándulas son codificados como potenciales de acción en los axones del SN. Los principios básicos que regulan el disparo de un potencial de acción fueron

establecidos por dos científicos ingleses, Alan Hodgkin y Andrew Huxley, a finales de los años 1940 y principios de 1950. Su trabajo experimental constituye la base de lo que hoy en día se conoce acerca de la electrofisiología de la comunicación entre neuronas y por este trabajo les fue concedido el Premio Nobel en 1963. Investigando con el axón gigante de calamar, estos autores elaboraron una serie de ecuaciones matemáticas que reproducen admirablemente la secuencia de acontecimientos que ocurren durante el transcurso de un potencial de acción. Esas ecuaciones matemáticas son un modelo teórico excelente para predecir y explicar fenómenos neurales, y constituyen uno de los mayores logros de la neurobiología moderna.

El potencial de acción es una rápida inversión del potencial de membrana, de forma que éste adopta un valor positivo de aproximadamente **+50 mV**, frente al valor negativo del potencial de reposo (Fig. 17.6). Para que se produzca esta rápida inversión del potencial de membrana, es necesario que se dé una despolarización inicial de una magnitud determinada. Si a partir del potencial de reposo (-70 mV), el cambio en la diferencia de potencial es menor de 15 mV aproximadamente (es decir entre -70 y -55 mV), el potencial de acción no se produce y la neurona no responde. Por el contrario, si el cambio en la diferencia de potencial es ligeramente superior a aproximadamente 15 mV (es decir, a partir de -55 mV) el potencial de membrana cambia súbitamente, de forma que el interior de la neurona se vuelve positivo y el exterior negativo, lo que indica que las cargas eléctricas se han distribuido de forma inversa respecto a la situación de reposo. En este caso, la magnitud de la despolarización es suficiente para que el potencial de membrana alcance el denominado **umbral de excitación o potencial umbral** que es el valor del potencial de membrana a partir del cual se dispara el potencial de acción.

Figura 17.6 Cambios del potencial de membrana durante el potencial de acción. Para que se dispare un potencial de acción es necesario que la despolarización inicial tenga una magnitud determinada, de forma que el potencial de membrana alcance el umbral de excitación o potencial umbral, aproximadamente -55 mV. Si el potencial de membrana no alcanza este valor, se producen solamente pequeñas despolarizaciones, pero no un potencial de acción. Si el potencial de membrana se vuelve más negativo, se producen hiperpolarizaciones. Alcanzado el umbral de excitación, el potencial de membrana adopta progresivamente un valor positivo de aproximadamente +50 mV en 1 ms para posteriormente volver a adoptar, 1 ms después, un valor negativo. Tras un breve período en el que el potencial de membrana se encuentra hiperpolarizado (-90 mV), éste adopta el valor de -70 mV de la situación de reposo.



Por ello, se dice que el potencial de acción sigue la denominada **ley del todo o nada**, es decir, el potencial de acción se produce si la despolarización es suficiente, si no, no se produce; si se produce, siempre conserva el mismo valor sin aumentar ni disminuir. Como puede verse en la Fig. 17.6, la despolarización y rápida inversión del potencial de membrana hasta adoptar un valor positivo de aproximadamente +50 mV tiene lugar aproximadamente en 1 milisegundo. Después de este breve período cae rápidamente, de forma que aproximadamente otro milisegundo después, la diferencia de potencial se sitúa nuevamente en un valor negativo de aproximadamente -90 mV, retornando posteriormente al valor del potencial de reposo de -70 mV. Estos rápidos y súbitos cambios en el potencial de membrana respecto al potencial de reposo constituyen un potencial de acción. El período en que se produce la despolarización y la rápida inversión del potencial de membrana hasta alcanzar el valor de +50 mV se denomina **fase de despolarización o fase ascendente**, mientras que el período en el que el potencial de membrana vuelve a adquirir el valor negativo del potencial de reposo se llama **fase de repolarización o fase descendente**, pues en esta fase la neurona vuelve a polarizarse negativamente.

¿A qué pueden deberse estos cambios tan rápidos en la diferencia de potencial a través de la membrana neuronal?. Como puede deducirse de lo expuesto hasta el momento, estos cambios del potencial de membrana se producen como consecuencia de los cambios de permeabilidad que experimenta la membrana celular a los iones Na^+ y K^+ en respuesta a la despolarización inicial y que, a su vez, se deben a la apertura y cierre de canales iónicos específicos para estos iones (Fig. 17.7). Con el inicio de la despolarización, la permeabilidad de la membrana a los iones Na^+ aumenta, haciendo que pasen al interior celular más iones Na^+ de los que entran en situación de reposo. Esta mayor entrada de iones Na^+ causa una mayor despolarización que, a su vez, aumenta la permeabilidad de la membrana para el Na^+ , que entra en mayor proporción en la célula y produce más despolarización... y así sucesivamente. Este proceso se desarrolla, por tanto, mediante un mecanismo de regeneración que se autorregula positivamente. Esta mayor permeabilidad de la membrana neuronal a la entrada de Na^+ durante la fase ascendente del potencial de acción se debe a la apertura de canales de Na^+ que permanecían cerrados en estado de reposo. Estos canales son sensibles a los cambios de voltaje, es decir, a los cambios que experimenta el potencial de membrana y su apertura se produce como consecuencia de que la despolarización inicial alcanza una cierta magnitud, la necesaria para que el potencial de membrana llegue al umbral de excitación. Por ello, estos canales iónicos reciben el nombre de **canales de Na^+ dependientes de voltaje**, pues se abren y se cierran según los cambios que experimenta el potencial de membrana. Si se recuerda como actúan las fuerzas de difusión y presión electrostática, se entenderá por qué hay una entrada masiva de iones Na^+ durante la fase ascendente del potencial de acción, pues ambas fuerzas empujan a este catión hacia el interior celular, al abrirse canales para este ion en la membrana neuronal.

Sin embargo, el cambio en la permeabilidad de la membrana a los iones Na^+ no es el único que se produce en la fase ascendente del potencial de acción, pues en esta fase se da también un cambio en la permeabilidad a los iones K^+ , debido a la apertura de **canales de K^+ dependientes de voltaje**. Estos canales también responden a cambios en el potencial de membrana, aunque difieren de los de Na^+ , entre otros factores, en el tiempo de apertura y/o cierre desde el inicio de la despolarización. Los canales de K^+ dependientes de voltaje requieren para su apertura una mayor despolarización que los canales de Na^+ , por lo que su apertura se produce después de la apertura de los de Na^+ . La apertura de canales de K^+ permite una mayor salida de

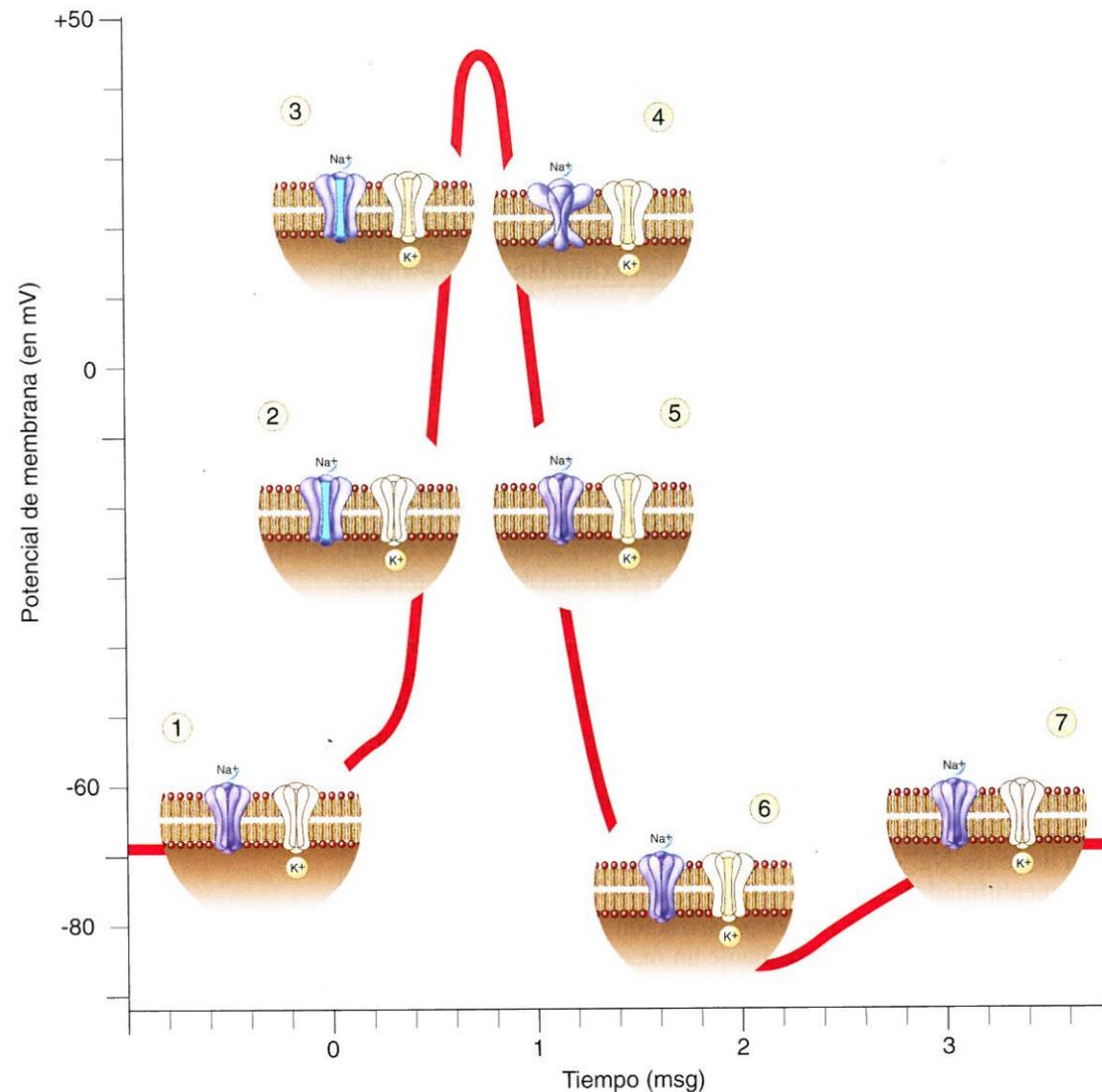


Figura 17.7 Estado de los canales de Na^+ y K^+ dependientes de voltaje durante el potencial de acción. En estado de reposo, tanto los canales de Na^+ como los de K^+ permanecen cerrados (1). Cuando la despolarización inicial permite que el potencial de membrana alcance el umbral de excitación, se abren los canales de Na^+ (2). Posteriormente, se abren también los canales de K^+ que requieren una magnitud mayor de despolarización que los de Na^+ (3). Cuando se ha producido la rápida inversión del potencial de membrana y éste adopta un valor positivo de aproximadamente +50 mV, los canales de Na^+ pasan al estado de inactivación, mientras que los de K^+ permanecen abiertos (4). Posteriormente, los canales de Na^+ pasan del estado de inactivación al estado de cerrados, permaneciendo abiertos todavía los de K^+ (5). Durante un breve período, el potencial de membrana se encuentra hiperpolarizado (6), volviendo poco tiempo después al valor característico del potencial de reposo, cerrándose finalmente los canales de K^+ (7).

iones K^+ hacia el exterior celular de la que se producía en situación de reposo. Hay que recordar que en la situación de reposo, la presión electrostática empujaba al K^+ hacia el interior y la de difusión le empujaba hacia el exterior. Sin embargo, cuando el potencial de membrana es positivo, la distribución de las cargas eléctricas entre ambos lados de la membrana ha cambiado, de forma que en este momento el interior celular presenta un exceso de cargas positivas respecto al exterior. En esta situación, los iones K^+ son empujados hacia el exterior, no sólo por la fuerza de difusión como sucedía en la situación de reposo, sino también por la presión electrostática porque el interior

es ahora positivo. Por tanto, durante la fase ascendente del potencial de acción se produce una entrada masiva de Na^+ y una salida de K^+ , debido a la apertura de canales de Na^+ y de K^+ dependientes de voltaje. El potencial de acción se genera porque la cantidad de iones Na^+ que entran es mucho mayor que la de iones K^+ que salen. El cambio en la proporción de iones que entran y salen de la neurona se produce cuando el potencial de membrana alcanza el umbral de excitación. Si la despolarización inicial no es suficiente para que el potencial de membrana alcance el umbral, los iones Na^+ pueden entrar tan rápidamente como los iones K^+ salir. En consecuencia, no hay un suficiente acúmulo de cargas positivas en el interior de la neurona que ponga en marcha el mecanismo de regeneración y el potencial de acción no se produce. Por encima del umbral de excitación, el número de iones Na^+ que entran es mayor que el de los iones K^+ que salen, por lo que se produce la respuesta regenerativa que se ha comentado.

Como se acaba de explicar, cuando el potencial de membrana adopta el valor de +50 mV, el interior celular presenta un exceso de cargas positivas debido a la entrada masiva de Na^+ . Por tanto, se ha invertido el potencial de membrana y ahora el interior celular se encuentra cargado positivamente respecto al exterior. En esta situación, los canales de K^+ siguen abiertos permitiendo el paso de los iones K^+ hacia el exterior celular, impulsado por el gradiente electroquímico. Sin embargo, este potencial de membrana positivo afecta de forma diferente a los canales de Na^+ , que en este momento pasan a un estado de inactivación, por lo que los iones Na^+ dejan de pasar al interior celular. Así, al comienzo de la fase descendente del potencial de acción, los canales de Na^+ no pueden ser abiertos y la neurona no puede generar un nuevo potencial de acción para responder a una nueva información, por lo que se dice que la membrana se encuentra en **período refractario absoluto**. Como se acaba de mencionar, en este momento no hay entrada de iones Na^+ pero sí salida de iones K^+ debido a que los canales de K^+ siguen abiertos, lo que hace que el potencial de membrana vaya siendo menos positivo al eliminarse el exceso de cargas positivas del interior. Poco tiempo después, los canales de Na^+ pasan del estado de inactivación al estado de cerrados, quedando dispuestos para ser abiertos si se produce una nueva despolarización. A medida que el potencial de membrana va recuperando su valor negativo, los canales de K^+ también se cierran.

Al final de la fase descendente se produce una caída brusca del potencial de membrana hasta -90 mV antes de que éste recobre el característico valor de -70 mV del potencial de reposo. Durante este breve período en que el potencial de membrana está hiperpolarizado, la neurona es capaz de responder a una nueva información pero necesita una mayor magnitud de despolarización para generar el potencial de acción (unos 35 mV, desde -90 a -55 mV, frente a unos 15 mV, desde -70 a -55 mV). Por ello, este período recibe el nombre de **período refractario relativo**. La prolongada hiperpolarización del potencial de membrana antes de alcanzar el valor de reposo se debe a que, en esta fase, la permeabilidad de la membrana al paso de los iones K^+ es mayor que la que presenta en estado de reposo, de forma que estos iones se acumulan momentáneamente en el exterior de la membrana celular, lo que aumenta la diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana. La distribución de estas cargas eléctricas positivas por el espacio extracelular y, sobre todo, la captación de estos iones por parte de los astrocitos, disminuye la presencia de cargas positivas en el exterior, disminuyendo por tanto la diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana y permitiendo que el potencial de membrana adopte el característico valor negativo de -70 mV de la situación de reposo.

■ Conductancias Iónicas Durante el Potencial de Acción

El término **conductancia** es similar al de permeabilidad, pero no significan exactamente lo mismo. La conductancia, representada por la letra g , se emplea para describir el flujo de iones a través de la membrana. La conductancia depende no sólo de la permeabilidad de la membrana a un ion dado, sino del número y la distribución de los iones a los que la membrana es permeable, en definitiva, de que haya iones y de que éstos puedan moverse a través de ella. Podría darse el caso, por ejemplo en una situación experimental, de que la membrana fuera permeable a un determinado ion, es decir, que los canales para ese ion estuvieran abiertos, pero que éste no estuviera presente o no hubiera un gradiente electroquímico que le impulsara a moverse a través de ella. Entonces no podría darse un intercambio iónico, no existiría un flujo de corrientes iónicas a través de la membrana y, por tanto, no habría conductancia aunque sí permeabilidad. En algunas situaciones, estos dos términos se pueden utilizar indistintamente, por ejemplo, durante el disparo del potencial de acción puede decirse que aumenta la permeabilidad o la conductancia de la membrana a los iones Na^+ , pues los canales están abiertos y hay flujo de corrientes iónicas de Na^+ a través de ellos.

Durante el transcurso de un potencial de acción se producen cambios en las conductancias para los iones Na^+ y K^+ (Fig. 17.8). La conductancia para el ion Na^+ (g_{Na}) aumenta y disminuye rápidamente, alcanzando su máximo valor en un tiempo aproximado de 1 milisegundo desde el comienzo del potencial de acción. A su vez, la conductancia para el K^+ (g_{K}) aumenta más lentamente durante el primer milisegundo del potencial de acción, alcanzando su máximo valor durante el siguiente milisegundo y va decreciendo progresivamente a medida que el potencial de membrana adquiere el valor del potencial de reposo. Debido a que la conductancia para el K^+ a los dos o tres milisegundos desde el comienzo del potencial de acción, es mayor que la conductancia para este ion en estado de reposo, el potencial de membrana se sitúa por debajo de los -70 mV del estado de reposo. Esta es la razón por la que en este período se da una prolongada hiperpolarización del potencial de membrana. Cuando la conductancia para el K^+ se normaliza, la diferencia de potencial disminuye y adopta el valor de -70 mV.

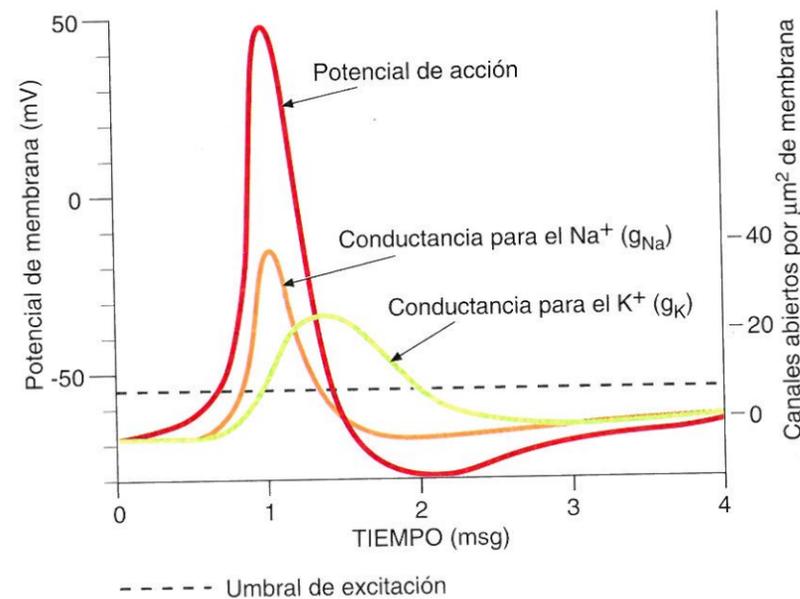


Figura 17.8 Conductancias para los iones Na^+ y K^+ durante el potencial de acción. El aumento de la conductancia para los iones Na^+ tiene lugar durante la fase de despolarización, siendo máxima aproximadamente 1 msg después del comienzo del potencial de acción. La conductancia para los iones K^+ empieza a aumentar también en la fase de despolarización pero con un cierto retraso respecto a la conductancia para los iones Na^+ , siendo máxima durante la fase de repolarización. Cuando la conductancia para los iones K^+ se restablece al nivel previo al potencial de acción, el potencial de membrana adopta el valor del potencial de reposo.

Por tanto, es importante destacar que las conductancias relativas para los iones Na^+ y para los iones K^+ dependen de la fase del potencial de acción y del tiempo. Como se ha explicado, durante la fase de despolarización, la conductancia para los iones Na^+ aumenta rápidamente, pero desciende a un nivel similar al mostrado en situación de reposo durante la fase descendente. Por el contrario, la conductancia para los iones K^+ aumenta lentamente durante la fase de despolarización, alcanzando el máximo valor durante la fase descendente, y disminuye solamente cuando el potencial de membrana adopta un valor negativo cercano al potencial de reposo. Se ha calculado que durante la fase ascendente del potencial de acción, la conductancia para el Na^+ es entre 20 y 50 veces mayor que la del K^+ . Por último, hay que señalar que la conductancia para el ion Cl^- no cambia durante la generación de un potencial de acción, de modo que la conductancia para este ion no afecta a la producción del potencial de acción.

En el cuadro 17.2 se describen las técnicas utilizadas para estudiar las corrientes iónicas que atraviesan la membrana celular y la contribución específica de las corrientes iónicas de Na^+ y K^+ al potencial de acción.

CUADRO 17.2. ESTUDIO DE LAS CORRIENTES IÓNICAS QUE ATRAVIESAN LA MEMBRANA. CONTRIBUCIÓN ESPECÍFICA DE LAS CORRIENTES IÓNICAS DE Na^+ Y K^+ AL POTENCIAL DE ACCIÓN

El estudio de los potenciales de acción no es fácil de llevar a cabo debido a la rapidez con que se producen los cambios en la conductancia de la membrana a los diferentes iones. No obstante, con la **técnica de fijación de voltaje** (*voltage clamp*, en inglés) se pueden analizar los cambios de conductancia que ocurren durante el potencial de acción. Esta metodología permite fijar el potencial de membrana en un valor determinado, de manera que se puede conocer cuál es la magnitud de corriente eléctrica que ha de pasar a través de ella para mantener esa diferencia de potencial, de acuerdo con la Ley de Ohm ($V=I \times R$, donde V es la diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana, I es la intensidad de la corriente y R es resistencia de la membrana que indica la dificultad con que los iones pasan a través de ella. La intensidad de la corriente que hay que aplicar es una medida estimada del flujo de corriente a través de la membrana neuronal y, a partir de ella, se puede calcular la conductancia de la membrana para un ion determinado.

Otro modo de estudiar los cambios en las corrientes iónicas que se producen durante el potencial de acción es mediante el empleo de **fármacos que regulan las corrientes iónicas de Na^+ y K^+** . Uno de ellos es la tetrodotoxina (TTX), una toxina que se encuentra en cantidades apreciables en el hígado y los ovarios del pez orbe. Esta sustancia es un potente bloqueante de los canales de Na^+ dependientes de voltaje, pues al administrarla en cantidades tan pequeñas como $1 \mu\text{M}$, hace desaparecer completamente la corriente de iones Na^+ , no afectando la corriente de iones K^+ que permanece intacta y aislada. Cuando los individuos ingieren esta sustancia, el bloqueo de los canales de Na^+ evita la producción de potenciales de acción, lo que se traduce en una interrupción de la comunicación nerviosa en el SN y con otros órganos del

cuerpo, produciendo entre otros efectos, incapacidad para respirar y una paralización total del sujeto. Otra sustancia que produce también un bloqueo de los canales de Na^+ es la saxitoxina que se encuentra en varios microorganismos marinos susceptibles de ser ingeridos por diversos tipos de mariscos, los cuales se convierten en altamente tóxicos para el ser humano.

Las corrientes de K^+ también pueden ser eliminadas por sustancias químicas como el tetraetilamonio (TEA) que bloquea los canales de K^+ dependientes de voltaje. En muchos axones de diversos organismos, incluido el axón gigante de calamar, el TEA debe ser introducido en el axón para que su efecto se manifieste. Cuando ello ocurre, la corriente iónica que se detecta mediante metodologías como la técnica de fijación de voltaje, se debe únicamente al flujo de iones Na^+ . Así, mediante estas diferentes sustancias químicas puede estudiarse de forma separada la contribución de las corrientes iónicas de Na^+ y K^+ al potencial de acción.

Existen otras toxinas, como la obtenida del veneno del escorpión, que modifican la sensibilidad de los canales de Na^+ a los cambios de voltaje. Al administrar esta toxina, los canales de Na^+ se empiezan a abrir a umbrales de potencial de membrana más negativos que el potencial de reposo, apareciendo una máxima conductancia para el Na^+ a valores del potencial de membrana inferiores a los producidos por una despolarización normal. En consecuencia, los axones se despolarizan con facilidad en presencia de esta toxina y no se pueden producir potenciales de acción normales.

Otras sustancias, como la enzima pronasa, afectan a los canales de Na^+ modificando su regulación temporal. Cuando a una preparación se administra pronasa, junto con TEA para bloquear las corrientes de K^+ y estudiar úni-

camente las de Na^+ , se observa que la corriente de Na^+ aumenta como normalmente haría tras la despolarización, pero en lugar de disminuir después de 1 milisegundo, continúa entrando Na^+ tanto tiempo como la membrana permanece despolarizada. Estos experimentos indican que deben existir dos procesos separados en el tiempo que regulan el estado de los canales de Na^+ , uno para la apertura y otro para el cierre, ambos dependientes del voltaje de la membrana. Numerosos experimentos han confirma-

do esta suposición. Se ha comprobado que los canales de Na^+ experimentan una redistribución de la carga eléctrica de las subunidades que forman el canal durante su apertura y cierre como consecuencia de la despolarización, razón por la que estos canales de Na^+ son sensibles o dependientes de voltaje. Según un modelo teórico actual del canal iónico de Na^+ , existirían dos puertas en el canal que regularían la apertura y el cierre del mismo, la puerta de activación y la puerta de inactivación (Fig. A).

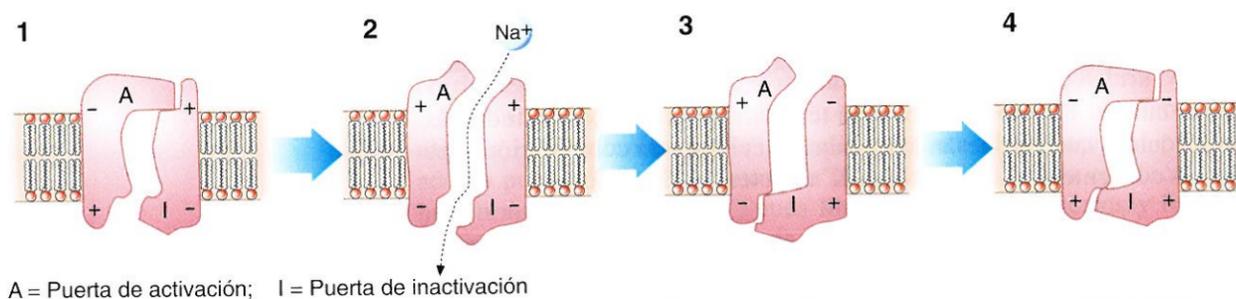


Figura A Modelo teórico que explicaría la apertura y cierre de los canales iónicos de Na^+ dependientes de voltaje: 1) durante el período de reposo de la membrana, la puerta de activación estaría cerrada y la de inactivación abierta, 2) durante la fase de despolarización del potencial de acción, ambas puertas permanecerían abiertas, 3 y 4) al comienzo de la fase descendente del potencial de acción, la puerta de activación podría estar abierta o cerrada mientras que la de inactivación estaría cerrada, permaneciendo ambas puertas cerradas durante el período refractario absoluto. Posteriormente, la puerta de inactivación se abre lentamente pasando a la situación descrita en A.

Cuando la membrana está en reposo, la puerta de activación estaría cerrada y la de inactivación abierta, presentando cargas positivas y negativas en las subunidades opuestas de cada una de las puertas. Cuando se produce la despolarización en la fase ascendente del potencial de acción, la distribución de las cargas en las puertas cambia, de modo que sólo habría cargas positivas en las subunidades de la puerta de activación y negativas en las subunidades de la puerta de inactivación, por lo que ambas puertas se abren dejando pasar al Na^+ . Al inicio de la fase descendente del potencial de acción, la puerta de activación puede permanecer abierta o cerrada, pero la de inactivación se cierra, interrumpiendo así el flujo de iones Na^+ . La distribución de las cargas es nuevamente de signo opuesto entre las subunidades de ambas puertas, pero aparecerían en posición inversa (es decir, si en el estado de reposo la carga positiva de la puerta de inactivación estaba en la subunidad de la izquierda, ahora estaría en la de la derecha). Posteriormente, ambas puertas estarían cerradas, con una distribución de cargas del mismo signo en las dos subunidades de las puertas, pero también inversa a la distribución que aparecería durante la fase de despolarización, en la que ambas puertas están abiertas. Con el tiempo, la puerta de inactivación se abre, pero muy lentamente. El período de tiempo que tarda en abrirse la puerta de inactivación es el período refractario absoluto. En este caso, como se sabe, no hay corriente de despolarización capaz de abrir el canal de Na^+ ni, por tanto, puede producirse un nuevo potencial de acción en esa región de mem-

brana. Respecto al canal de K^+ , el modelo teórico de su funcionamiento sería muy similar, con la diferencia de que no existiría puerta de inactivación. En este caso, la despolarización produciría la apertura de la puerta de activación pero solamente después de un retraso aproximado de 1 milisegundo (tiempo en el que la entrada de iones Na^+ es máxima).

La actividad de un canal iónico individual de Na^+ y K^+ puede registrarse mediante la técnica de **fijación de segmentos** (*patch clamp*, en inglés) (Figuras B y C). Este tipo de aproximaciones metodológicas han demostrado que los canales iónicos se abren y se cierran de modo todo o nada, igual que sucede con el disparo del potencial de acción. Cuando la membrana se despolariza alcanzando el umbral de excitación, la mayoría de los canales de Na^+ se abren inmediatamente, aunque algunos se abren un poco más tarde. Tomados individualmente, los canales se abren durante tiempos variables, pero una vez inactivados permanecen cerrados durante todo el período refractario. Por su parte, los canales de K^+ también se abren y cierran siguiendo un modelo de todo o nada, pero tras la despolarización que alcanza el umbral se observa que los primeros canales de K^+ tardan en abrirse aproximadamente 1 milisegundo. Además, durante el tiempo que dura la despolarización no se inactivan. Este hecho explica que durante la despolarización se sigan registrando corrientes de K^+ en preparaciones fisiológicas en el laboratorio. Con la técnica de fijación de segmentos y otras complementarias, se ha podido establecer que existen diferentes tipos

de canales iónicos, unos son sensibles al voltaje, otros son activados por sustancias químicas y otros responden a la deformación mecánica del canal o de la zona que rodea al canal (ver capítulo 4). Otro tipo de canales iónicos permiten el paso de los iones directamente entre las membranas de dos células diferentes, constituyendo las denominadas uniones hendidas características de las sinapsis eléctricas que serán expuestas con más detalle en el capítulo 18.

El estudio de la actividad individual de los canales iónicos es muy importante en neurobiología porque, dado que estos canales regulan el movimiento de los iones a través de la membrana en función de las diversas situaciones en que se encuentran las células, la información acerca de su activación o inactivación puede ser muy relevante para entender el funcionamiento de la comunicación neuronal.

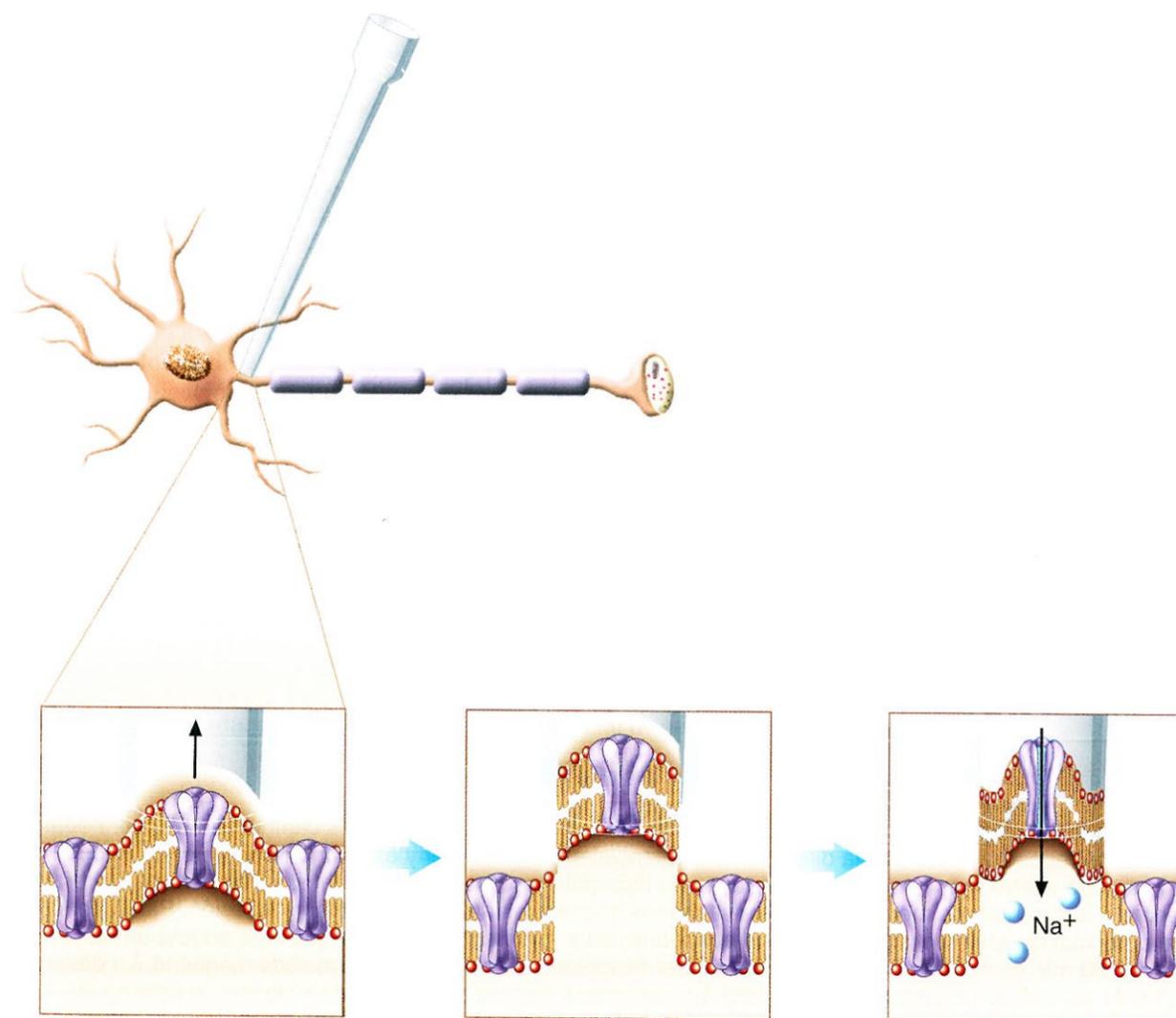


Figura B Representación de la técnica de fijación de segmentos y del registro de corrientes a través de canales iónicos aislados, donde se esquematiza cómo puede obtenerse el registro de las corrientes iónicas que se producen a través de un segmento aislado de la membrana celular. Mediante la micropipeta se succiona una parte de la membrana celular que queda unida a la micropipeta, de forma que cualquier corriente iónica que atraviese la membrana alcanza la micropipeta y puede ser registrada.

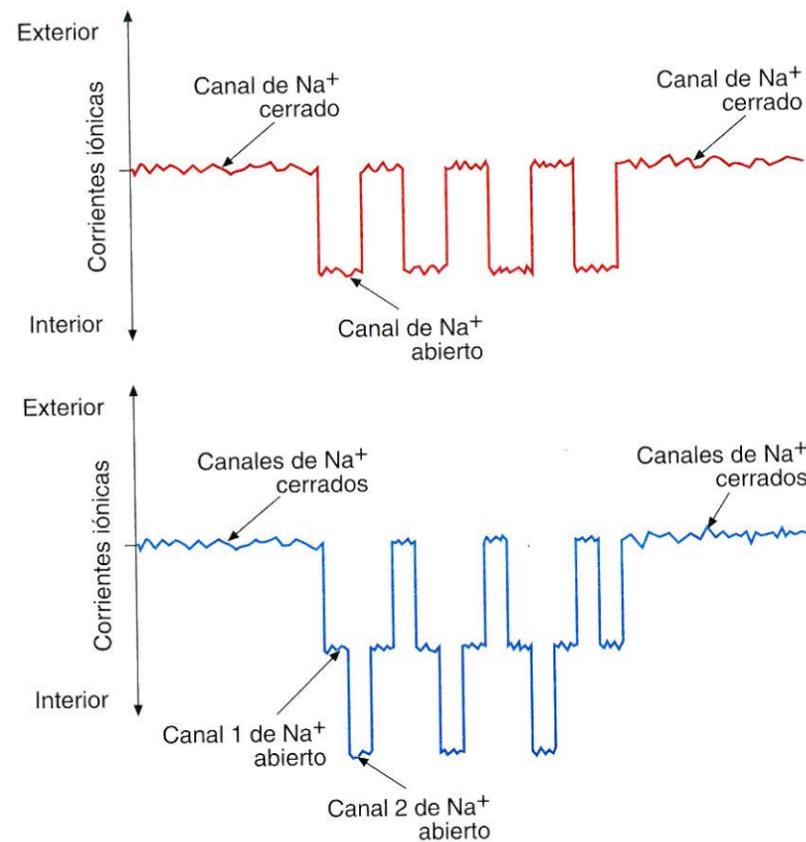


Figura C Registro de las corrientes iónicas que se producen cuando se estudia un solo canal iónico o se estudian varios. Cuando la corriente pasa a través de un solo canal el registro muestra dos estados: el estado abierto, señalado por una bajada que puede tener mayor o menor duración según el tiempo de apertura, y el estado cerrado, señalado por la recuperación del nivel anterior. Si son más de uno los canales que están presentes en el segmento de la membrana, se obtienen registros que fluctúan entre ambos estados.

RESUMEN

La llegada de información procedente de otras neuronas puede producir diferentes cambios en el valor negativo del potencial de reposo. Si aumenta la diferencia de potencial entre el interior y exterior celular, es decir, el potencial de membrana se vuelve más negativo, se produce una hiperpolarización. Si por el contrario, se reduce la diferencia de potencial y el potencial de membrana se vuelve menos negativo, tiene lugar una despolarización. Para que se dispare un potencial de acción o rápida inversión del potencial de membrana de forma que éste adopta un valor positivo de unos +50 mV, es necesario que se produzca una despolarización de una determinada magnitud. La despolarización ha de ser suficiente para que el potencial de membrana alcance el umbral de excitación, si éste no se alcanza, el potencial de acción no se produce. Por ello se dice que el potencial de acción sigue la ley del todo o nada.

El período en el que se produce la despolarización y rápida inversión del potencial de membrana es la fase ascendente del potencial de acción. Durante esta fase, se producen cambios en la permeabilidad de la membrana a los iones Na^+ y K^+ , debido a la apertura de canales iónicos específicos para estos iones que son dependientes de voltaje. Tras la despolarización inicial se produce la apertura de canales de Na^+ y con un cierto retraso temporal se abren también los canales de K^+ . Cuando el potencial de membrana adopta un valor positivo de unos +50 mV se inactivan los canales de Na^+ , mientras que los de K^+ siguen abiertos. Durante el período en que los canales de Na^+ están inactivados, la neurona no puede generar un nuevo potencial de acción en respuesta a una nueva información, por lo que se dice que está en período refractario absoluto. Durante la fase descendente o de repolarización, en la

que el potencial de membrana vuelve a adoptar un valor negativo, los canales de Na^+ pasan del estado de inactivación al estado de cerrados, mientras que los de K^+ siguen abiertos. A medida que el potencial de membrana se hace negativo, los canales de K^+ también se cierran. Al final de esta fase y durante un breve período, el potencial de membrana se encuentra hiperpolarizado adoptando un valor de unos -90 mV. En este momento, la neurona puede responder con un nuevo potencial de acción aunque necesita una mayor magnitud de despolarización para que el potencial de membrana alcance el umbral de excitación. Es el período refractario relativo.

El término conductancia es similar al de permeabilidad pero no significan lo mismo. El primero hace referencia al flujo de corrientes iónicas que atraviesan la membrana, mientras que el segundo se refiere a la existencia de canales iónicos abiertos que permiten el paso de estas corrientes. Durante el disparo de un potencial de acción, ambos términos pueden usarse indistintamente. Durante la fase ascendente del potencial de acción hay un aumento de la conductancia de la membrana al Na^+ y al K^+ , mientras que durante la fase descendente estas conductancias vuelven a adquirir los valores de la situación de reposo. Sin embargo, el curso temporal en que se producen los cambios en la conductancia para el Na^+ es diferente del que tiene lugar para el K^+ . La conductancia para el Na^+ es máxima en la fase ascendente, mientras que la conductancia para el K^+ adquiere su máximo valor en la fase descendente.

■ LA PROPAGACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

Se acaban de describir los mecanismos iónicos que originan el potencial de acción, que es una señal eléctrica fundamental para que las neuronas puedan comunicarse entre sí y transmitir información. Como se ha comentado anteriormente, el potencial de acción se genera en el cono axónico y es conducido a lo largo de todo el axón como si éste fuera un cable eléctrico, hasta los botones terminales, donde desencadena la liberación de señales químicas mediadoras en la comunicación con otras neuronas. Por tanto, para que la información pueda ser transmitida a otras neuronas, es necesario que el potencial de acción alcance los botones terminales. La **propagación del potencial de acción** consiste precisamente en la conducción del potencial de acción a lo largo del axón, desde el cono axónico donde se origina hasta los botones terminales. Si se compara el potencial de acción producido en el cono axónico con el que se produce en el botón terminal, se comprueba que son idénticos y tienen el mismo valor (aproximadamente +50 mV), lo que indica que la señal eléctrica inicial producida en el cono axónico se ha transmitido a lo largo del axón sin sufrir modificaciones, regenerándose en diferentes puntos de la membrana axonal. De esta forma, la conducción del potencial de acción cumple con la **ley del todo o nada**, es decir, si se produce el potencial de acción, siempre conserva el mismo valor sin aumentar ni disminuir hasta que alcanza los botones terminales. El potencial de acción, a diferencia de otras señales eléctricas, **se regenera** a lo largo del axón y esta capacidad de regeneración es independiente de la longitud del axón, por lo que se dice que el potencial de acción **se propaga de forma activa**.

En la Fig 17.9 se ilustra el proceso por el que se propaga el potencial de acción o impulso nervioso a lo largo del axón. Como se ha explicado anteriormente, durante la producción del potencial de acción los iones Na^+ fluyen por el interior del axón, lo que produce la despolarización de la membrana neuronal. Este hecho hace que la permeabilidad de la membrana a los iones Na^+ aumente, al abrirse canales de Na^+ dependientes de voltaje, lo que permite la entrada de más iones Na^+ y la generación de un potencial de acción en esa zona particular de la membrana donde se ha iniciado este proceso. Cuando se ha producido el potencial de acción en esa región de la membrana, la región que se encuentra a continuación también se despolariza debido al flujo de iones Na^+ que recorre el interior del axón, dando lugar a otro potencial de acción y así, se van generando sucesivos potenciales de acción hasta alcanzar el terminal presináptico. Todos los potenciales de

acción son iguales, aunque el retraso temporal con el que se producen es mayor cuanto mayor es la distancia desde el punto en que se originó el primer potencial de acción.

Las corrientes iónicas despolarizantes de Na^+ que desencadenan el potencial de acción a lo largo del axón podrían, en realidad, fluir en cualquier dirección. Si, por ejemplo, la despolarización se produjera en la mitad del axón, el flujo de corriente despolarizante podría desplazarse hacia el botón terminal y hacia el cono axónico, con lo que el potencial de acción no sólo podría propagarse hacia el terminal presináptico sino también hacia el

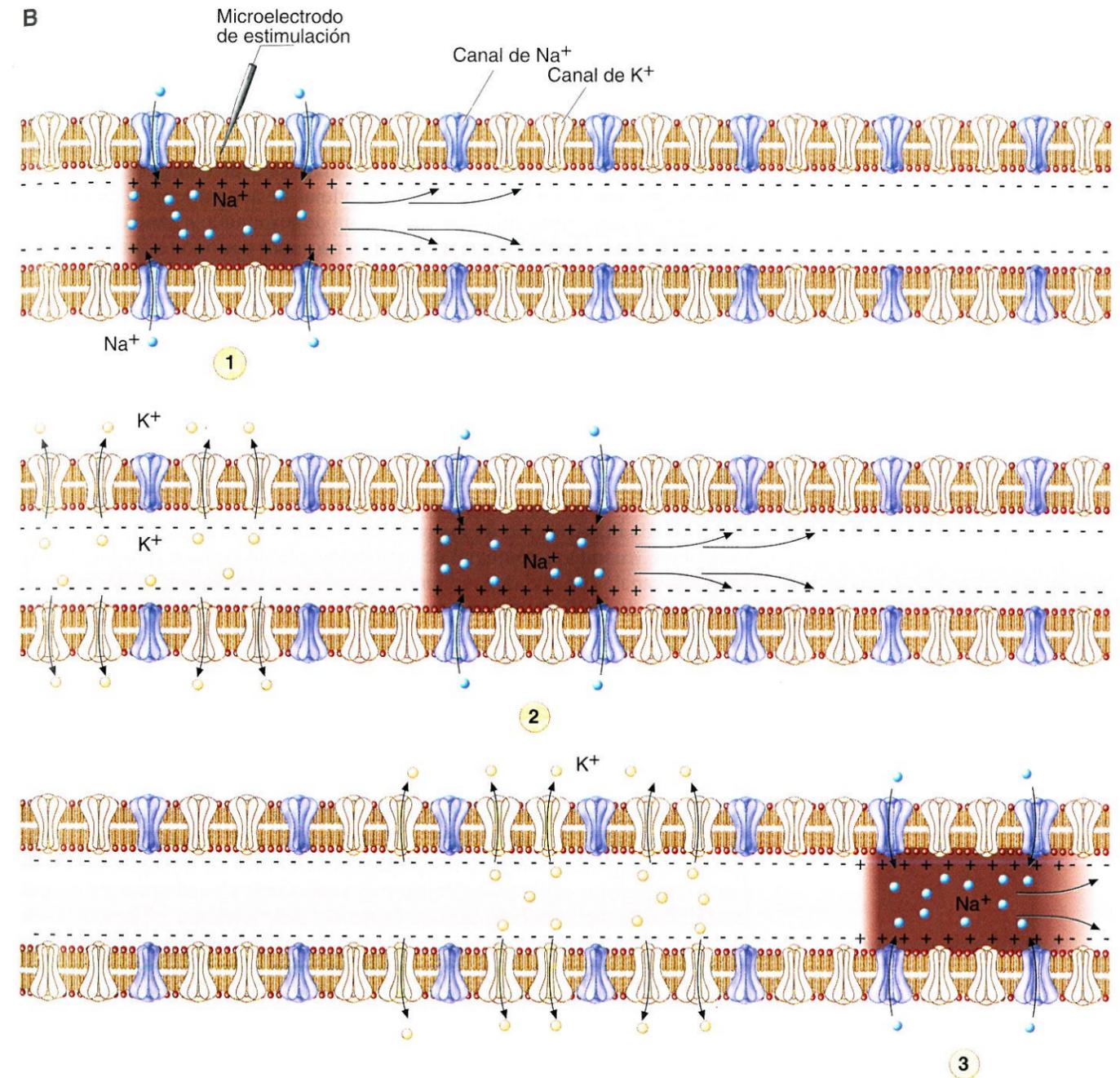
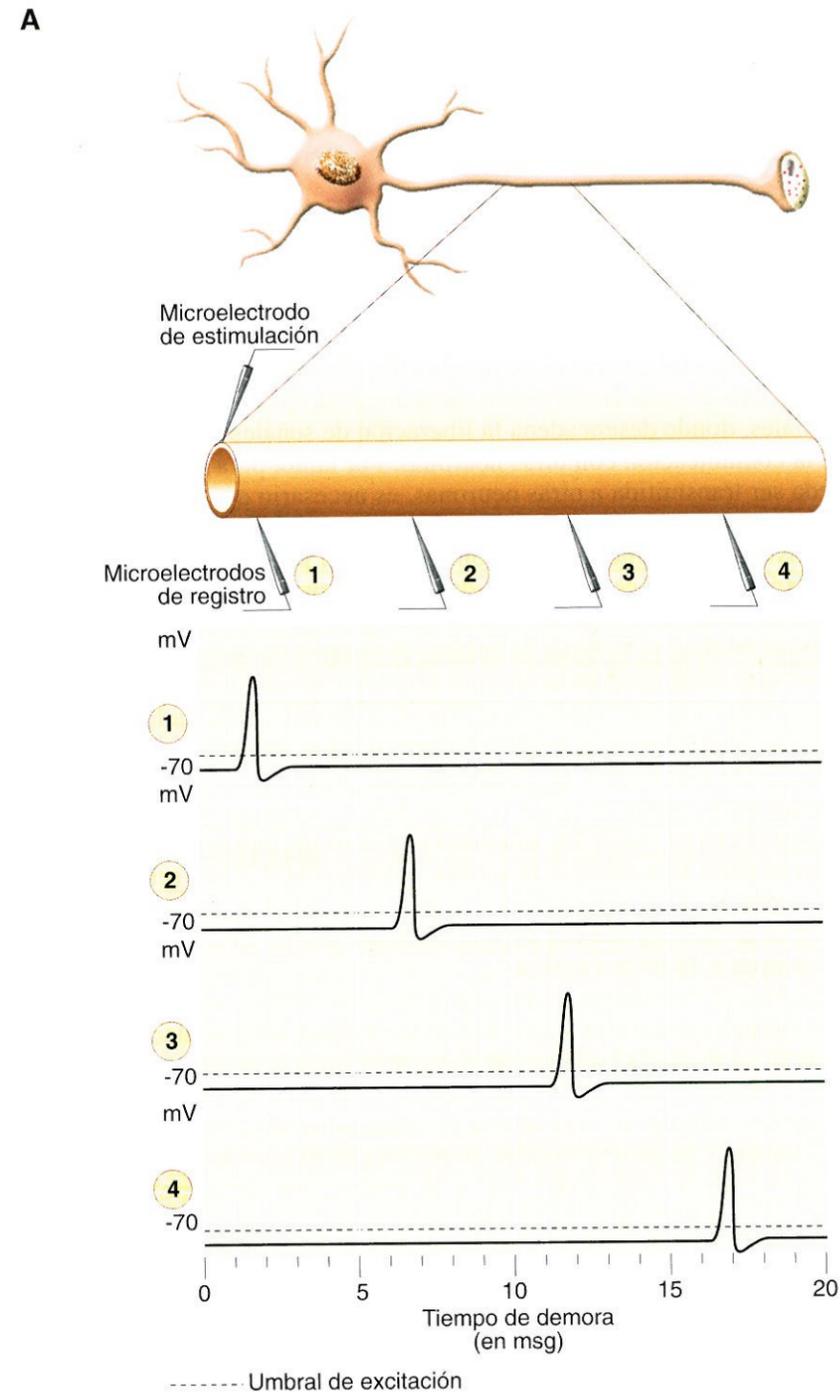


Figura 17.9 Propagación del potencial de acción. En la figura se representa la conducción del potencial de acción en un axón amielínico, como el axón del calamar y de otros invertebrados. **A)** En una situación experimental se puede desencadenar el disparo de un potencial de acción mediante la inyección de una corriente despolarizante de iones Na^+ a través de un microelectrodo de estimulación. Los potenciales de acción que se originan sucesivamente a lo largo del axón mantienen la misma magnitud, aunque la demora temporal con que se producen es mayor cuanto mayor es la distancia desde el punto de la membrana en que se originó el primer potencial de acción. **B)** La despolarización producida mediante el microelectrodo de estimulación desencadena la apertura de canales de Na^+ dependientes de voltaje, la entrada masiva de Na^+ y el disparo de un potencial de acción (1). Tras el disparo del potencial de acción, la salida de iones K^+ permite al potencial de membrana recuperar su valor negativo. Al mismo tiempo, las corrientes despolarizantes de iones Na^+ fluyen por el interior del axón desencadenando nuevamente el proceso en otros puntos de la membrana axonal (2 y 3).

soma. De hecho, esto puede ocurrir en una situación experimental. Sin embargo, se sabe que la propagación del potencial de acción en los seres vivos sólo se realiza en una dirección, desde el soma neuronal hasta el terminal presináptico. Ello se debe a que el primer potencial de acción se origina en el cono axónico. Además, la propagación del potencial de acción siempre se realiza hacia delante y nunca hacia atrás, es decir, no se genera nuevamente en las zonas de membrana donde se acaba de generar. Ello se debe a que, tras la generación de un potencial de acción, existe un período en el que la membrana neuronal es incapaz de responder y generar un nuevo potencial de acción. Como ya se ha explicado, este período recibe el nombre de **período refractario**. La membrana neuronal queda en este estado aproximadamente durante 1,5 milisegundos, lo que evita que pueda ser nuevamente despolarizada por las corrientes iónicas que fluyen en la zona contigua de membrana. De esta forma, las corrientes despolarizantes sólo disparan un potencial de acción en las zonas de membrana donde no se ha generado un potencial de acción y que están situadas en la parte del axón que se dirige hacia el botón terminal.

¿A qué se debe la refractariedad de la zona de membrana donde se ha producido un potencial de acción? Es consecuencia de dos fenómenos:

① La **inactivación de los canales de Na⁺**. Como se ha explicado anteriormente, cuando el potencial de membrana adopta el valor positivo de +50 mV, los canales de Na⁺ dependientes de voltaje se inactivan y es necesario el transcurso de un cierto tiempo para que estos canales abandonen el estado de inactivación y pasen al estado de cerrados, quedando disponibles para la generación de un nuevo potencial de acción. Durante este período la membrana neuronal no puede responder a ninguna estimulación, por lo que se dice que está en período refractario absoluto.

② La **hiperpolarización tras el disparo del potencial de acción**. Como también se ha explicado, el aumento de la conductancia a los iones K⁺ durante la fase descendente del potencial de acción produce una hiperpolarización del potencial de membrana que adopta un valor más negativo que el potencial de reposo. Esto se traduce en que el umbral de excitación para la generación de un nuevo potencial de acción en la región donde se acaba de generar esta señal eléctrica, se vuelve más elevado pues la magnitud de la despolarización que es capaz de desencadenar el potencial de acción ya no es aproximadamente de unos 15 mV, sino de unos 35 mV, difícilmente alcanzables por los flujos de corrientes de Na⁺ que recorren el axón. Así, aunque la membrana se encuentra en período refractario relativo, no es capaz de generar un nuevo potencial de acción en las zonas de membrana donde se acaba de generar, disparándose únicamente en las zonas de membrana donde estas corrientes despolarizantes son suficientes para alcanzar el umbral de excitación, es decir, en aquéllas donde anteriormente no se ha producido.

Los dos fenómenos que se acaban de describir son los responsables de que el potencial de acción se genere sólo *hacia delante*, desde el cono axónico hasta los botones terminales, al ir dejando zonas refractarias de membrana detrás. La longitud de la zona refractaria de la membrana axonal puede calcularse, aunque varía en función de las características de cada axón. Por ejemplo, se sabe que la velocidad a la que viajan los potenciales de acción en el axón gigante del calamar es de unos 20 milímetros/milisegundo. Dado que el período refractario dura en este animal 1,5 milisegundos, la parte de la membrana que quedará refractaria detrás del punto de inicio de un nuevo potencial de acción será de unos 30 milímetros.

■ La Conducción Saltatoria

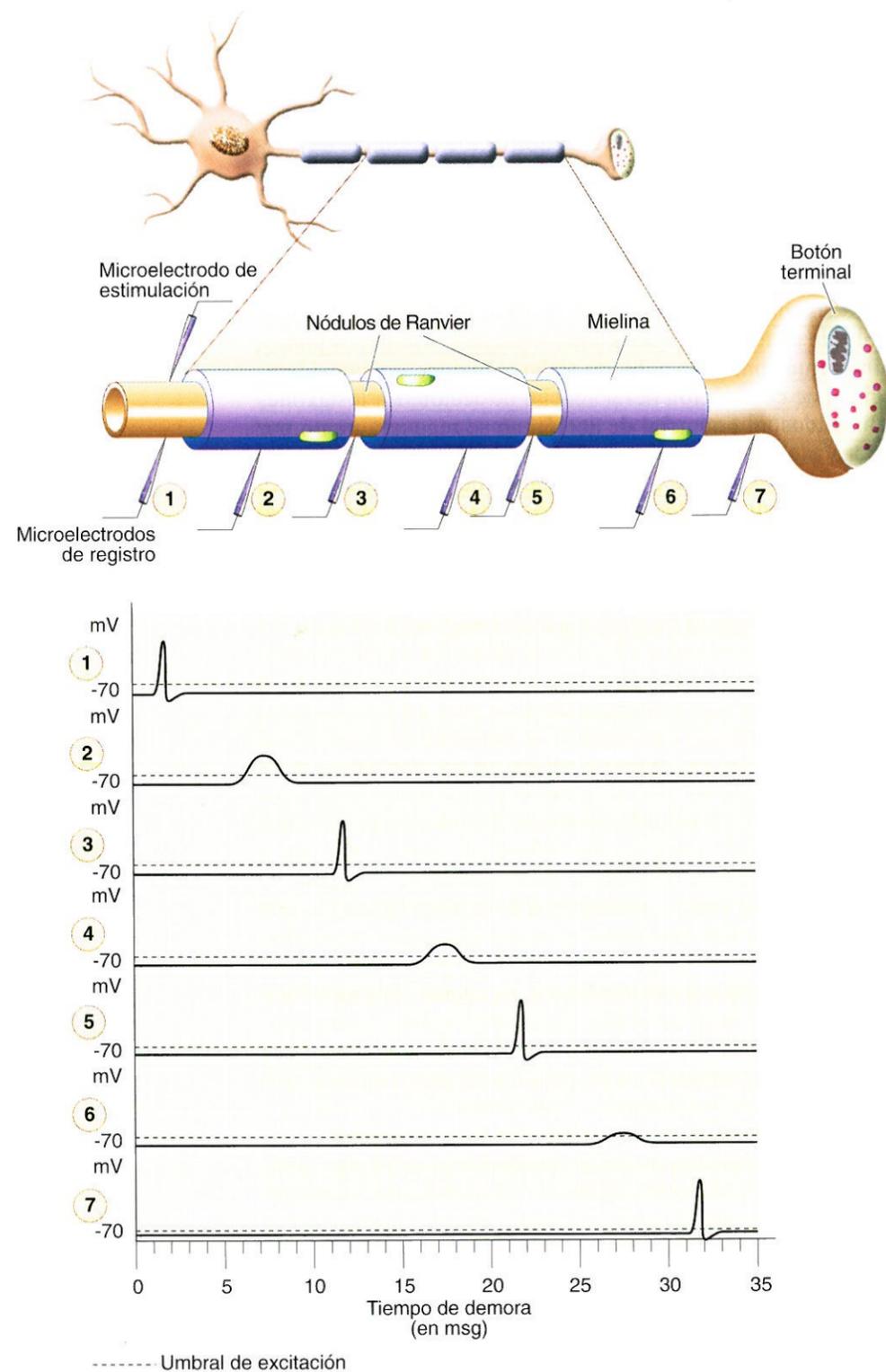
Como se acaba de explicar, el potencial de acción es un tipo de señal eléctrica que se regenera a lo largo del axón, propagándose de forma activa hasta los botones terminales y tiene una importancia capital en la transmisión de información en el SN. Sin embargo, la forma en que se propaga el potencial de acción presenta importantes diferencias en función de que el axón sea un axón mielinizado o no. Como se ha explicado en el capítulo 12, algunos de los axones del SN mantienen toda la longitud de su membrana en contacto con el fluido extracelular, son los axones no mielinizados o amielínicos, mientras que otros axones se encuentran aislados del exterior celular por una envoltura o vaina formada por una densa capa de membranas que recibe el nombre de **mielina**. Esta vaina de mielina no cubre de forma continua el axón, sino que se encuentra interrumpida en unas regiones denominadas **nódulos de Ranvier**, en las que el axón entra en contacto con el fluido extracelular (Fig. 17.10). En general, el promedio de separación entre nódulos es de 1 mm y el rango de variación entre nódulos entre las diferentes fibras nerviosas oscila entre 0.2 y 2 mm. En los axones con diámetros grandes los nódulos de Ranvier están más separados, mientras que en los axones de diámetro pequeño están más juntos. La vaina de mielina actúa como una cubierta aislante que mejora considerablemente la velocidad de conducción del potencial de acción. En los axones mielinizados o mielinizados, el potencial de acción no se regenera punto por punto de la membrana axonal como ocurre en los axones amielínicos, sino que el potencial de acción sólo se produce en los nódulos de Ranvier. Ya que el potencial de acción "salta" de nódulo a nódulo, la propagación del potencial de acción en este tipo de axones recibe el nombre de **conducción saltatoria**.

Sin embargo, para que los potenciales de acción puedan regenerarse en cada nódulo de Ranvier, son fundamentales otro tipo de señales eléctricas producidas en las regiones cubiertas de mielina y que son muy diferentes de los potenciales de acción. Cuando se origina el potencial de acción en el cono axónico, parte de los iones Na⁺ que han pasado al interior del axón despolarizan la región contigua, como ocurre en los axones amielínicos, pero en el caso de los axones mielinizados, la despolarización no produce un potencial de acción en la región contigua que está mielinizada, pues los canales de Na⁺ dependientes de voltaje responsables del disparo del potencial de acción, se encuentran concentrados en los nódulos. Así, la pequeña corriente despolarizante de iones Na⁺ fluye por el interior del axón recorriendo el segmento mielinizado hasta alcanzar el siguiente nódulo, donde dispara un nuevo potencial de acción. A diferencia de los potenciales de acción, la magnitud de la despolarización que se produce en el segmento mielinizado cambia de valor, disminuye con la distancia tendiendo a desaparecer, por lo que se dice que son potenciales decrecientes. Además, este tipo de señales eléctricas no se regeneran, sino que, cada una de ellas se circunscribe al lugar en el que se origina, es decir, a un determinado segmento mielinizado, razón por la que también se denominan **potenciales locales** de características similares a los potenciales postsinápticos que veremos en el siguiente capítulo. A diferencia de los potenciales de acción que se propagan de forma activa, estos potenciales decrecientes se propagan o conducen **de forma pasiva**, es decir, según las propiedades de cable del axón, pues las características del axón (longitud, diámetro, resistencia, etc.) determinan su valor, como las propiedades de cualquier cable eléctrico determinan la conducción de la corriente eléctrica. A pesar de que estos potenciales locales disminuyen su magnitud con la distancia, la despolarización que llega al siguiente nódulo de Ranvier es suficiente para que el potencial de membrana alcance el umbral de excitación y pueda disparar el potencial de acción. Parte de los iones Na⁺ que entran durante este nuevo potencial de acción fluirán de

se genera de nuevo el potencial de acción (esto ocurre de nuevo de nuevo)

forma pasiva por el interior del axón originando un potencial local en el siguiente segmento mielinizado, que disparará un nuevo potencial de acción en el siguiente nódulo y así sucesivamente hasta alcanzar el botón terminal. De ahí, la importancia de una adecuada separación entre nódulos y de que ésta se mantenga de forma homogénea a lo largo del axón. Si estas separaciones fueran excesivamente grandes o incluso no existieran los nódulos y el axón

A



B

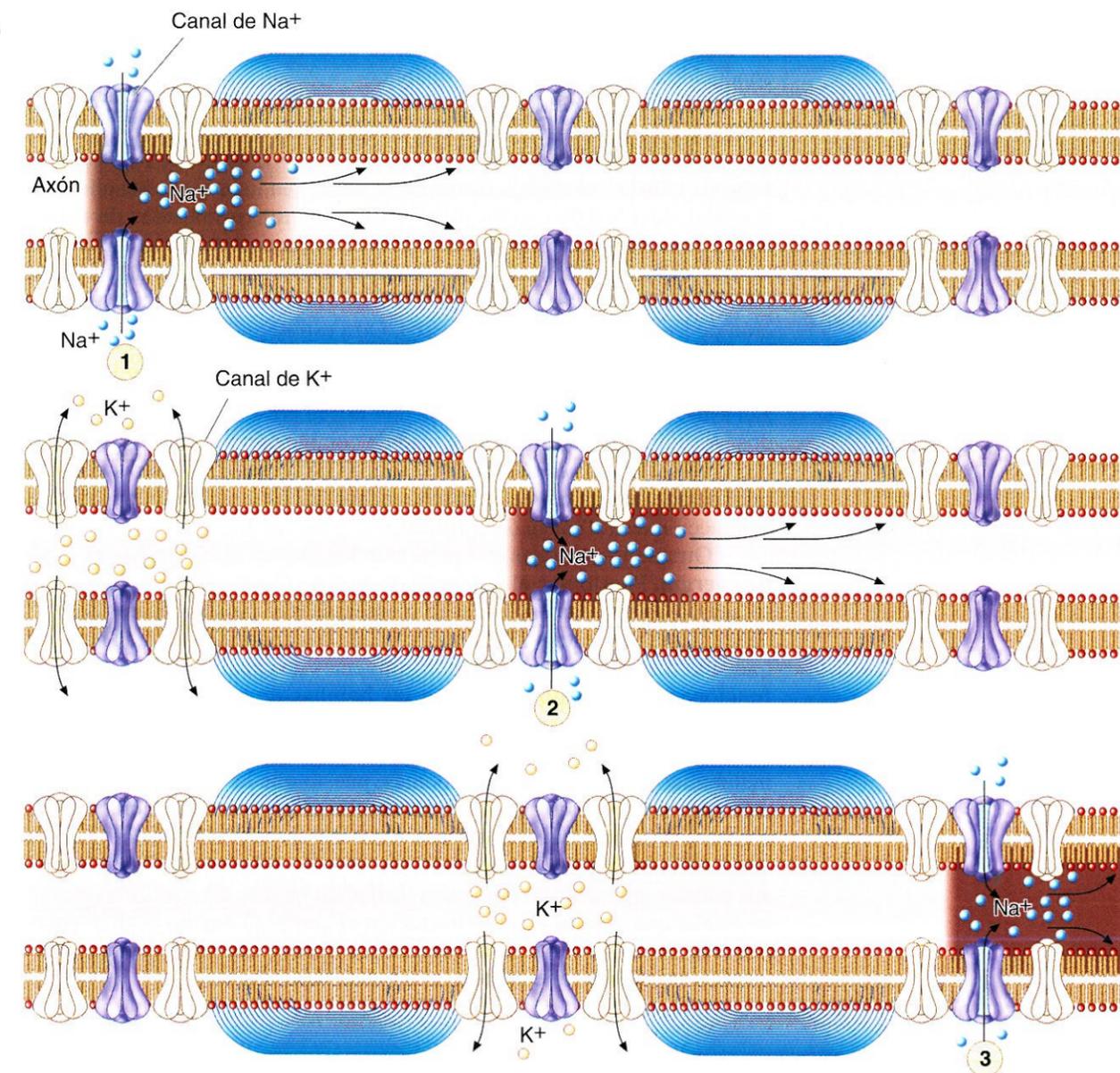


Figura 17.10 Propagación del potencial de acción en axones mielinizados. **A)** La inyección de una corriente despolarizante de iones Na^+ mediante un microelectrodo de estimulación desencadena sucesivos potenciales de acción únicamente en las zonas de membrana no cubiertas con mielina, los nódulos de Ranvier. En las regiones cubiertas de mielina, las despolarizaciones que se producen son potenciales locales, graduados y decrecientes que se conducen de forma pasiva. Aunque su magnitud va disminuyendo según recorren el segmento mielinizado (ver potenciales de membrana registrados en 2, 4 y 6), ésta es aún suficiente para que el potencial de membrana alcance el umbral de excitación y pueda dispararse un potencial de acción en el siguiente nódulo de Ranvier. **B)** La despolarización producida mediante el microelectrodo desencadena la apertura de canales de Na^+ dependientes de voltaje en un nódulo de Ranvier, la entrada masiva de Na^+ y el disparo de un potencial de acción (1). Tras el disparo del potencial de acción, la salida de iones K^+ permite al potencial de membrana recuperar su valor negativo. Al mismo tiempo, las corrientes despolarizantes de iones Na^+ fluyen por el interior del axón produciendo potenciales locales en los segmentos mielinizados cuya magnitud va disminuyendo pero es suficiente para producir la apertura de canales de Na^+ dependientes de voltaje en los siguientes nódulos y desencadenar en ellos potenciales de acción hasta llegar al botón terminal (2 y 3).

estuviera totalmente cubierto de mielina, los potenciales locales irían disminuyendo hasta desaparecer y el potencial de acción no podría ser disparado ni conducido hasta el terminal presináptico.

Las ventajas de la conducción saltatoria en los axones mielinizados son evidentes. La velocidad de conducción del potencial de acción aumenta, ya que el potencial de acción sólo se regenera en los nódulos de Ranvier y no a lo largo de toda la membrana axonal como ocurre en los axones amielínicos. **Esta mayor velocidad de conducción implica una mayor rapidez de respuesta.** No es de extrañar que muchos de los axones que componen los nervios sensoriales y motores de los mamíferos estén mielinizados. Esta es la estrategia más eficaz adoptada en la evolución del SN para aumentar la velocidad de conducción de los axones (ver capítulo 16). Otra estrategia ha sido la de desarrollar axones de gran diámetro, como han hecho algunos invertebrados, mediante los que pueden emitir también respuestas rápidas, aunque la velocidad que alcanzan estos axones no es comparable con la que presentan los axones mielinizados. A título ilustrativo, la velocidad de conducción del axón gigante de calamar cuyo diámetro es de unos 400 μm , es de 35 m/sg, mientras que un axón mielinizado con un diámetro mucho menor (20 μm) presenta una velocidad de conducción de 120 m/sg (432 Km/h).

Otra de las ventajas que presentan los axones mielinizados es el **ahorro de energía.** Puesto que el potencial de acción sólo se regenera en los nódulos, solamente en esa zona activa de la membrana hay canales iónicos de Na^+ y K^+ dependientes de voltaje. Ello supone un ahorro importante para la neurona porque sintetiza menos proteínas constituyentes de canales iónicos, mantiene en funcionamiento menos canales y las bombas de sodio-potasio transportan menos iones contra su gradiente de concentración entre ambos lados de la membrana, al actuar únicamente en los nódulos. En consecuencia, el gasto metabólico es mucho menor. Además, puesto que la velocidad de la transmisión nerviosa es mayor en la fibras mielinizadas y la conducción es más eficiente, los axones pueden ser más finos en los organismos con este tipo de adaptación biológica. Esto permite que estructuralmente los sistemas nerviosos puedan organizarse como tales ocupando menos espacio. A este respecto, se estima que gracias a la mielinización el cerebro humano es diez veces más pequeño de lo que sería sin mielina en sus fibras y que el gasto metabólico que implica su funcionamiento es también diez veces menor.

RESUMEN

Una vez generado el potencial de acción en el cono axónico, éste es conducido a lo largo del axón hasta los botones terminales, donde desencadena la liberación de sustancias químicas mediadoras en la transmisión de información a otras neuronas. Los iones Na^+ que pasan al interior celular durante la fase ascendente del potencial de acción, fluyen dentro del axón hacia la región contigua de membrana, produciendo su despolarización y el disparo de un potencial de acción en esa región. De esta forma, se van generando sucesivos potenciales de acción en diferentes puntos de la membrana axonal hasta los botones terminales, manteniendo siempre el mismo valor. Por ello, se dice que el potencial de acción es una señal eléctrica regenerativa que se propaga de forma activa y que cumple con la ley del todo o nada.

La propagación o conducción del potencial de acción a lo largo del axón se realiza siempre hacia delante, no volviéndose a producir en las zonas de membrana donde se acaba de generar, debido a que esas regiones permanecen en estado refractario. Los fenómenos que explican la refractariedad de la membrana son dos: la inactivación de los canales de Na^+ (período refractario absoluto) y la hiperpolarización que presenta la membrana tras el disparo del potencial de acción (período refractario relativo). En el primer caso, los flujos despolarizantes de iones Na^+ procedentes de la región de membrana situada por delante, no pueden despolarizar la zona que queda detrás al estar los canales de Na^+ inactivados y, por tanto, no poder abrirse. En el segundo caso, aunque las corrientes de Na^+ despola-

rizan la región de membrana que queda detrás, no son suficientes para que el potencial de membrana alcance el umbral de excitación.

La conducción del potencial de acción en axones mielínicos presenta importantes diferencias respecto a la conducción que tiene lugar en los axones amielínicos. Los potenciales de acción en axones mielínicos sólo se generan en los nódulos de Ranvier, debido a que los canales de Na^+ dependientes de voltaje se encuentran concentrados en estas regiones, por lo que la conducción en este tipo de axones se denomina conducción saltatoria. En los segmentos mielinizados tienen lugar otro tipo de señales eléctricas diferentes de los potenciales de acción. Estas señales eléctricas son producidas por el paso de los iones Na^+ al interior celular durante el potencial de acción y son despolarizaciones de la membrana que reciben el nombre de potenciales graduados, decrecientes y locales porque su magnitud varía y se circunscriben al lugar donde se producen. Además, estos potenciales se propagan de forma pasiva según las propiedades de cable del axón. A pesar de que la magnitud de estos potenciales disminuye con la distancia, ésta es suficiente para que el potencial de membrana alcance el umbral de excitación en el siguiente nódulo de Ranvier y pueda disparar un potencial de acción. La conducción saltatoria supone una mayor velocidad de conducción y, por tanto, una mayor rapidez de respuesta, y un importante ahorro energético, entre otros factores, al mantener en funcionamiento un menor número de bombas de sodio-potasio para el restablecimiento de las concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana.

■ BIBLIOGRAFÍA

Lecturas recomendadas:

- Blond, O. (1999): Las neuronas. *Mundo Científico*, 199, 82-85.
 Iversen, L. L. (1979): Química del cerebro. *Investigación y Ciencia*, 38, 86-98.
 Keynes, R. D. (1979): Canales iónicos en la membrana de la célula nerviosa. *Investigación y Ciencia*, 32, 72-80.
 López Barneo, J. (1996): La electricidad cerebral y el lenguaje de las neuronas. En: F. Mora: *El cerebro íntimo*. Ariel.
 Mateu, L. (1987): La mielina. *Investigación y Ciencia*, 131, 82-93.
 Morell, P., Norton, W. T. (1980): Mielina. *Investigación y Ciencia*, 46, 52-65.
 Neher, E., Sakman, B. (1992): La técnica del pinzamiento de membrana. *Investigación y Ciencia*, 188, 14-22.
 Rodríguez Navarro, A. (1981): El potasio y el sodio en las células vivas. *Investigación y Ciencia*, 60, 70-77.

Bibliografía de consulta:

- Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. (1998): *Neurociencia. Explorando el cerebro*. Masson-Williams and Wilkins.
 Beatty, J. (1995): *Principles of Behavioral Neuroscience*. Brown and Benchmark Publishers.
 Carlson, N. R. (1996): *Fisiología de la conducta*. Ariel.
 Pinel, J. P. J. (1999): *Biopsicología*. Prentice Hall.
 Purves, D., Augustine, J. A., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., La Mantia, A. S., McNamara, J. O. (1997): *Neuroscience*. Sinauer.
 Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (1997): *Neurociencia y conducta*. Prentice Hall.
 Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (2000): *Principios de Neurociencia*. McGraw-Hill-Interamericana.
 Rosenzweig, M. R. y Leiman A. L. (1992): *Psicología Fisiológica*. McGraw-Hill.
 Rosenzweig, M. R., Leimann, A. L., Breedlove, S. M. (1996): *Biological Psychology*. Sinauer.
 Shepherd, G. M. (1994): *Neurobiology*. Oxford University Press.

TRANSMISIÓN SINÁPTICA

COMUNICACIÓN ENTRE NEURONAS: LAS SINAPSI

LAS SINAPSI QUÍMICAS

Mecanismos de la Transmisión Sináptica Química

Clases de Sinapsis Químicas

Sinapsis Axoaxónicas: Inhibición y Facilitación Presináptica

RESUMEN

POTENCIALES POSTSINÁPTICOS EXCITADORES E INHIBIDORES. LA INTEGRACIÓN NEURAL

RESUMEN

NEUROTRANSMISORES Y NEUROMODULADORES

Clases de Neurotransmisores y Neuromoduladores

FARMACOLOGÍA DE LAS SINAPSI QUÍMICAS

RESUMEN

BIBLIOGRAFÍA

Como se ha descrito en el capítulo anterior, las neuronas utilizan diferentes tipos de señales eléctricas en la comunicación que establecen entre sí y con otras células del organismo para transmitir información. Esta transmisión de información tiene lugar cuando una de estas señales, el potencial de acción, es conducido a lo largo del axón hasta llegar a los botones terminales donde desencadena la liberación de sustancias químicas. Estas señales químicas actúan como mediadoras en la transmisión de información a otras neuronas. Aunque esta capacidad de comunicación no es exclusiva de las neuronas, sí lo es la rapidez con que este proceso tiene lugar en las células nerviosas. Se estima que una neurona puede establecer un promedio de mil a diez mil contactos con otras neuronas. Hay neuronas muy grandes, como las de Purkinje, que pueden recibir hasta 150.000 conexiones de otras neuronas. Si tenemos presente que el número estimado de neuronas del SN humano se sitúa en torno a cien mil millones, podemos hacernos una idea de la gran cantidad de contactos que se están realizando entre todas las neuronas cerebrales en un momento dado. No obstante, aunque el número de conexiones entre neuronas es inmenso, éstas se realizan básicamente de dos formas: mediante **transmisión eléctrica** y, sobre todo, mediante **transmisión química**.

La existencia de dos formas distintas de transmitir los mensajes nerviosos hoy parece clara, pero no siempre fue así. Hasta la primera mitad del siglo XX no se aceptó la idea de que la comunicación entre neuronas era fundamentalmente de naturaleza química. La idea que prevaleció hasta entonces era la de que la comunicación entre células nerviosas estaba basada únicamente en señales eléctricas.

El conocimiento de la comunicación química entre neuronas y de los mecanismos que la regulan es de suma importancia para entender la función cerebral. Hoy se sabe que la alteración de estos mecanismos constituye la base de diversos trastornos psicopatológicos y de algunas enfermedades neurodegenerativas. Además, los organismos se valen de modulaciones de las conexiones entre neuronas para aprender a relacionarse con el medio ambiente en que viven.

■ COMUNICACIÓN ENTRE NEURONAS: LAS SINAPSIS

Los contactos funcionales entre células nerviosas o entre neuronas y células efectoras, como las células secretoras glandulares o las fibras musculares, se denominan **sinapsis**. A través de estos contactos funcionales, las neuronas se comunican entre sí y con otras células no nerviosas para transmitir información. Gracias a las sinapsis, las neuronas se activan, se inhiben o experimentan modulaciones de su actividad. La mayoría de los contactos sinápticos en el SN de los mamíferos son de naturaleza química y, en menor medida, de naturaleza eléctrica. En las **sinapsis químicas**, la comunicación entre células se lleva a cabo mediante la liberación de un **neurotransmisor** desde los **terminales o botones presinápticos**. La membrana celular de estos botones terminales es la **membrana presináptica** y las neuronas que liberan estas sustancias se denominan **neuronas presinápticas** que son las que, en un determinado momento, transmiten la información a otras neuronas. Las neuronas que, en ese momento, reciben la información se denominan **neuronas postsinápticas** y sus membranas, **membranas postsinápticas**. Evidentemente las neuronas postsinápticas pueden convertirse en neuronas presinápticas si, a su vez, transmiten información a otras. El espacio extracelular que separa físicamente a las dos neuronas que establecen contacto, se denomina **espacio o hendidura sináptica** (Fig. 18.1).

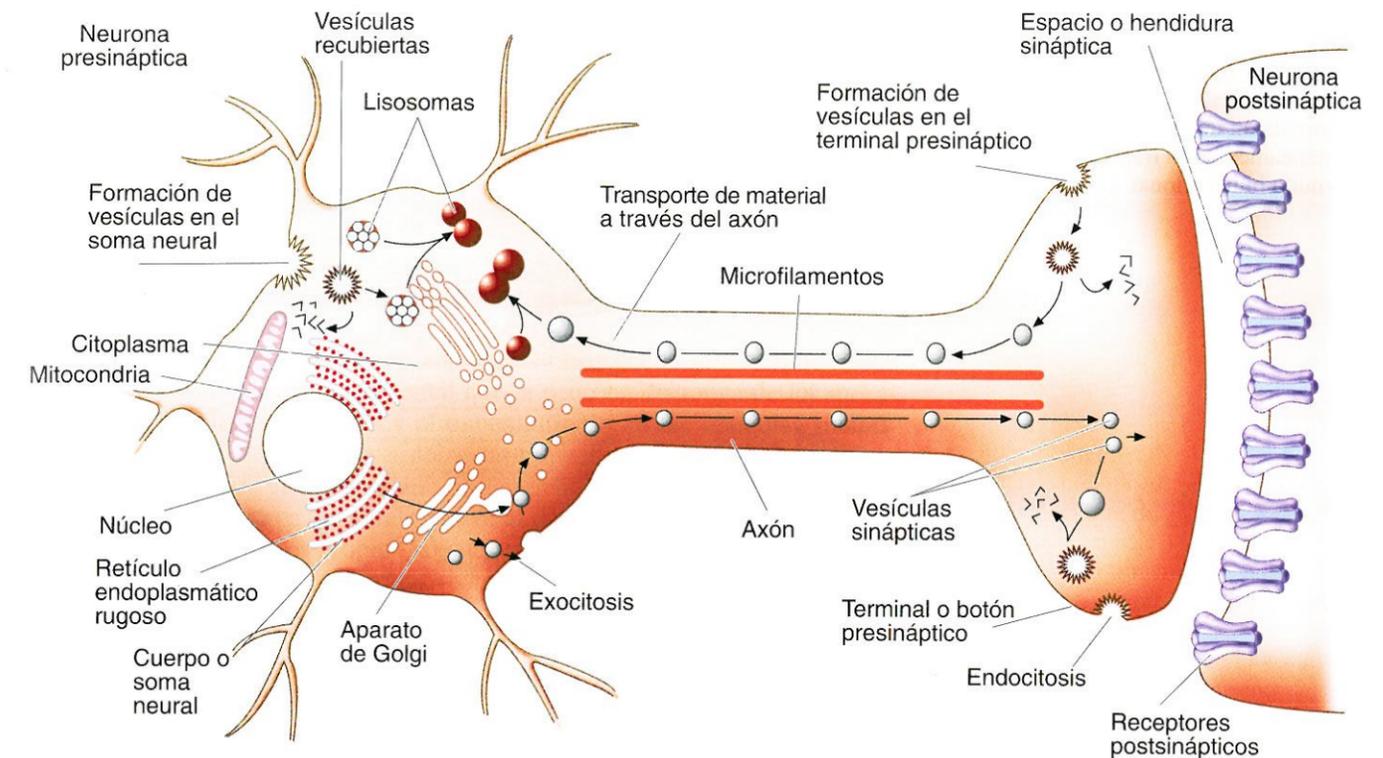


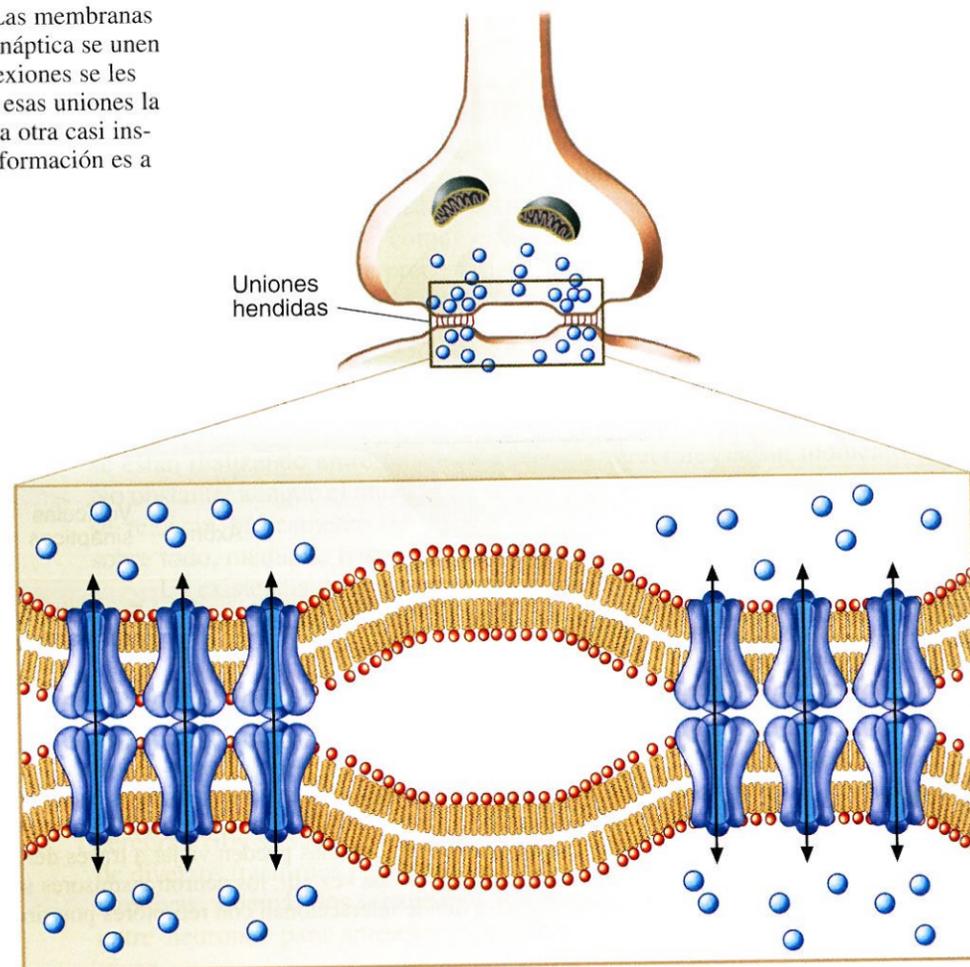
Figura 18.1 La sinapsis química. Los neurotransmisores pueden ser sintetizados en el terminal presináptico o en el soma neuronal, siendo almacenados en vesículas sinápticas, que se forman en el aparato de Golgi y en el terminal nervioso a partir de invaginaciones de la membrana celular. Ambos tipos de vesículas pueden viajar a través del axón ayudadas por una serie de microfilamentos hasta alcanzar los botones terminales. Una vez allí, los neurotransmisores son liberados al espacio o hendidura sináptica, alcanzando la membrana postsináptica donde interaccionan con receptores postsinápticos específicos.

En las **sinapsis eléctricas**, las dos células entran en estrecho contacto, de forma que los canales iónicos de sus membranas presináptica y postsináptica se juntan y permiten el paso de iones y otras moléculas pequeñas de una célula a la otra. Las zonas de contacto se llaman **uniones hendidas** (*gap junctions*, en inglés) (Figura 18.2). En este tipo de sinapsis, los cambios eléctricos que se producen en una célula originan cambios eléctricos de forma casi instantánea en la otra, pues las corrientes iónicas fluyen fácilmente a través de las uniones hendidas. En la mayoría de las sinapsis eléctricas, la información puede pasar de una a otra neurona indistintamente, es decir, puede haber un flujo bidireccional de la información, de forma que los cambios eléctricos que se producen en cualquiera de ellas afecta a la otra. En otros casos, la información es transmitida únicamente en una dirección, de modo que los cambios eléctricos que se producen en una de ellas influye sobre la otra, pero no a la inversa.

Aunque aparentemente en las sinapsis eléctricas las membranas celulares están íntimamente unidas, cuando se ven al microscopio electrónico se observa que entre ambas membranas existe una hendidura sináptica. Sin embargo, este espacio no supone una verdadera separación entre ellas, dado que permanecen unidas por las proteínas que constituyen los canales iónicos.

Una ventaja obvia de las sinapsis eléctricas es que no hay retraso en la transmisión de información, lo que permite la sincronización de la actividad de diversas neuronas, es decir, que éstas se encuentren activas al mismo tiempo. No obstante, las sinapsis eléctricas no sufren modificaciones de sus señales en

Figura 18.2 Sinapsis eléctricas. Las membranas de las neuronas presináptica y postsináptica se unen por sus canales iónicos. A estas conexiones se les llama uniones hendidas. A través de esas uniones la información de una neurona pasa a la otra casi instantáneamente. La transmisión de información es a menudo bidireccional.



respuesta a eventos que incidan sobre ellas. Esta es una importante diferencia respecto a las sinapsis químicas, donde las posibilidades de modulación de los mensajes son considerablemente mayores. Por la importancia de las sinapsis químicas, en el resto del tema nos centraremos en ellas.

■ LAS SINAPSIS QUÍMICAS

Ya hemos señalado que la transmisión de información en las sinapsis químicas tiene lugar gracias a la liberación de neurotransmisores desde los terminales o botones presinápticos. Estas sustancias se encuentran almacenadas en los botones terminales en unos pequeños sacos de membrana que reciben el nombre de **vesículas sinápticas**. Normalmente, en el sitio donde se produce la liberación, las vesículas sinápticas se disponen muy agrupadas cerca de la membrana presináptica, constituyendo las denominadas **zonas activas** que al microscopio electrónico se ven como estructuras densamente marcadas. Cuando los neurotransmisores son liberados, se difunden a través del espacio o hendidura sináptica e interaccionan con proteínas específicas situadas en la membrana postsináptica que reciben el nombre de **receptores postsinápticos** (ver Fig. 18.1). Si se observa la membrana postsináptica al microscopio electrónico, puede detectarse una agrupación densa de material, justo enfrente de

la correspondiente zona activa de la membrana presináptica. Aunque se desconoce exactamente su función, se cree que es una zona especializada relacionada con los fenómenos que se desencadenan en la célula postsináptica tras la activación del receptor correspondiente.

■ Mecanismos de la Transmisión Sináptica Química

En la transmisión sináptica química tienen lugar cuatro procesos o mecanismos principales que serán descritos a continuación y que aparecen representados en la Figura 18.3.

En primer lugar, para que un neurotransmisor pueda ser liberado desde los botones terminales, es fundamental que la neurona disponga de los mecanismos que permiten su **síntesis y almacenamiento** en las vesículas sinápticas. En algunos casos, la síntesis del neurotransmisor se realiza en el soma neuronal desde donde es transportado hasta los botones terminales recorriendo todo el axón. En otros casos, el paso final de su síntesis o su síntesis completa se lleva a cabo en los propios botones terminales. En este proceso de síntesis y almacenamiento no se desaprovecha ningún recurso, puesto que la neurona es capaz de reutilizar los neurotransmisores liberados anteriormente o los productos resultantes de la degradación de esos neurotransmisores. En otros

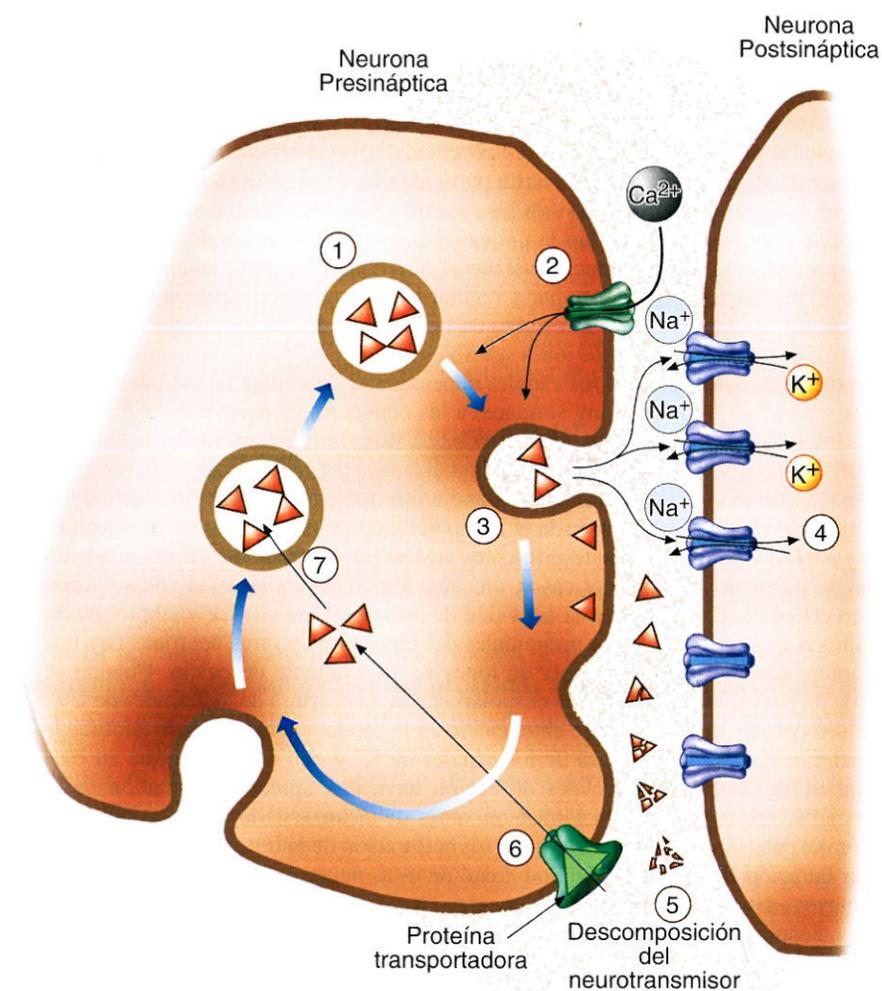


Figura 18.3 Mecanismos principales que intervienen en la comunicación sináptica química. Los neurotransmisores son sintetizados en los botones terminales y en el soma neuronal, siendo almacenados en las vesículas sinápticas (1). Cuando el potencial de acción alcanza el botón terminal se produce la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (2). La entrada de Ca^{2+} al terminal moviliza las vesículas sinápticas hacia la membrana presináptica, con la que se fusionan vertiendo su contenido a la hendidura sináptica (3). Los neurotransmisores alcanzan la membrana postsináptica donde se unen a los receptores postsinápticos, cuya activación desencadena la apertura de canales iónicos y el movimiento de iones a través de ella (4). La transmisión sináptica finaliza cuando enzimas especializadas degradan al neurotransmisor (5) o ésta es recaptada por el botón terminal que la ha liberado (6), donde se incorpora de nuevo a vesículas sinápticas quedando dispuestas para una posterior liberación (7).

casos, las moléculas intactas de los neurotransmisores liberados son devueltas al botón terminal para ser almacenadas y poder ser utilizadas de nuevo.

El segundo mecanismo de la transmisión sináptica consiste en la **liberación del neurotransmisor**. Para que esta liberación se produzca es fundamental que el potencial de acción llegue a los terminales presinápticos. En el capítulo anterior se describió el modo en que esta señal eléctrica es conducida a lo largo del axón. El terminal presináptico presenta, al igual que el axón, canales dependientes de voltaje, pero en este caso, los canales dejan pasar iones de calcio (Ca^{2+}). Cuando el potencial de acción alcanza los botones terminales se produce la despolarización de la membrana del terminal y la apertura de los canales de Ca^{2+} . Los iones Ca^{2+} pasan al interior del terminal empujados por el gradiente electroquímico, al estar más concentrados en el exterior celular y presentar el interior un exceso de cargas negativas. Los iones Ca^{2+} facilitan la unión de las vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor con la membrana presináptica, aunque el mecanismo no es del todo conocido. Así, las vesículas sinápticas se aproximan a la membrana del terminal, se fusionan con ella, se abren y liberan su contenido a la hendidura sináptica (Cuadro 18.1)

CUADRO 18.1 LA IMPORTANCIA DE LOS CANALES DE CALCIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE

En los últimos años se han ido descubriendo diversos canales sensibles a voltaje en las membranas neuronales que tienen gran importancia en la comunicación química entre las células nerviosas. Además de los canales de Na^+ y K^+ dependientes de voltaje, existen también canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, que se encuentran situados en los terminales presinápticos. La entrada de este ion en el terminal es esencial para que la liberación del neurotransmisor tenga lugar. Los iones Ca^{2+} también presentan una diferente concentración a ambos lados de la membrana neuronal, como los de sodio y potasio. Ello hace que, por su gradiente de concentración, el ion calcio se mueva hacia el interior. Así, en algunos casos, las células nerviosas con suficientes canales de calcio dependientes de voltaje en sus membranas, pueden generar potenciales de acción basados en el movimiento de estos iones.

La despolarización de los terminales nerviosos produce la apertura de los canales de calcio en la zona activa de la liberación de los neurotransmisores, de forma que la concentración interior de calcio llega a ser mil veces mayor en poco tiempo. Se piensa que este aumento grande y rápido en la entrada del ion calcio facilita que la liberación de los neurotransmisores al espacio sináptico se sincronice en el tiempo. El conocido retraso en la transmisión sináptica química, es decir, el tiempo que transcurre desde la llegada del impulso despolarizante al terminal presináptico y la generación de un potencial de acción en la neurona postsináptica, puede ser debido en parte al tiempo que se necesita para que los canales de Ca^{2+} se abran. Se sabe que el ion calcio empieza a entrar en las membranas neuronales en las últimas fases del potencial de acción, cuando la membrana está ya recuperando el valor del potencial de reposo. Por otro lado, cuanto mayor sea la duración del potencial de acción, más iones Ca^{2+} entrarán y mayor cantidad de neurotransmisor será liberada a la hendidura sináptica, lo que generará un potencial postsináptico mayor.

La mayoría de las células nerviosas tienen tres tipos de canales iónicos para el Ca^{2+} dependientes del voltaje. El **canal tipo L** permanece abierto todo el tiempo que dura la despolarización, es decir, posee una capacidad de inactivación baja. Los **canales tipo N y P** se inactivan más rápidamente, una vez producida la despolarización en el terminal presináptico. La participación de estos tipos de canales en la liberación de los neurotransmisores parece ser más importante que la del canal L, por lo que se emplean con mayor frecuencia sustancias que bloquean estos canales de calcio para estudiar y regular la comunicación química cerebral.

El estudio de las propiedades de los canales de Ca^{2+} y de otros iones sensibles a voltaje ha permitido establecer que todos los canales dependientes de voltaje tienen características muy similares a las conocidas respecto a los canales de Na^+ y K^+ de los axones. Esto es, su permeabilidad depende de la diferencia de potencial de la membrana, pero difieren en su especificidad para uno u otro ion, en el tiempo de apertura y/o cierre desde el inicio de la despolarización y en su sensibilidad ante diferentes sustancias que regulan su actividad. En algunos casos, un canal iónico dependiente de voltaje puede regular la actividad de otro canal iónico. Por ejemplo, en las células piramidales del hipocampo y otras neuronas hay una salida lenta de iones K^+ dependiente de calcio. Cuando se produce la despolarización, la apertura de los canales de Ca^{2+} hace que entre calcio en la célula, lo cual produce también la apertura de los canales de K^+ y ello da lugar a que en esos potenciales de acción haya una apreciable duración de la hiperpolarización, antes de alcanzarse de nuevo el potencial de reposo. Esta mayor duración de la hiperpolarización retrasa la disponibilidad de estas neuronas hipocámpicas piramidales para la generación de nuevos potenciales de acción, lo cual tiene como consecuencia una modulación indirecta de la comunicación química de esas células.

Gracias al empleo del microscopio electrónico se ha podido observar cómo se realiza este proceso. Se ha comprobado que el calcio, bien directamente o bien a través de intermediarios activados por él, facilitan la unión de las vesículas sinápticas a las zonas densas de la membrana presináptica y ello conduce a la fusión de las vesículas con la membrana del terminal. Hasta el momento, no existe un total acuerdo respecto a si los neurotransmisores son liberados por las vesículas sinápticas o no. Algunos investigadores mantienen que el neurotransmisor es liberado desde el citoplasma de los botones terminales y que el único papel que desempeñan las vesículas es el de almacenar los neurotransmisores. Puede que existan algunas sinapsis que funcionen así, porque hay casos en los que las vesículas no se unen a la membrana presináptica y no se requiere calcio para la liberación del neurotransmisor. Sin embargo, hay numerosos datos en la literatura que indican que el neurotransmisor que se libera a la hendidura sináptica es el neurotransmisor que está presente en las vesículas.

El tercer proceso de la transmisión química consiste en la **interacción del neurotransmisor con sus receptores** en la membrana postsináptica. Una vez que ha sido liberado, el neurotransmisor se difunde rápidamente a través de la hendidura sináptica, uniéndose a unas proteínas de la membrana postsináptica: los **receptores postsinápticos**. La unión entre los neurotransmisores y sus receptores es específica, de forma que cada molécula de neurotransmisor encaja perfectamente con su receptor, existiendo receptores diferentes para cada uno de los neurotransmisores. La unión del neurotransmisor a su receptor produce la activación del receptor, lo que a su vez puede originar diferentes efectos en la neurona postsináptica. Uno de estos efectos es producir un cambio en la permeabilidad de la membrana postsináptica, como consecuencia de la apertura de canales iónicos y el paso de iones a través de ellos. Estos canales iónicos se abren en respuesta a los neurotransmisores y son claramente diferentes de los canales iónicos dependientes de voltaje, presentes en el cono axónico y a lo largo de la membrana axonal. Se ha comprobado que los **canales iónicos controlados por neurotransmisores** no son dependientes de voltaje, puesto que no se ven afectados por los cambios en el voltaje de la membrana, sino que responden únicamente cuando el neurotransmisor se une a sus receptores. Ambos tipos de canales se caracterizan por abrirse de un modo *todo o nada*, ya sea cuando llega el neurotransmisor o cuando se producen despolarizaciones en el cono axónico y/o en la membrana axonal.

Finalmente, se produce la **inactivación del neurotransmisor** que hace que la transmisión sináptica finalice. Existen dos mecanismos mediante los que los neurotransmisores son inactivados: uno es el de inactivación enzimática y otro es el de recaptación. La **inactivación enzimática** es llevada a cabo por enzimas específicas que degradan o metabolizan cada neurotransmisor, descomponiéndolo en sus elementos básicos que no son capaces por sí mismos de activar al receptor.

El segundo mecanismo de inactivación de los neurotransmisores es el de **recaptación**. Es llevado a cabo por **proteínas transportadoras** insertadas en la membrana del propio botón terminal que libera el neurotransmisor. Mediante este mecanismo, parte del neurotransmisor liberado a la hendidura sináptica es transportado al interior del botón terminal para ser reutilizado. Existen proteínas transportadoras específicas para cada neurotransmisor. Para un adecuado funcionamiento de estas proteínas se necesita la presencia de iones Na^+ dado que los neurotransmisores son transportados al interior del botón terminal junto con los iones Na^+ , gracias al gradiente de concentración que empuja a estos iones a través de la membrana neuronal. Algunos neurotransmisores como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina son eliminados de la hendidura sináptica mediante recaptación.

■ Clases de Sinapsis Químicas

Las sinapsis químicas pueden clasificarse siguiendo distintos criterios. Así, teniendo en cuenta las diferentes zonas de las neuronas que transmiten y reciben la información, los contactos sinápticos pueden ser **sinapsis axodendríticas**, que son aquéllas que se establecen entre el axón de una neurona y las dendritas de otras. Este tipo de sinapsis suelen ser el más común en el SN. El contacto sináptico puede establecerse también entre los axones de una neurona y el soma o cuerpo neuronal de otras, en cuyo caso se denominan **sinapsis axosomáticas**. Otros tipos de sinapsis menos habituales son las **sinapsis dendrodendríticas**, que se establecen entre las dendritas de una neurona y las dendritas de otras, y las **sinapsis axoaxónicas**, que se establecen entre los botones terminales de diferentes neuronas (Fig. 18.4).

Según la morfología, pueden distinguirse dos tipos de sinapsis químicas: las sinapsis tipo I y las sinapsis tipo II (Figuras 18.5 y 18.6). Las **sinapsis tipo I** producen la activación de la neurona postsináptica y constituyen fundamentalmente los contactos que se establecen entre botones terminales de una neurona y las dendritas de otras (sinapsis axodendríticas). Se caracterizan por mostrar vesículas esféricas de unos 40 nm de diámetro, una hendidura sináptica amplia y una agrupación densa de material a lo largo de las membranas pre y postsináptica, cuando son vistas al microscopio electrónico. Las **sinapsis tipo II** producen la inactivación de la neurona postsináptica, constituyendo principalmente los contactos que se establecen sobre los cuerpos neuronales (sinapsis axosomáticas). En este caso, las vesículas tienen formas variadas, pero son generalmente más aplanadas que las del tipo I y sus medidas están entre 25 nm

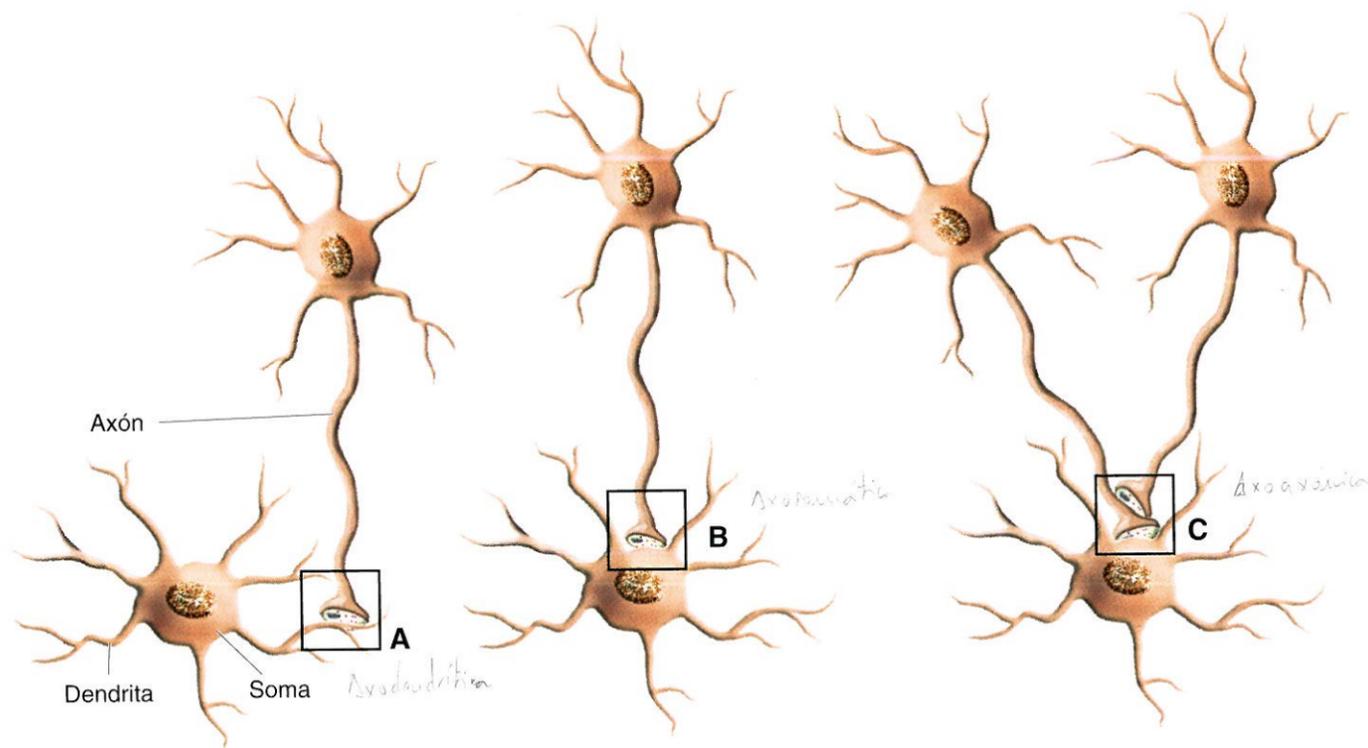


Figura 18.4 Tipos de sinapsis químicas según las zonas de las neuronas que establecen contacto. Las conexiones sinápticas entre neuronas pueden hacerse sobre las dendritas de las postsinápticas o sobre el soma. En A se representa una sinapsis axodendrítica; en B, una axosomática y en C, una axoaxónica.

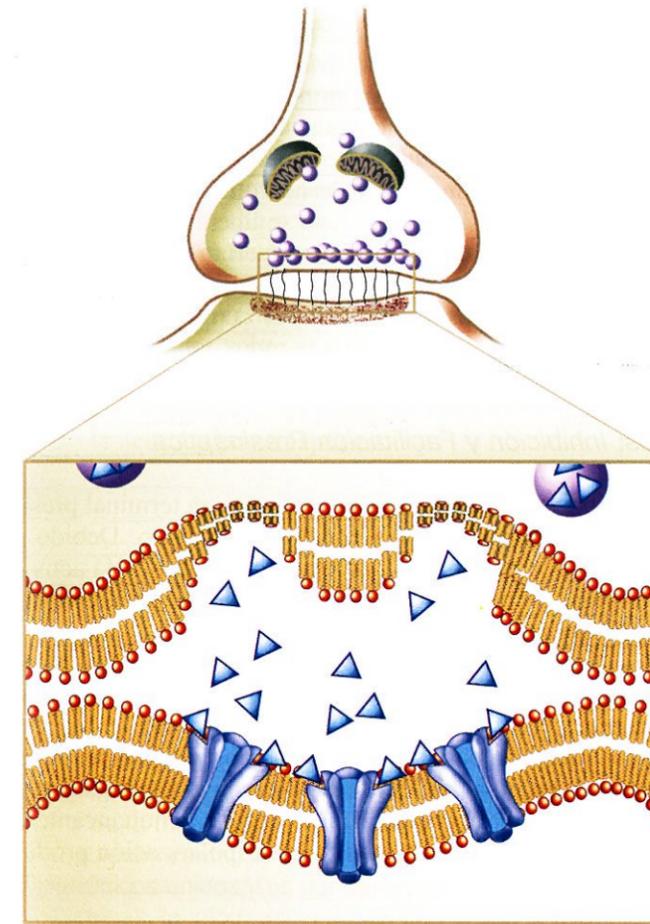


Figura 18.5 Sinapsis químicas de tipo I. En estos terminales las vesículas son redondeadas y se agrupan en una zona extensa densamente marcada a lo largo de la membrana presináptica que se corresponde con otra zona similar en la membrana postsináptica.

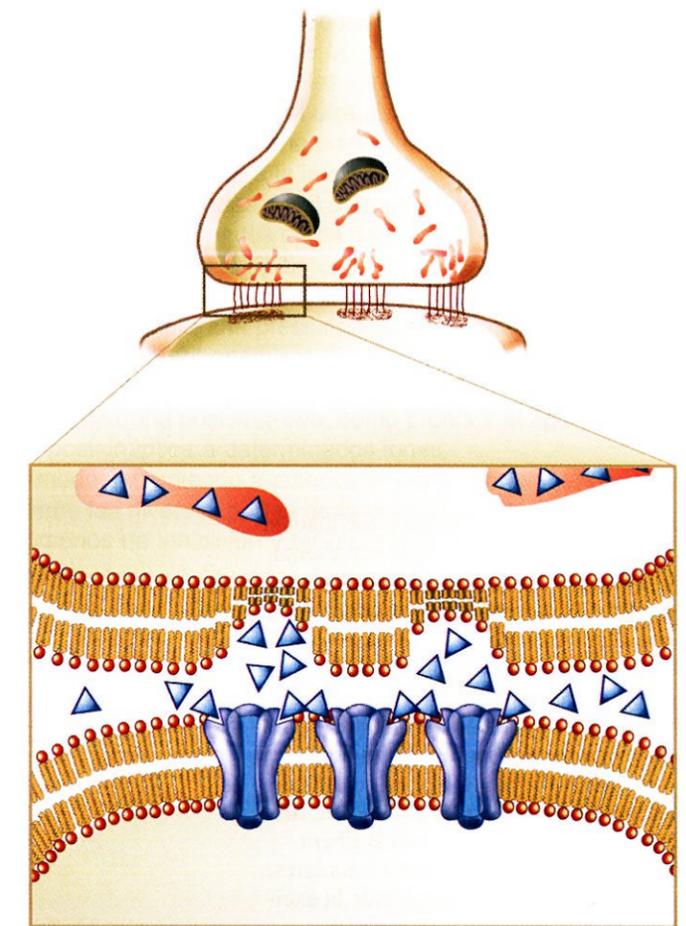


Figura 18.6 Sinapsis químicas de tipo II. Los terminales presinápticos contienen vesículas que son aplanadas y se agrupan en zonas densamente marcadas y delimitadas que no se espacian tan regularmente a lo largo de la membrana presináptica. En la membrana postsináptica hay también estructuras densamente marcadas que se corresponden con las presinápticas.

y 50 nm. El espacio sináptico no es tan amplio como en las del tipo I y las estructuras densas a lo largo de las membranas pre y postsináptica se agrupan en sitios concretos y no están tan regularmente distribuidas como en el caso de las del tipo I. Probablemente, la diferencia más importante entre las sinapsis tipo I y tipo II sea la morfología de las vesículas sinápticas, que aparece de manera consistente en diversas regiones del SN. Se piensa que esta diferente morfología puede estar relacionada con el tipo de neurotransmisor liberado. Así, por ejemplo, en las sinapsis tipo I generalmente se liberan neurotransmisores excitadores como el glutamato o la acetilcolina (serían sinapsis excitadoras) mientras que en las sinapsis tipo II, las sustancias liberadas y almacenadas son habitualmente neurotransmisores inhibidores como el GABA y la glicina (serían sinapsis inhibidoras).

Sinapsis Axoaxónicas: Inhibición y Facilitación Presináptica

Como se ha comentado anteriormente, en algunas ocasiones un terminal presináptico establece sinapsis sobre un segundo terminal presináptico. Debido a que con frecuencia estas interacciones ejercen un efecto inhibitorio de la actividad de este segundo terminal a nivel presináptico, este tipo de interacciones reciben el nombre de **inhibiciones presinápticas**.

En la figura 18.7 se representa un terminal presináptico "A" que establece sinapsis con una neurona postsináptica "C", y otro terminal nervioso denominado "B" que establece sinapsis con el terminal "A". Si se activa solamente el terminal "A" se produce una despolarización de la membrana de la neurona "C". Si se activa solamente el terminal "B" no se produce ningún tipo de cambio de potencial en esa neurona. Por el contrario, si se activan simultáneamente los dos terminales, se observa que la magnitud de la despolarización produ-

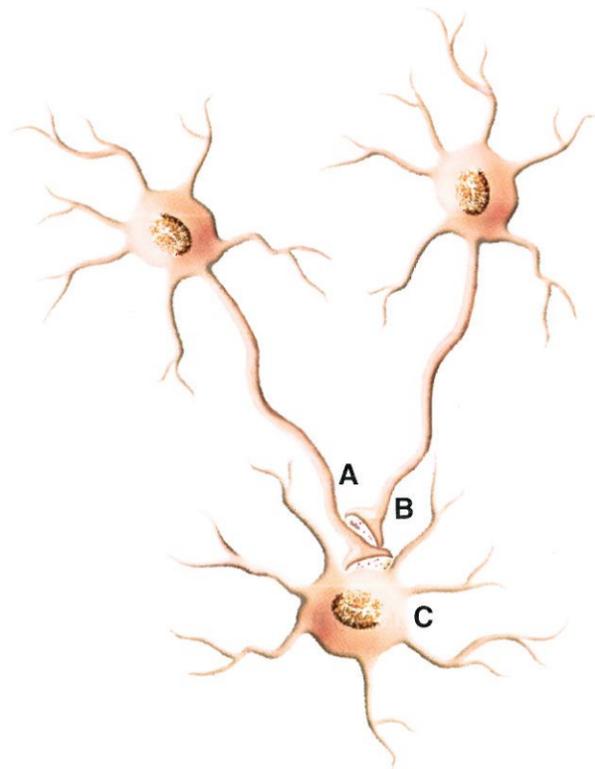


Figura 18.7 Inhibición y facilitación presináptica. En la figura se representa una sinapsis axoaxónica en la que un terminal B sinapta con otro terminal A que, a su vez, contacta con una neurona postsináptica. Si el terminal A libera neurotransmisores excitadores y el B inhibidores, la acción de B sobre A produce una menor liberación del neurotransmisor excitador, lo cual se traduce en una inhibición de la excitación. Si, por el contrario, el terminal B libera también neurotransmisores excitadores, se produce una potenciación de la excitación en la neurona postsináptica.

cida en la neurona "C" es más pequeña que la producida en respuesta a la activación únicamente del terminal "A". Este fenómeno constituye la inhibición presináptica. Se comprueba, además, que la inhibición presináptica es máxima cuando el terminal "B" se estimula solamente unos pocos milisegundos antes que el terminal "A". ¿A qué se debe este fenómeno? Los datos experimentales indican que normalmente el terminal "B" libera un neurotransmisor que ejerce un efecto inhibitorio sobre el terminal "A", disminuyendo la cantidad de neurotransmisor liberado por ese terminal y la consiguiente atenuación del efecto que produce en la neurona postsináptica.

El fenómeno contrario al de la inhibición presináptica recibe el nombre de **facilitación presináptica**. Se produce cuando el terminal "B" ejerce un efecto facilitador sobre el terminal "A", de forma que aumenta la entrada de iones Ca^{2+} al terminal. Ello se traduce en la liberación de una mayor cantidad de neurotransmisor y una potenciación del efecto que el terminal "A" produce sobre la neurona postsináptica.

RESUMEN

Los contactos funcionales entre células nerviosas o entre neuronas y células efectoras, como las células secretoras glandulares o las fibras musculares, se denominan sinapsis. Mediante ellas, las neuronas se comunican entre sí y con otras células no nerviosas para transmitir información. La membrana de la neurona que transmite la información se denomina membrana presináptica y la membrana de la neurona receptora de la información, membrana postsináptica. Entre ellas queda un espacio denominado hendidura o espacio sináptico. La transmisión sináptica se realiza de dos formas, mediante transmisión eléctrica (sinapsis eléctricas) y mediante transmisión química (sinapsis químicas), que es la más habitual en el SN. En las sinapsis eléctricas existe una continuidad de las membranas celulares que establecen contacto funcional en unas zonas denominadas uniones hendidas, las cuales están constituidas por canales iónicos unidos y es por donde pasan iones y pequeñas moléculas de una célula a otra. En la mayoría de sinapsis eléctricas, la información puede fluir desde la membrana presináptica a la membrana postsináptica y viceversa.

La transmisión de información en las sinapsis químicas tiene lugar gracias a la liberación de neurotransmisores desde los terminales o botones presinápticos. Estas sustancias son sintetizadas en el soma o en los botones terminales y almacenadas en las vesículas sinápticas que se disponen muy agrupadas cerca de la membrana presináptica en las denominadas zonas activas. Cuando el potencial de acción alcanza los botones terminales se produce la despolarización de la membrana presináptica y la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. Los iones Ca^{2+} pasan al interior celular movilizandolas vesículas sinápticas hacia la membrana presináptica con la que se fusionan, vertiendo su contenido a la hendidura sináptica. Una vez liberado el neurotransmisor, éste se une a unas proteínas especializadas de la membrana postsináptica denominadas receptores postsinápticos, produciendo su activación. La activación de los receptores puede ejercer diversos efectos en la neurona postsináptica, como producir la apertura de canales iónicos cambiando la permeabilidad de la membrana postsináptica a determinados iones.

Las sinapsis químicas pueden clasificarse de distintos modos atendiendo a criterios como la morfología de las vesículas sinápticas y el tipo de conexiones que se realizan entre las diversas partes de las neuronas. Un caso especial son las sinapsis axoaxónicas en las que se dan los fenómenos de inhibición y facilitación presináptica, que son dos importantes mecanismos que modulan la actividad neuronal.

diferentes efectos en la neurona postsináptica. Entre ellos se encuentra la apertura de canales iónicos con el consiguiente cambio en la permeabilidad de la membrana a los diferentes iones. Como se puede deducir por lo explicado en el capítulo 17, la apertura de estos canales iónicos permite el paso de corrientes iónicas a través de la membrana, produciendo cambios en el potencial de la membrana postsináptica. Estos cambios de potencial reciben el nombre de **potenciales postsinápticos** y pueden ser de diferente naturaleza. Si el potencial de membrana se vuelve menos negativo, es decir, se produce una despolarización, estos potenciales se denominan **potenciales excitadores postsinápticos (PEP)**. Por ello se dice que los neurotransmisores que producen este tipo de cambios del potencial de membrana son excitadores y, por la misma razón, las sinapsis donde se liberan estos neurotransmisores son **sinapsis excitadoras**. Los potenciales excitadores postsinápticos no garantizan el disparo de un potencial de acción, sino que únicamente aumentan la probabilidad de que éste se produzca. Por el contrario, si el potencial de la membrana postsináptica se vuelve más negativo, es decir, se produce una hiperpolarización, los cambios de potencial reciben el nombre de **potenciales inhibidores postsinápticos (PIP)**. Así, los neurotransmisores que producen este tipo de cambios del potencial de membrana ejercen un efecto inhibitorio y las sinapsis en las que son liberados son **sinapsis inhibitorias**. Los potenciales inhibidores postsinápticos no evitan obligatoriamente la producción de un potencial de acción, sino que únicamente disminuyen la probabilidad de que éste se produzca.

El hecho de que se produzca un PEP o un PIP en la membrana postsináptica depende del tipo de canales iónicos que se abren en respuesta a la activación del receptor. Es decir, si la unión del neurotransmisor a sus receptores desencadena la apertura de canales para iones Na^+ o iones Ca^{2+} , los potenciales postsinápticos serán despolarizaciones (PEP) de la membrana, puesto que estos cationes son empujados al interior celular por el gradiente electroquímico. Por el contrario, si los canales iónicos permiten el paso de iones K^+ o iones Cl^- , se producirán hiperpolarizaciones de la membrana postsináptica (PIP) al aumentar la diferencia de potencial entre el interior y el exterior celular, debido a que el gradiente electroquímico origina, en un caso, la salida de iones K^+ y, en otro, la entrada de iones Cl^- . Por ello, un mismo neurotransmisor puede producir PEP o PIP en la membrana postsináptica dependiendo de los receptores a los que se une y de los canales iónicos que se abran. Por ejemplo, el neurotransmisor acetilcolina ejerce un efecto excitador en la unión neuromuscular (sinapsis entre axones y fibras musculares, como veremos en el Tema 23) al unirse a un tipo de receptor que abre canales de Na^+ , mientras que su acción es inhibitoria en el músculo cardíaco al abrir canales de K^+ (sinapsis del SN parasimpático).

En los canales iónicos controlados por neurotransmisores la activación del receptor conlleva la apertura directa del canal, dado que éste forma parte del propio receptor. Este tipo de receptores se llaman **receptores ionotrópicos**. En otros casos, la activación del receptor pone en marcha una serie de mecanismos que pueden abrir canales iónicos de forma indirecta mediante cambios bioquímicos en el metabolismo intracelular de la neurona postsináptica. Por ello, este tipo de receptores reciben el nombre de **receptores metabotrópicos** y sus efectos están mediados por unas proteínas insertadas en la membrana celular denominadas **proteínas G**. Con frecuencia, estas proteínas activan el metabolismo celular desencadenando una serie de reacciones bioquímicas en las que se producen moléculas mediadoras que reciben el nombre de **segundos mensajeros** (el primer mensajero es el neurotransmisor). Uno de los segundos mensajeros más conocidos es el AMPc (adenosín monofosfato cíclico) pero hay otros muchos (Cuadro 18.2). Así, los neurotransmisores pueden causar cambios en el potencial de membrana de las neuronas postsinápticas bien

CUADRO 18.2 SISTEMAS DE SEGUNDOS MENSAJEROS

Los neurotransmisores que se unen a receptores metabotrópicos y a autorreceptores emplean segundos mensajeros como mediadores de su acción en la célula postsináptica. La interacción del neurotransmisor con estos receptores conduce a la activación de varias proteínas G. Cada una de las proteínas G activadas interactúan con la enzima adenilato ciclasa, que hace que se forme AMP cíclico a partir del ATP. El AMP cíclico formado activa a otras proteínas, llamadas quinasas que, a su vez, producen la fosforilación (adición de grupos fosfato) de numerosas moléculas intracelulares. Este proceso es un mecanismo celular bastante común para activar e inactivar reacciones bioquímicas o para modificar la actividad de las proteínas.

La activación de la adenilato ciclasa por la proteína G se hace mediante el desacoplamiento del nucleótido GDP del trímero de subunidades proteicas alfa, beta y gamma (constituyentes todos de la proteína G), tras la unión del neurotransmisor al receptor. En la Figura A, se esquematiza este proceso. Las proteínas G están compuestas de tres subunidades proteicas llamadas alfa, beta y gamma unidas al nucleótido GDP (guanosín difosfato). Cuando el neurotransmisor no se une a la proteína G (es decir, la proteína G no está activada) el trímero de subunidades proteicas y el GDP están unidos. Sin embargo, cuando se activa la proteína G, la subunidad alfa se separa y se une al nucleótido GTP, que está presente abundantemente en el citoplasma celular. El complejo alfa-GTP activa a la enzima adenilato ciclasa la cual, como sabemos, produce AMP cíclico. Las subunidades beta y gamma se mantienen unidas pero el GDP se separa. El GDP en presencia de fosfato (P_i) forma GTP. A su vez, el GTP se hidroliza a GDP perdiendo el fosfato. Estas reaccio-

nes se están produciendo constantemente. El GTP es hidrolizado a GDP por la propia subunidad alfa. Posteriormente, al complejo alfa-GDP se une el dímero beta-gamma y se reconstituye la proteína G inactiva que está lista para volver a empezar.

El AMP cíclico y las quinasas dependientes de AMP cíclico pueden tener efectos a varios niveles celulares, es decir, tanto a nivel del núcleo, como del citoplasma y de la membrana. En el núcleo, la transcripción génica puede ser alterada gracias a la activación del AMP cíclico. En el citoplasma, este segundo mensajero puede alterar la síntesis de proteínas o la actividad de determinadas enzimas y, en la membrana, puede modificar las conductancias de los iones, ya sean conductancias dependientes de voltaje (especialmente la de los canales de calcio y potasio), de neurotransmisores o conductancias de las uniones hendidas de las sinapsis eléctricas. Diversos experimentos han indicado que mediante la fosforilación de quinasas se puede afectar también al paso de los iones a través de los canales de diferentes formas. A saber: 1) modificando la frecuencia y la duración de apertura; 2) regulando el número de canales que pueden estar activos y 3) regulando la selectividad iónica de los canales.

El AMP cíclico no es el único segundo mensajero que puede ser producido por las neuronas, aunque es el mejor conocido. Otro sistema de segundos mensajeros que se conoce bastante bien es el que implica la activación de una enzima de la membrana neuronal denominada **fosfolipasa C**. Esta enzima, igual que la adenilato ciclasa, se activa por proteínas G. La fosfolipasa C actúa sobre un fosfolípido específico de la bicapa lipídica de la membrana denominado

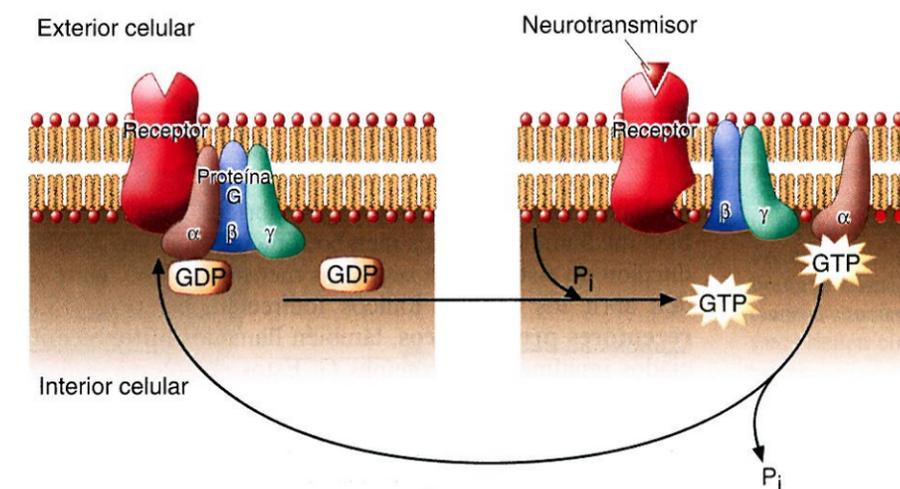


Figura A Activación de las proteínas G en los receptores asociados a ellas. Las proteínas G están compuestas por un trímero de tres subunidades proteicas llamadas alfa (α), beta (β) y gamma (γ) unidas al nucleótido GDP. La llegada del neurotransmisor separa la subunidad alfa del resto de los componentes. La subunidad alfa se une al nucleótido GTP y forma un complejo que activa a la enzima adenilato ciclasa y a otras enzimas. El complejo alfa-GTP se descompone después para reiniciar el ciclo.

fosfatidil inositol. Una vez que el neurotransmisor activa a la proteína G, el efecto de esta enzima es separar una parte del fosfolípido denominada **inositol trifosfato** y dejar libre otra parte del resto del lípido denominada **diacilglicerol**. Tanto el inositol trifosfato como el diacilglicerol actúan como segundos mensajeros. El diacilglicerol activa directamente una proteína quinasa específica denominada proteína quinasa C, pero el inositol trifosfato (IP_3) actúa de una manera más complicada. El inositol trifosfato libera calcio desde los acúmulos intracelulares en los que existe en el citoplasma y el calcio así liberado se une a una proteína denominada **calmodulina**. El calcio se comporta en este caso como un segundo mensajero porque activa a la calmodulina para interactuar con quinasas específicas que fosforilan a otros constituyentes celulares. Hasta el presente, se desconoce qué acciones están mediadas por las quinasas activadas por diacilglicerol, por inositol trifosfato o por calmodulina.

Un tercer sistema de segundos mensajeros que se está empezando a conocerse con cierto detalle es el del ácido araquidónico. La unión de ciertos neurotransmisores activa a otra fosfolipasa de la membrana distinta de la fosfolipasa C y que se denomina **fosfolipasa A₂**. Para la activación de esta enzima es también necesaria la presencia de una proteína G (hay que hacer notar que este proceso inicial es igual al de los sistemas de la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C) y, una vez activada, hace que se libere ácido araquidónico de la membrana celular. Este ácido se transforma después en una serie de metabolitos denominados eicosanoides, gracias a la actuación de tres tipos de enzimas: a) las ciclooxigenasas; b) las lipooxigenasas y c) el citocromo P450. Muchos eicosanoides resultantes de la metabolización del ácido araquidónico participan en la modulación de la transmisión sináptica, aunque se desconoce cómo lo hacen. Se ha comprobado que una de las enzimas llamadas lipooxigenasas, la 12-lipooxigenasa, incrementa mucho sus niveles en preparaciones fisiológicas de laboratorio tras la llegada del impulso nervioso. Esta enzi-

ma y sus metabolitos son muy liposolubles y se ha observado que son capaces de pasar a través de la membrana neuronal desde la dendrita de célula postsináptica, donde está presente, a dendritas vecinas e incluso al terminal de la neurona presináptica que liberó al neurotransmisor. Así, tras la llegada del impulso nervioso, estas enzimas son capaces de modular transcelularmente la transmisión sináptica en las dendritas adyacentes y en la neurona presináptica actuando como mensajeros transcelulares retrógrados. Además, la existencia de estos mensajeros transcelulares retrógrados sugiere que tampoco en las sinapsis químicas la transmisión del mensaje nervioso se hace *siempre* de una manera unidireccional (del axón a la dendrita o al soma neural).

Otros sistemas de segundos mensajeros cuya importancia crece cada día son los del óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO). Estos gases se producen en las neuronas, aunque no son exclusivos de las células nerviosas. En presencia de ellos se estimula la síntesis de otro segundo mensajero análogo al APM cíclico, el GMP cíclico, que es muy importante en la transducción de la señal visual como se verá en el capítulo 22. El NO y el CO son capaces de atravesar las membranas de las neuronas vecinas y actuar sobre ellas sin que haya receptores definidos en sus membranas. Por eso, se les considera también mensajeros transcelulares.

Hoy se acepta que existen muchos mecanismos de segundos mensajeros en las neuronas, y que además pueden haber también diferentes variaciones de dichos mecanismos. Por ejemplo, las proteínas G que son activadas por neurotransmisores pueden, en algunos casos, actuar por sí mismas sobre ciertos canales de la membrana y alterar su permeabilidad. Igualmente, se sabe que hay mecanismos de segundos mensajeros que abren directamente los canales de las membranas. Como ya hemos comentado anteriormente, la gran variedad de posibilidades de efectuar modificaciones en la neurona postsináptica, una vez recibido el mensaje nervioso, da idea de la enorme riqueza de recursos que tiene el SN para modular el comportamiento.

mediante receptores ionotrópicos, abriendo canales iónicos directamente o bien mediante receptores metabotrópicos, cuya activación desencadena la producción de sistemas de segundos mensajeros que, entre otras funciones, pueden abrir los canales iónicos indirectamente (Fig. 18.8). Existen también **receptores presinápticos**, también llamados **autorreceptores**, que están asociados igualmente a proteínas G. Estos receptores están en el terminal presináptico. La unión de los neurotransmisores a estos receptores se realiza después de que los neurotransmisores hayan actuado sobre la neurona postsináptica. Se piensa que la unión a los autorreceptores es un mecanismo de control de la síntesis del neurotransmisor que ha sido liberado. Así, se sabe que la unión del neurotransmisor a sus receptores presinápticos activa, a través de las proteínas G, al AMPc, el cual, mediante una serie de cambios bioquímicos en la neurona presináptica interrumpe o inhibe la síntesis del neurotransmisor. Esta es una forma, por ejemplo, de autorregular una excesiva excitación o una excesiva inhibición producida por un neurotransmisor (Figura 18.8).

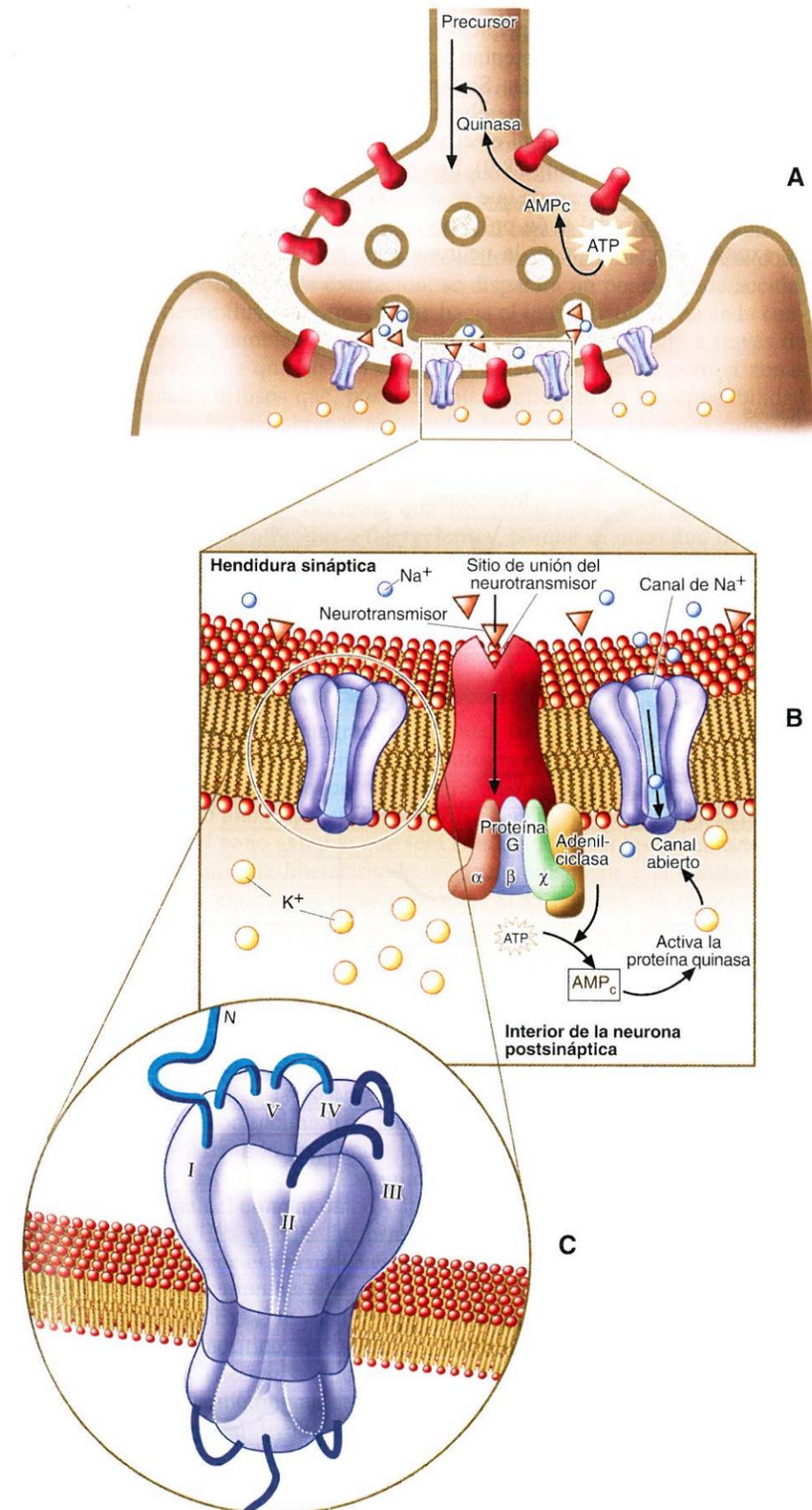


Figura 18.8 Receptores presinápticos y postsinápticos. En la parte A de la figura se representan diversos componentes de la sinapsis entre dos neuronas. Los receptores presinápticos (o autorreceptores) están representados en rojo en el botón terminal presináptico. En la membrana postsináptica, los receptores ionotrópicos aparecen en azul y los metabotrópicos en rojo. Los neurotransmisores liberados desde el botón terminal se dibujan con distintos colores y formas dependiendo de su mecanismo de acción: en forma de círculo azul, si se unen a receptores asociados a canales iónicos y en forma de triángulo rojo si se unen a receptores metabotrópicos. En el terminal presináptico, los neurotransmisores se unen a los autorreceptores, que están asociados a proteínas G. Como consecuencia de esta unión, se activa la enzima adenilato ciclasa y la producción de AMPc a partir de ATP. Esta reacción fosforila a proteínas quinasas que, a su vez, inhiben la síntesis del neurotransmisor. En la parte B de la figura, se representa una ampliación de una zona de la membrana postsináptica. Si el neurotransmisor se une a un receptor ionotrópico abre directamente el canal iónico y los iones Na^+ (en azul) y K^+ (en amarillo) pueden pasar a través del canal. Si el neurotransmisor se une a un receptor metabotrópico, la subunidad alfa de la proteína G se separa y se une al nucleótido GTP. El complejo alfa-GTP activa a la enzima adenilato ciclasa la cual, a través de proteínas quinasas, abre indirectamente los canales iónicos. En la parte C de la figura se representa cómo está organizado e insertado en la membrana postsináptica un receptor asociado a canales iónicos. Estos receptores tienen cinco subunidades proteicas.

Como se ha explicado, los potenciales postsinápticos tomados individualmente son demasiados pequeños para producir un efecto apreciable sobre la neurona y únicamente aumentan o disminuyen la probabilidad de que se produzca un potencial de acción. Sin embargo, cuando muchas de estas señales eléctricas tienen lugar en la membrana postsináptica, pueden producir cambios considerables en el potencial eléctrico de la neurona postsináptica y disparar un potencial de acción (Fig 18.9). Los potenciales de acción se generan en una zona concreta de la neurona que se denomina **cono axónico** y que se encuentra en el segmento del axón próximo al soma. Esta región presenta el umbral de excitación más bajo de la neurona para la generación de potenciales de

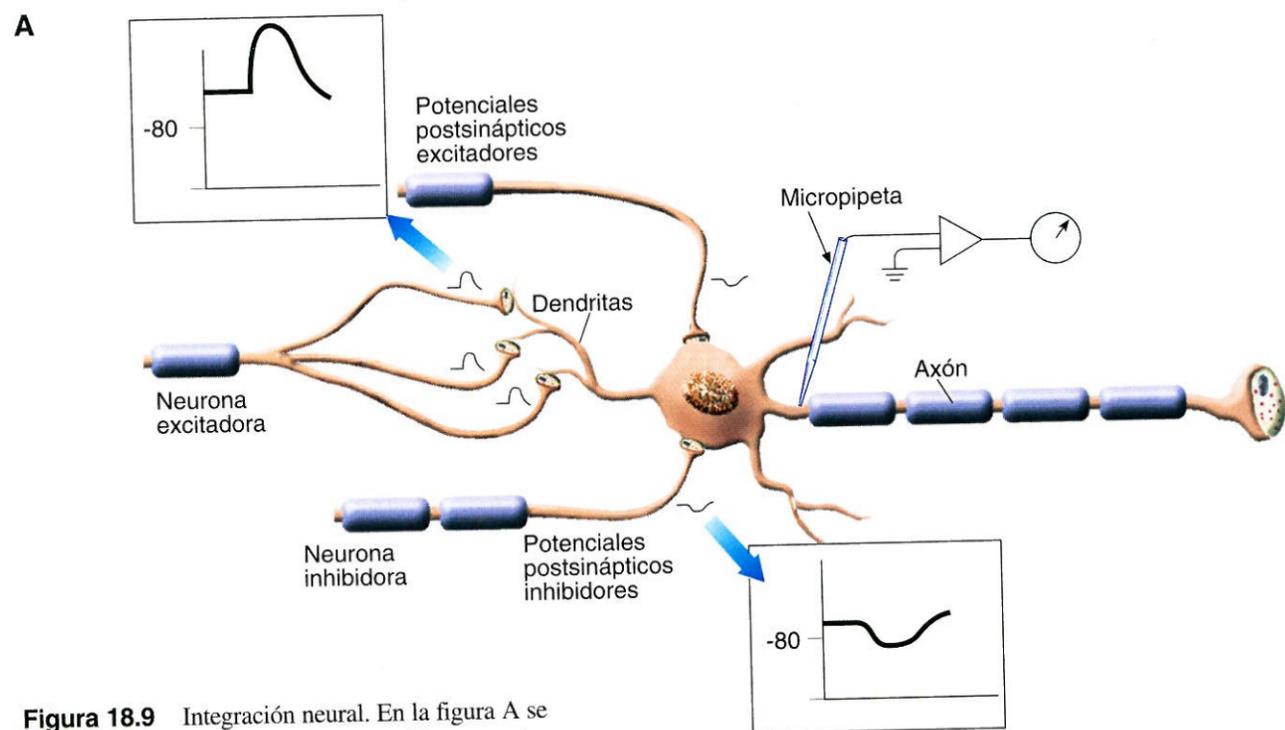
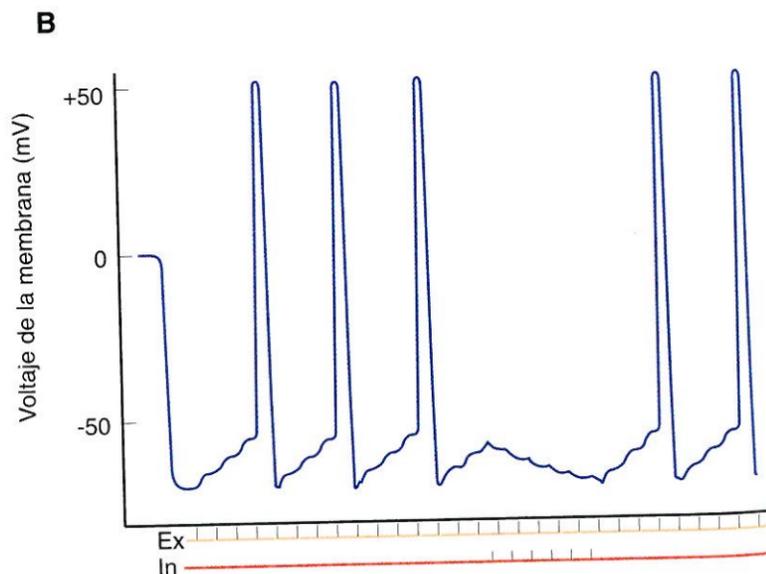


Figura 18.9 Integración neural. En la figura A se representa una neurona con la que establecen contactos sinápticos tres terminales nerviosos excitadores y dos terminales inhibidores. Las sinapsis excitadoras se establecen con las dendritas, mientras que las inhibidoras lo hacen sobre el soma neuronal. En cada una de estas sinapsis se libera un neurotransmisor que produce pequeños potenciales postsinápticos excitadores o inhibidores. En el cono axónico se encuentra situado un microelectrodo para registrar los cambios que experimenta el potencial de membrana, como resultado del proceso de sumación de todos los potenciales locales que llegan hasta el cono axónico. En la figura B se muestra el registro obtenido, en el que puede comprobarse que la activación de las sinapsis excitadoras (marcada en el eje de abscisas con "Ex") produce la sumación de los PEPs y desencadenan un potencial de acción. Sin embargo, en la parte central del registro, la activación de las sinapsis inhibidoras (marcadas con "In"), produce PIPs que contrarrestan los PEPs, por lo que el potencial de membrana vuelve al valor de reposo y no se desencadena un potencial de acción.



acción, debido a que en esta parte existe una alta concentración de canales de Na^+ y K^+ dependientes de voltaje respecto a otras zonas como el soma o las dendritas. Este hecho explica que las zonas de la membrana que corresponden a dendritas y soma celular sean, desde un punto de vista eléctrico no excitables, o dicho de otro modo, no son capaces de generar potenciales de acción.

Supongamos una neurona que recibe información en sus dendritas a través de varias sinapsis excitadoras, de forma que un flujo de iones Na^+ entra en la célula despolarizando la membrana postsináptica dendrítica. La corriente eléctrica fluye hacia el cuerpo neuronal hasta el cono axónico. Si la magnitud de la despolarización es suficiente para que el potencial de membrana del cono axónico alcance el umbral de excitación, se disparará un potencial de acción. Aunque la corriente fluye principalmente hacia el interior celular en cada contacto postsináptico, también puede fluir hacia afuera de la célula a través de áreas de la membrana que no son canales propiamente dichos pero sí zonas donde hay canales difusos que, posiblemente, participan en la permeabilidad natural que tienen las membranas neuronales a todo tipo de iones. A causa de esta pérdida de corriente, aunque los potenciales postsinápticos son grandes en el sitio donde han sido generados, van decayendo progresivamente desde su punto de origen. Por ello decimos que los potenciales postsinápticos son **potenciales locales, graduados o decrecientes**, porque su magnitud disminuye gradualmente como disminuyen las ondas que se generan en un estanque cuando se tira una piedra, según se alejan del punto en que se originan. Como se ha explicado en el tema anterior, este tipo de potenciales se propagan de forma pasiva según las propiedades de cable. Aunque su magnitud vaya disminuyendo según se propagan por la membrana del soma y las dendritas, muchos de estos potenciales locales alcanzan finalmente el cono axónico, produciéndose un proceso de integración de todas las señales, tanto excitadoras como inhibidoras que recibe el nombre de **integración neural**. Por tanto, en el cono axónico la neurona integra toda la información recibida de otras neuronas para emitir o no una respuesta. Si la neurona responde, se genera un potencial de acción en el cono axónico que será conducido hasta los botones terminales, desencadenando la liberación de un neurotransmisor y la consiguiente transmisión de información a otras neuronas. Si la neurona no responde, es decir, no dispara un potencial de acción, es que su potencial de membrana se encuentra hiperpolarizado o no se ha despolarizado lo suficiente para alcanzar el umbral de excitación.

La integración neural consiste en un **proceso de sumación** de todos los potenciales locales que alcanzan el cono axónico, es decir, tanto de potenciales excitadores postsinápticos (PEPs) como de potenciales inhibidores postsinápticos (PIPs). Los PEPs despolarizan la membrana, es decir, llevan al potencial de membrana por encima del valor del potencial de reposo, mientras que los PIPs hiperpolarizan la membrana, situando el potencial de membrana por debajo del potencial de reposo. La figura 18.9B muestra el registro del potencial de membrana del cono axónico y los cambios que éste experimenta cuando se producen PEPs y PIPs de forma simultánea. Puede observarse que el potencial de reposo de esa neurona es aproximadamente de -70 mV. Cuando se activan al mismo tiempo las sinapsis excitadoras (marcadas en el eje de abscisas con la palabra "Ex"), se producen de forma simultánea PEPs en diferentes partes del árbol dendrítico. Estos PEPs son conducidos de forma pasiva hasta el cono axónico. Si se registran con un microelectrodo los cambios de voltaje que experimenta la membrana del cono axónico, aparece una despolarización global de unos pocos milivoltios cuya magnitud es superior a cualquiera de los PEPs por separado. Este hecho se debe a que las despolarizaciones han sufrido un proceso de sumación. Supongamos ahora que las sinapsis excitadoras siguen activas generando sucesivos PEPs antes de que los primeros hayan

Integración neural = PEP_s + PIP_s
Proceso de sumación

desaparecido, como ocurre habitualmente con el transcurso del tiempo. En este caso también se produce un proceso de sumación, de forma que cuando se generan PEPs sucesivos éstos se suman, dando como resultado una magnitud de despolarización mayor que puede alcanzar el umbral de excitación y disparar un potencial de acción. De esta forma, el proceso de sumación tiene lugar simultáneamente en el plano espacial y en el plano temporal. Es decir, se produce una sumación de todos los potenciales locales que llegan al mismo lugar (**sumación espacial**) y al mismo tiempo (**sumación temporal**), como es bastante habitual en el SN.

Llegados a este punto podemos preguntarnos, ¿qué es lo que ocurre con las sinapsis inhibitoras? ¿Y qué ocurre si se activan al mismo tiempo sinapsis inhibitoras y excitadoras? Por lo expuesto hasta el momento, quizás pueda deducirse la respuesta. Como se ha comentado anteriormente, la activación de sinapsis inhibitoras origina PIPs, es decir, hiperpolarizaciones de la membrana postsináptica que también son conducidos de forma pasiva hasta el cono axónico. Estos potenciales locales también disminuyen con la distancia pero pueden todavía mantener una cierta magnitud cuando alcanzan el cono axónico. En la figura 18.9B se representa también lo que ocurre cuando son activadas sinapsis inhibitoras (marcado en el eje de abscisas con la palabra "In"). Los PIPs, al igual que los PEPs, son sumados cuando llegan al mismo tiempo y al mismo lugar en un proceso de sumación temporal y espacial, de forma que cuanto mayor sea la magnitud de la hiperpolarización resultante de la suma, más hiperpolarizado permanecerá el potencial de membrana del cono axónico, con lo que no podrá disparar un potencial de acción. Si se activan sinapsis excitadoras e inhibitoras al mismo tiempo, el proceso de sumación temporal y espacial afectará tanto a los PEPs como a los PIPs, de forma que se sumarán los cambios de potencial de membrana del mismo signo y se restarán los cambios de signo contrario. Así, los efectos despolarizantes de los PEPs se oponen a los efectos hiperpolarizantes de los PIPs. Si el resultado neto de este proceso de sumación hace que el potencial de membrana del cono axónico quede por debajo del umbral de excitación, no se generará un potencial de acción, como puede observarse en la parte central del registro. Sin embargo, podría darse el caso de que, a pesar de la presencia de hiperpolarizaciones, la despolarización resultante del proceso de sumación sea suficiente para que el potencial de membrana alcance el umbral de excitación y pueda dispararse un potencial de acción. Así, es el resultado neto del proceso de sumación de todas las señales locales que llegan al cono axónico, el que determina si se producirá o no el disparo del potencial de acción.

¿Por qué se organiza la neurona de este modo, es decir, por qué no se generan potenciales de acción en los puntos de contacto sináptico donde se producen los potenciales locales? Ello parece ser debido a que si los potenciales de acción se generaran a lo largo de las dendritas, los impulsos nerviosos podrían ser conducidos a través de las mismas y en diferentes direcciones, pudiendo ocurrir colisiones entre los impulsos nerviosos. Además, los períodos refractarios que siguen a la generación de un potencial de acción impedirían que esas zonas de las membranas pudieran volver a responder. Al final, el resultado global de la respuesta neuronal muy probablemente no sería un reflejo de la información que ha sido transmitida a través de esos contactos sinápticos. Por el contrario, si existe una zona concreta de la neurona especializada en la integración de todas estas señales, esa región puede responder de forma conjunta a las señales excitadoras e inhibitoras de una manera coherente. No obstante, en casos aislados de neuronas grandes con dendritas pequeñas, como las células de Purkinje del cerebelo, los potenciales postsinápticos han de propagarse a lo largo de distancias de varios cientos de micras desde la zona donde se generan hasta el cono axónico, siendo muy probable que no vayan a

contribuir significativamente a la respuesta final de la neurona. Por ello, parece que algunas zonas de las membranas de las dendritas pueden generar potenciales de acción. Esas dendritas tienen agrupaciones de canales sensibles a voltaje en determinados puntos de sus membranas. Cuando en estos puntos se produce una despolarización suficiente, la membrana genera un pequeño potencial que sirve como amplificador de la pequeña despolarización resultante de la suma de los potenciales postsinápticos de todas las dendritas. Se cree que esos potenciales dendríticos son potenciales de acción producidos por la entrada de sodio o de calcio, aunque no se propagan. Estos potenciales de acción dendríticos se generan en sitios estratégicos de neuronas con árboles grandes, para asegurar que la información transmitida a través de esas sinapsis ejerce un efecto significativo en la respuesta neuronal.

RESUMEN

La unión de los neurotransmisores a sus receptores produce la apertura de canales iónicos. Ello provoca cambios en el potencial de membrana y da lugar a la generación de potenciales postsinápticos. Estos potenciales postsinápticos pueden ser de dos tipos: 1) potenciales excitadores postsinápticos, si el potencial de membrana se hace menos negativo, y 2) potenciales inhibidores postsinápticos, si el potencial de membrana se hace más negativo. Los neurotransmisores que dan lugar a la formación de potenciales excitadores postsinápticos son excitadores y los que originan los potenciales inhibidores postsinápticos se denominan inhibidores.

La generación de los potenciales excitadores postsinápticos es consecuencia de la apertura de canales iónicos de Na^+ o de Ca^{2+} tras la activación del receptor cuando llega el neurotransmisor, mientras que la de los potenciales inhibidores postsinápticos se debe a la apertura de canales de K^+ o de Cl^- . Un mismo neurotransmisor puede producir potenciales postsinápticos excitadores o inhibidores dependiendo de los canales iónicos que abra. Por otro lado, la apertura de los canales iónicos puede hacerse directamente, si el neurotransmisor se une a receptores con canales asociados o, indirectamente, si el neurotransmisor se une a receptores asociados a proteínas G. Los primeros se llaman receptores ionotrópicos y los segundos metabotrópicos. Éstos últimos requieren la participación de moléculas mediadoras intracelulares llamadas segundos mensajeros.

Considerados individualmente, el efecto de los potenciales postsinápticos sobre la actividad de la neurona es pequeño, de modo que no son capaces de generar un potencial de acción por sí solos. Es decir, estos potenciales producen cambios del potencial de membrana que van perdiendo fuerza gradualmente desde el punto donde se originan. No obstante, con frecuencia la suma de esos pequeños efectos llega al cono axónico, la zona del cuerpo neuronal donde empieza el axón. En el cono axónico la neurona hace una integración de todas las informaciones nerviosas recibidas en un momento dado. Si el balance neto de todas las señales recibidas es excitador, la neurona disparará un potencial de acción. Por el contrario, si el balance neto es inhibitorio, la neurona hiperpolarizará o no alterará su potencial de membrana y no habrá disparo neuronal. La integración de la información recibida por la neurona se hace solamente en el cono axónico y no en otras partes de la neurona con el fin de aumentar la eficacia de la transmisión de las señales nerviosas.

■ NEUROTRANSMISORES Y NEUROMODULADORES

Habitualmente, para referirnos a todo tipo de sustancias que actúan sobre las neuronas postsinápticas empleamos el término de neurotransmisores, pero no todas las sustancias liberadas en las sinapsis cumplen los criterios establecidos por los neurocientíficos para que puedan ser consideradas neurotransmisores (Cuadro 18.3).

Por otro lado, como ya hemos explicado, hay neurotransmisores que abren canales iónicos directamente porque los receptores a los que se unen lle-

CUADRO 18.3 CRITERIOS PARA CONSIDERAR UNA SUSTANCIA COMO NEUROTRANSMISORA

Hasta el momento se conocen más de 100 sustancias que se cree pueden actuar como neurotransmisoras y/o neuromoduladoras. Los neurocientíficos han establecido que deben cumplirse cuatro requisitos para considerar a una sustancia como neurotransmisora. Estos cuatro criterios son:

1) Que la sustancia esté presente en un terminal nervioso y que sea sintetizada por la neurona.

2) Que la sustancia sea liberada desde el terminal nervioso bajo el efecto de la despolarización de la membrana o de otra estimulación que sea apropiada para la célula.

3) Que la sustancia candidata imite, en condiciones experimentales, exactamente los efectos de las sustancias que son liberadas naturalmente sobre las membranas postsinápticas. Por ejemplo, si la sustancia candidata a neuro-

transmisor es probada en preparaciones fisiológicas, el potencial que se genere en la membrana postsináptica ha de ser el mismo que produce la sustancia de forma natural.

4) Que la acción de la sustancia candidata sobre la neurona postsináptica debe poder evitarse mediante sustancias inhibitoras o antagonistas que bloqueen la respuesta natural de esa neurona al neurotransmisor.

La mayoría de las sustancias que se consideran neurotransmisoras cumplen los cuatro criterios señalados, aunque algunas de ellas cumplen solamente tres por no disponer de herramientas farmacológicas para poder aplicarlas. Por ejemplo, no se han podido sintetizar antagonistas de algunos neuropéptidos y, en consecuencia, no es posible comprobar si esas sustancias cumplen el cuarto criterio.

van asociado un canal iónico. Otros neurotransmisores se unen a receptores ligados a proteínas G. A estos últimos también se les llama **neuromoduladores** porque *modulan* la eficacia de los potenciales postsinápticos producidos en los receptores asociados a canales iónicos. Es decir, aunque estos neurotransmisores/neuromoduladores no producen directamente potenciales postsinápticos, son capaces de regular la mayor o menor actividad de otros canales iónicos abiertos por neurotransmisores unidos a receptores ligados a canales. La modulación de la actividad neural se realiza activando a las proteínas G de los receptores a los que se unen. Ello, como ya sabemos, produce una serie de reacciones bioquímicas que pueden conducir indirectamente a la apertura o el cierre de canales iónicos de otros receptores controlados por neurotransmisores. En consecuencia, todos aquellos neurotransmisores que actúan sobre neuronas postsinápticas mediante receptores metabotrópicos deben ser considerados neuromoduladores. La importancia de la neuromodulación en el SN es la de disponer de un mecanismo de amplificación de señales en un momento dado. Esto es, una molécula de neurotransmisor que se une a receptores ligados a canales iónicos abre un solo canal. Sin embargo, cuando una molécula de un neuromodulador activa a un receptor asociado a proteínas G es capaz de activar de 10 a 20 proteínas G a la vez. Cada una de estas proteínas G produce una molécula de AMPc que, por diferentes mecanismos, pueden activar indirectamente a muchos canales iónicos distintos simultáneamente.

Con frecuencia, un mismo neurotransmisor puede actuar como neurotransmisor propiamente dicho en unas sinapsis, si se une a receptores con canales iónicos asociados, y neuromodulador en otras, si se une a receptores ligados a proteínas G. Este distinto mecanismo de acción explica que haya diferencias respecto al tiempo de inicio de las acciones de neurotransmisores y neuromoduladores. Los neurotransmisores producen efectos rápidos, mientras que los neuromoduladores lentos. Así, el tiempo que transcurre hasta que se producen cambios en el potencial de la membrana postsináptica debidos al efecto de un neurotransmisor se encuentra normalmente entre 0,5 y 1 ms y la duración de este efecto entre 10 a 100 ms. Por el contrario, los efectos mediados por los neuromoduladores normalmente tardan más en manifestar-

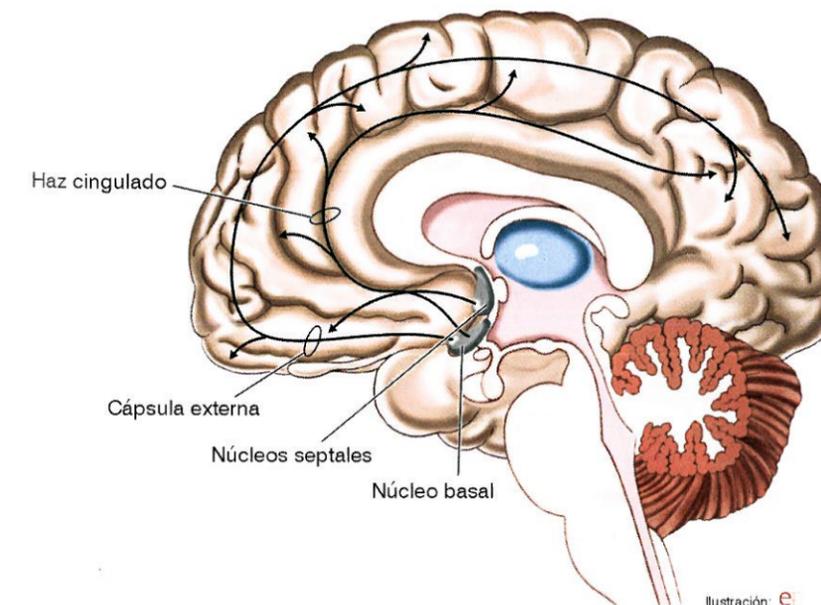
se, del orden de segundos, y su duración puede llegar al orden de minutos, horas o incluso más. En consecuencia, se piensa que los cambios lentos, a largo plazo, que se producen en la actividad neural están regulados por neuromoduladores.

Morfológicamente, las vesículas que contienen neurotransmisores o neuromoduladores son también diferentes. Así, los botones terminales que contienen neurotransmisores presentan vesículas pequeñas de unas 50 nm de diámetro, con una parte central densamente marcada cuando se ve al microscopio electrónico, mientras que las de los neuromoduladores tienen vesículas grandes y esféricas de unos 120 nm de diámetro, mostrando también al microscopio electrónico una zona central densa. Hay, además, botones terminales donde coexisten dos o más neurotransmisores y, a menudo, uno de ellos se comporta como un neurotransmisor y el otro como un neuromodulador. Como vemos, existen gran variedad de mecanismos que pueden intervenir en la regulación de la comunicación entre neuronas y ello refleja la enorme complejidad que subyace en la interacción entre las células del SN.

■ Clases de neurotransmisores y neuromoduladores

Actualmente se admite que existen cuatro grandes clases de neurotransmisores que difieren entre sí por sus propiedades químicas y sus efectos. Estas clases son: la acetilcolina, las aminas biógenas, los aminoácidos transmisores y los neuropéptidos.

La **acetilcolina** fue el primer neurotransmisor identificado y caracterizado, por lo que es quizás el mejor conocido. Se encuentra tanto en el SN central como en el SN periférico, es el neurotransmisor de la unión neuromuscular (sinapsis entre neuronas y fibras musculares; ver capítulo 23), de las sinapsis que se establecen en los ganglios del SN autónomo, tanto del SN simpático como del parasimpático, así como de las sinapsis del SN parasimpático con sus células diana. Se sintetiza en mayor cantidad en algunos núcleos del encefalo anterior como los núcleos septales y los núcleos basales de Meynert, desde donde se envían proyecciones a todo el encefalo



Las fibras de acetilcolina se encuentran en los núcleos septales y el núcleo basal de Meynert. Se sintetiza en los núcleos septales y basales de Meynert. [Proyecciones a todo el encefalo]. Receptores: colinérgicos. Efectos: rápidos y lentos.

Figura 18.10 Distribución de las vías nerviosas de acetilcolina. Los cuerpos neuronales de acetilcolina se encuentran principalmente en los núcleos septales y el núcleo basal de Meynert del encefalo anterior.

(Figura 18.10). Normalmente, la acetilcolina se comporta como un neurotransmisor excitador pero también puede ejercer el efecto contrario, es decir, un efecto inhibitor. Ello depende, como ya se ha explicado, de las proteínas receptoras a las que se une esta sustancia en la membrana postsináptica. Los receptores a los que se une la acetilcolina se denominan receptores colinérgicos, existiendo dos subtipos diferentes de estos receptores, los receptores **muscarínicos** y los receptores **nicotínicos**. Reciben estos nombres porque a ellos se unen, de forma selectiva, dos sustancias químicas que se encuentran en la naturaleza, la muscarina en la seta *Amanita muscaria* y la nicotina en la planta del tabaco. Estas sustancias han sido muy útiles para diferenciar estos receptores entre sí. La estructura molecular de estos receptores se conoce gracias al aislamiento, identificación y caracterización de los receptores colinérgicos en la raya marina *Torpedo marmorata*. La caracterización bioquímica de los receptores colinérgicos ha permitido averiguar que estos receptores, al igual que otros receptores para neurotransmisores, están constituidos por una proteína con cinco subunidades (combinando cuatro cadenas diferentes según su estructura y su organización en el espacio: alfa, beta, gamma y delta) que, dispuestas convenientemente, forman el canal iónico que permite el paso de iones a través de la membrana. Del mismo modo que el calamar ha contribuido enormemente al conocimiento en profundidad de la neurofisiología de la comunicación eléctrica entre neuronas, otro organismo marino, el pez *Torpedo*, también ha hecho una aportación esencial al conocimiento de la neuroquímica de la sinapsis (Figura 18.11).

Entre las **aminas biógenas** pueden distinguirse dos subclases: las **catecolaminas** y la **serotonina**, que es una indolamina. Las catecolaminas son tres: la dopamina, la noradrenalina (o norepinefrina) y la adrenalina (o epinefrina).

Figura 18.11 El órgano eléctrico de la raya marina *Torpedo Marmorata* contiene numerosas células (electrolitos) dispuestas en columnas que están inervadas por nervios colinérgicos en una de sus superficies de membrana. La estimulación del nervio causa la despolarización de la parte del electrolito inervada por ese nervio, produciendo una diferencia de potencial entre ambos lados de la célula. Los potenciales de acción así generados se suman a lo largo de toda la columna, dando como resultado una gran descarga eléctrica. Por la muy apreciable cantidad de acetilcolina que contiene su órgano eléctrico, esta raya marina ha sido de gran importancia para la investigación de la comunicación química entre células nerviosas. Este dibujo es una pequeña muestra de agradecimiento.

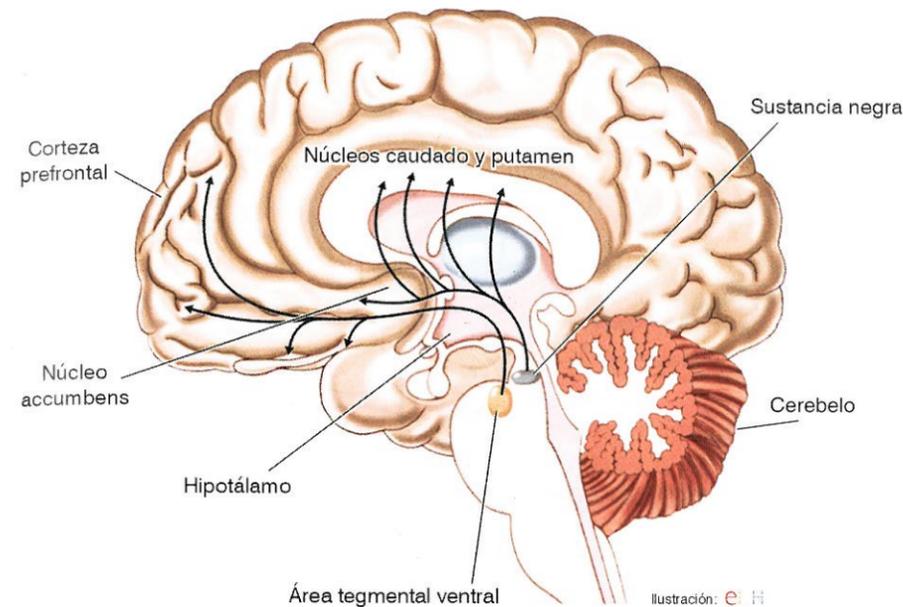
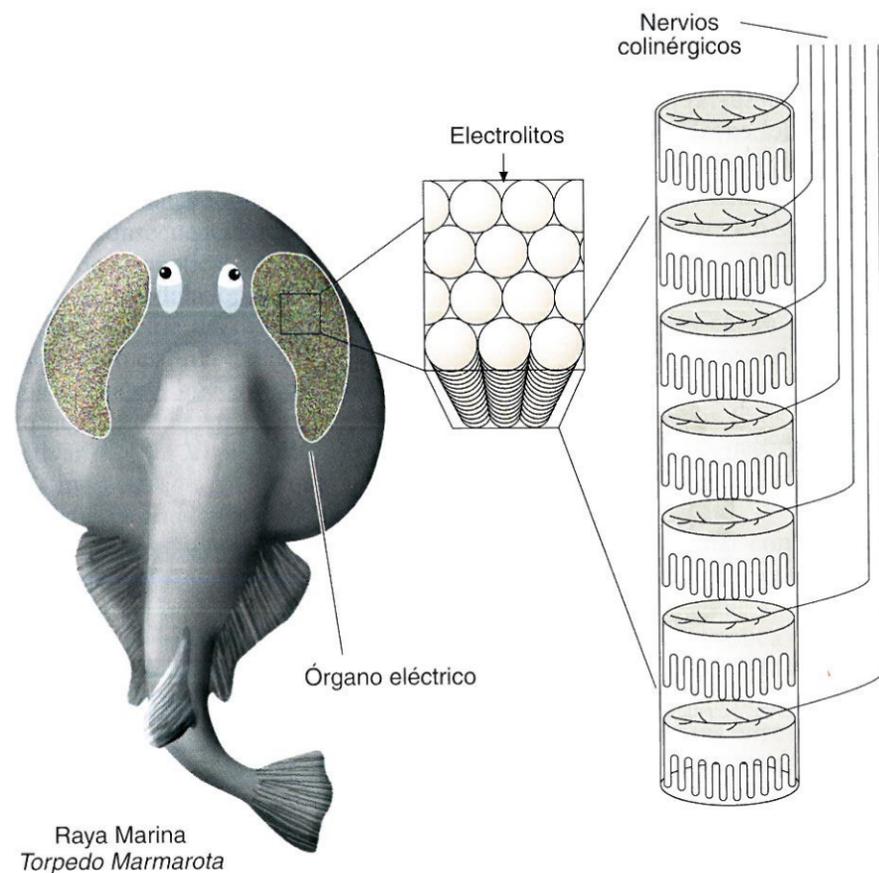


Figura 18.12 Distribución de las vías nerviosas de dopamina. La mayoría de las neuronas dopaminérgicas se localizan en el área tegmental ventral y la sustancia negra.

La **dopamina (DA)** se sintetiza fundamentalmente en los cuerpos neuronales del área tegmental ventral y de la sustancia negra, ambas situadas en el tronco del encéfalo. Desde estas regiones se envían proyecciones dopaminérgicas hacia diferentes partes del SN, principalmente hacia el encéfalo anterior (Fig. 18.12). La **noradrenalina (NA)** se sintetiza principalmente en el **locus coeruleus**, situado en el tronco del encéfalo, desde donde parten proyecciones noradrenérgicas que se distribuyen ampliamente por todo el encéfalo (Fig. 18.13). La **adrenalina** se sintetiza a partir de la noradrenalina en los botones termina-

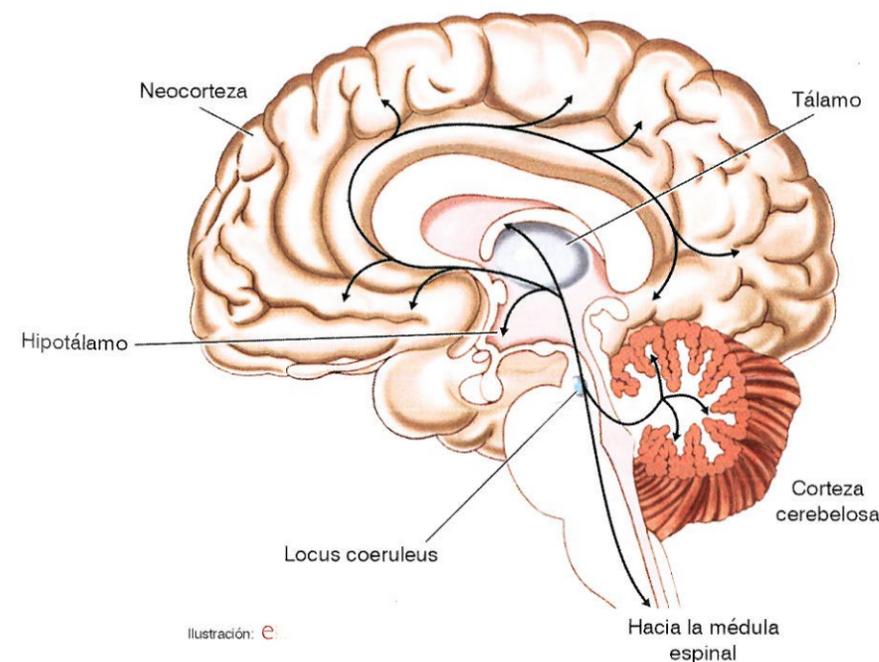


Figura 18.13 Distribución de las vías nerviosas de noradrenalina. La mayoría de los cuerpos neuronales que sintetizan noradrenalina se encuentran en el locus coeruleus.

AMINAS BIÓGENAS (Efectos excitadores / Efectos inhibitorios)

* CATECOLAMINAS:

Dopamina

- S { Área tegmental ventral
- S { Sustancia negra
- P { Encéfalo anterior

NORADRENALINA (norepinefrina)

- S { Locus coeruleus
- P { Todo el encéfalo

ADRENALINA (epinefrina)

- S { A partir de la noradrenalina, botones terminales de SNC
- P { en aréola adrenal.

* SEROTONINA

- S { Núcleo del rapé
- P { SNC y aréola adrenal

Figura 18.14 Distribución de las vías nerviosas de serotonina. Los cuerpos neuronales de serotonina se agrupan fundamentalmente en los núcleos del rafe del tronco del encéfalo.

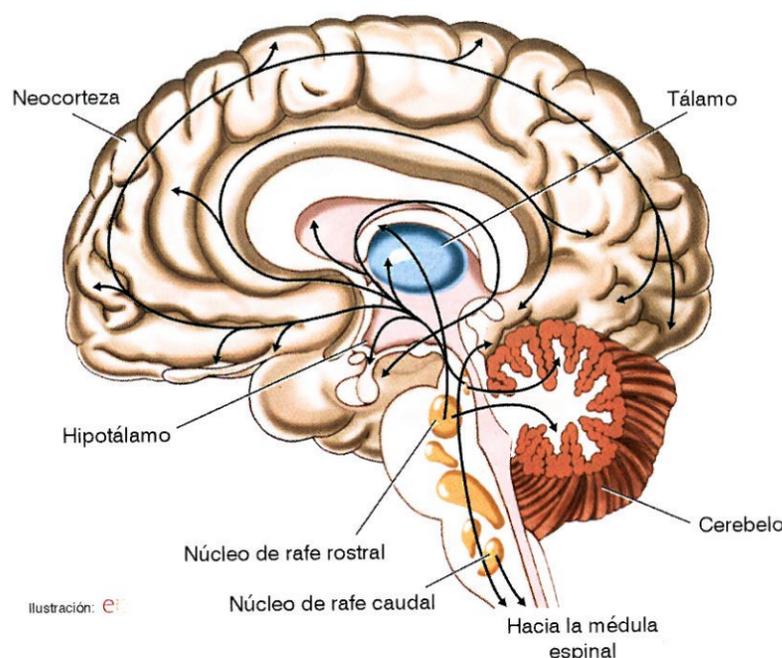


Ilustración: C.F.

les de las neuronas del SNC y también es sintetizada en la médula adrenal (ver Tema 25). Por su parte, la **serotonina** o 5-hidroxitriptamina (**5-HT**) se sintetiza fundamentalmente en los núcleos del rafe del tronco del encéfalo, desde donde se envían proyecciones serotoninérgicas que se distribuyen por diversas regiones del SN central y la médula espinal (Figura 18.14). Se conocen distintos subtipos de receptores de cada una de las aminas biógenas. Así, se conocen cinco subtipos diferentes de los receptores dopaminérgicos (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 y D_5), cinco de los noradrenérgicos (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 y β_3) y siete de los serotoninérgicos ($5HT_1$, $5HT_2$, $5HT_3$, $5HT_4$, $5HT_5$, $5HT_6$ y $5HT_7$). La mayoría de estos receptores son metabotrópicos.

Se piensa que las aminas biógenas desempeñan una importante función en la regulación de los estados afectivos y de la función cerebral. Como se explicó en el capítulo 14, los núcleos del rafe (núcleos serotoninérgicos) y el locus coeruleus (núcleo noradrenérgico) forman parte del sistema activador ascendente, el cual participa en la excitabilidad de la corteza cerebral y del encéfalo en general. Hay numerosas sustancias psicoactivas que alteran los niveles de estas aminas o modifican la actividad de los receptores a los que se unen. Es el caso, por ejemplo, de las drogas de abuso y de los fármacos empleados para el tratamiento de la depresión o de la esquizofrenia. Así, se sabe que algunos antidepresivos actúan sobre vías noradrenérgicas y serotoninérgicas, y que las drogas de abuso y los antipsicóticos afectan principalmente las vías dopaminérgicas. También se ha descrito la función de la dopamina en trastornos como la enfermedad de Parkinson, cuyos síntomas son debidos a un déficit de producción de dopamina en la sustancia negra.

Los **aminoácidos transmisores** son los principales neurotransmisores excitadores e inhibidores del SN. Estos neurotransmisores participan en la mayoría de las sinapsis del SN, a través de receptores ionotrópicos. Entre los aminoácidos excitadores se encuentran el **glutamato** y el **aspartato**, mientras que entre los inhibidores están el **ácido gamma-aminobutírico (GABA)** y la **glicina**. Desde un punto de vista químico, estos cuatro aminoácidos son muy parecidos y se sintetizan mediante diferentes reacciones químicas a partir del

glutamato. El glutamato y la glicina son aminoácidos que se obtienen a partir de la glucosa y otros precursores. En cuanto aminoácidos, el glutamato, el aspartato y la glicina participan en numerosas funciones celulares, además de ser neurotransmisores. Solamente el aminoácido GABA es exclusivamente neurotransmisor. Se han descrito también diferentes subtipos de receptores para los aminoácidos transmisores. Por ejemplo, los principales receptores del GABA son los receptores GABA-A y GABA-B y los del glutamato son NMDA (N-metil D-aspartato) y AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropionato). La activación de los receptores NMDA de glutamato parece desempeñar una importante función en la mediación de procesos relacionados con la memoria y la neurotoxicidad en el SN (Cuadro 18.4).

x, 3 + 6uh

CUADRO 18.4 IMPORTANCIA DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DEL SUBTIPO NMDA GLUTAMATÉRGICO EN EL ENCÉFALO

El glutamato es el neurotransmisor que participa en la mayoría de las transmisiones sinápticas rápidas del SNC y uno de los más importantes del encéfalo, que es almacenado incluso por neuronas no glutamatérgicas. Los potenciales excitadores postsinápticos producidos por el glutamato constan de un componente rápido, mediado por los receptores AMPA, y otro componente más lento que está mediado por los receptores NMDA. Los receptores AMPA y NMDA coexisten en muchas membranas neuronales. Ambos receptores son ionotrópicos. Los canales iónicos de los receptores AMPA son permeables tanto para los iones Na^+ como los K^+ . Los de NMDA son permeables a los de Na^+ y Ca^{2+} . Cuando el glutamato se libera desde el botón terminal se une a ambos subtipos de receptores. Sin embargo, como se muestra en la parte 1 de la Figura A, normalmente el canal de NMDA no se activa, es decir, no pasa mucha corriente a través de él, a no ser que la membrana se despolarice. El hecho de que este canal esté casi siempre inactivo es debido a que existe un catión, el ion magnesio (Mg^{2+}), que bloquea el canal. Cuando se produce la despolarización, los receptores AMPA comunican la onda despolarizante a los receptores de NMDA, lo cual desplaza al Mg^{2+} del canal y entonces es cuando los iones Na^+ y Ca^{2+} pueden pasar al interior de la neurona y el K^+ abandonarla. El neurotransmisor inhibidor glicina también se une a un sitio determinado del canal de NMDA facilitando la apertura del canal de este receptor, una vez que ha sido activado por glutamato. El canal de los receptores de NMDA está regulado de un modo único, dado que es un canal controlado por un neurotransmisor (el glutamato) y al mismo tiempo un canal dependiente de voltaje (necesita la onda despolarizante producida por los receptores AMPA para abrirse). La apertura de este canal precisa, además, que haya una sincronización entre acontecimientos presinápticos (la liberación y llegada del glutamato al receptor de NMDA) y acontecimientos postsinápticos (la despolarización en los receptores AMPA). Parece que este modo de actuación de los receptores de NMDA les hace ser importantes en patologías causadas por un exceso de excitación de las neuronas (excitotoxicidad) y en la formación de la memoria en las células.

En lo que hace referencia a la excitotoxicidad, se ha comprobado que en aquellas condiciones en las hay un déficit de oxígeno en el encéfalo, como un paro cardíaco, traumatismos craneales...etc, no puede producirse la cantidad suficiente de ATP para mantener un adecuado funcionamiento de las bombas iónicas. Ello produce la despolarización de la membrana y la entrada de Ca^{2+} en el botón terminal (parte 2 de Figura A). En consecuencia, desde muchos botones terminales se libera glutamato. Este neurotransmisor despolariza las neuronas postsinápticas provocando la entrada de Ca^{2+} a través de los receptores NMDA, lo cual produce más liberación de glutamato y así sucesivamente. Cuando el glutamato alcanza concentraciones muy elevadas, las neuronas se dañan o mueren por sobreexcitación. A este fenómeno se llama excitotoxicidad. El daño neuronal o la muerte de la neurona es causado principalmente porque las células captan agua y se hinchan y porque el Ca^{2+} en exceso estimula a diversas enzimas que degradan lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Se piensa que estos procesos excitotóxicos están en la base de diversas enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer, en las cuales las neuronas mueren lentamente.

La entrada de Ca^{2+} en la neurona postsináptica parece ser también el suceso clave en el efecto de la activación de los receptores NMDA sobre la memoria. Así, cuando el Ca^{2+} pasa al interior celular hace que se pongan en marcha mecanismos de segundos mensajeros que prolongan mucho y aumentan los potenciales postsinápticos producidos. A este fenómeno se llama **potenciación a largo plazo** (long term potentiation o LTP, en inglés) y se piensa que es uno de los correlatos fisiológicos de la memoria en las células. El aumento de los niveles de Ca^{2+} en la neurona postsináptica activa, a su vez, a dos proteínas quinasas, la proteína quinasa C y la proteína quinasa II dependiente del complejo calcio-calmodulina. Si se inhiben farmacológicamente estas dos quinasas la potenciación a largo plazo no se produce. Y si los receptores de NMDA se bloquean con antagonistas que se unen al canal del receptor (como la dizocilpina o MK801) la potenciación a largo plazo tampoco se produce.

Excitadores
GLUTAMATO, ASPARTATO
Inhibidores
GABA, GLICINA

El conocimiento de los mecanismos de acción de estos receptores de glutamato y la existencia de fármacos que modifican la transmisión glutamatérgica abre prometedoras

perspectivas para el tratamiento de algunas enfermedades neurodegenerativas y de patologías relacionadas con pérdidas de la memoria.

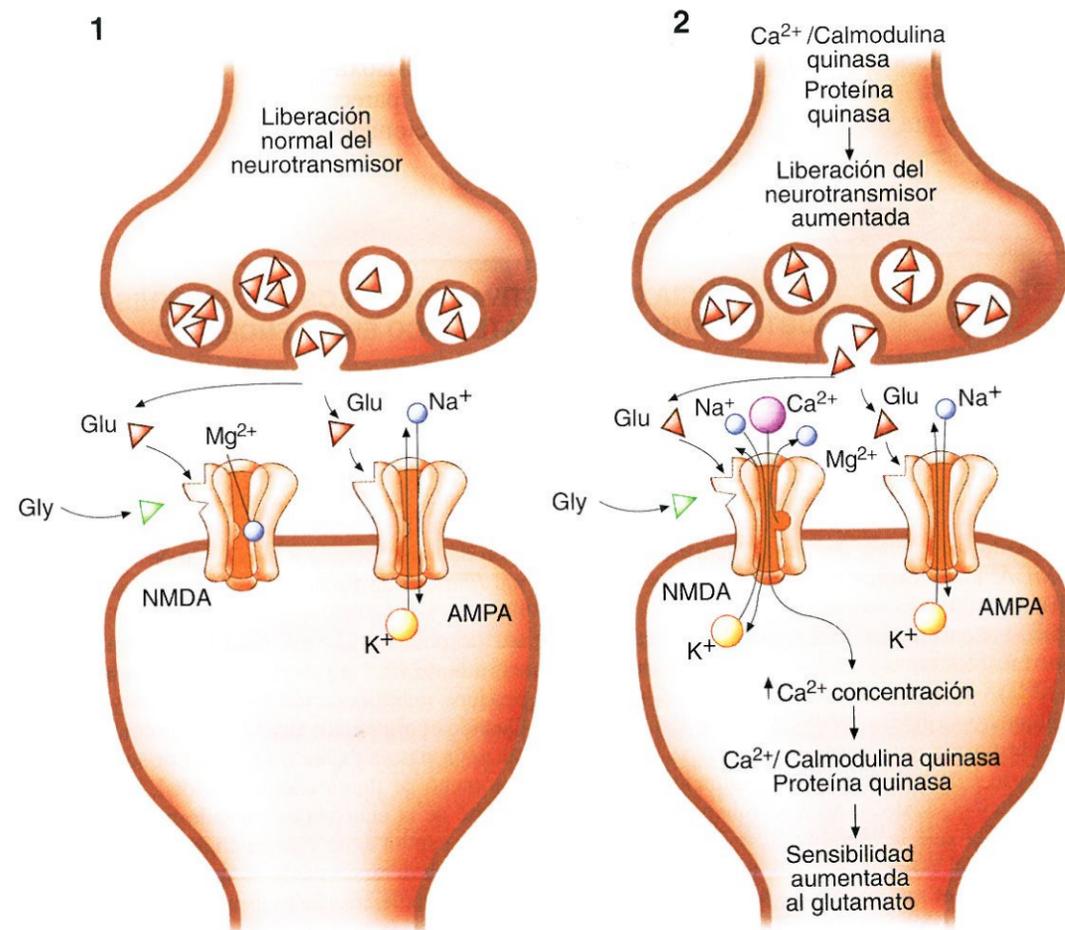


Figura A Activación de los receptores de glutamato. La llegada del neurotransmisor abre canales iónicos para el Na^+ y el K^+ en el subtipo AMPA, y canales para el Na^+ y el Ca^{2+} en el subtipo NMDA. En condiciones normales, el subtipo NMDA tiene ocupado su canal por el ion Mg^{2+} y no abre este canal hasta que el subtipo AMPA se despolariza (parte 1 de la Figura). Cuando llega la onda despolarizante del AMPA al de NMDA, éste abre su canal, el ion Mg^{2+} sale y pueden entrar los iones Na^+ y Ca^{2+} (parte 2 de la Figura). La apertura de este canal también requiere la unión de la glicina al receptor. En ciertas condiciones patológicas, entra mucho calcio en el terminal presináptico que, a través de la calmodulina y proteínas quinasa, promueve la liberación del neurotransmisor desde las vesículas sinápticas. Esto, a su vez, produce una mayor activación de los receptores NMDA, con lo que entra calcio en la neurona postsináptica, que promueve la liberación de más glutamato desde su terminal, que influye sobre la siguiente neurona, y así sucesivamente. Se produce de este modo una sobreexcitación en el SNC que puede llevar a la muerte de las células.

Los **neuropéptidos** son neurotransmisores muy numerosos en el SN y se localizan en todos los circuitos nerviosos en mayor o menor grado. Se conocen al menos 50 tipos de neuropéptidos diferentes y se cree que todos ellos se liberan en los contactos sinápticos que se establecen en el encéfalo. Su tamaño molecular es variable y están formados por cadenas de aminoácidos, cuya composición oscila entre 3 y 40 aminoácidos. Las **funciones** que desempeñan estos neuropéptidos son muy variadas. Así, por ejemplo, participan en la regu-

lación de la ingesta de comida y de bebida, en el comportamiento sexual, en procesos de aprendizaje y memoria, en las respuestas del organismo a situaciones estresantes y en el control del dolor, como es el caso de los péptidos opioides y la sustancia P. Un grupo muy importante de neuropéptidos está constituido por hormonas del sistema neuroendocrino (que serán estudiadas en el capítulo 25) y que, además de desempeñar diferentes funciones en el organismo, actúan como neuromoduladores en el SN.

Muchos neuropéptidos coexisten en la misma neurona con otros neurotransmisores. Hasta el descubrimiento de esta colocación, se pensaba que las neuronas liberaban solamente un tipo de neurotransmisor. Es decir, que una neurona dopaminérgica, por ejemplo, liberaría solamente dopamina y no noradrenalina (esta idea recibió el nombre de principio de Dale porque fue Henri Dale el primer farmacólogo que lo propuso). Obviamente, al coexistir diferentes neurotransmisores en un mismo terminal nervioso, todas ellas pueden ser liberadas, aunque quizás en proporciones diferentes. Diversos datos en la literatura científica indican que en algunos terminales nerviosos se producen diferencias en la proporción en que un neurotransmisor es liberado si se compara con la liberación de ese mismo neurotransmisor en otros terminales de la misma neurona. Este hecho sugiere que en algunos terminales nerviosos puede predominar más la liberación de un neurotransmisor, mientras que en otros terminales puede predominar la liberación de otro neurotransmisor colocalizado con él, por ejemplo, un neuropéptido. El descubrimiento de la colocación en los mismos terminales nerviosos de muchos neuropéptidos con otros tipos de neurotransmisores ha permitido un extraordinario avance en el conocimiento de la transmisión química y, en definitiva, de la comunicación nerviosa.

■ FARMACOLOGÍA DE LA SINAPSIS QUÍMICA

La mayoría de las sustancias psicoactivas, entre las que se encuentran las drogas de abuso y fármacos como los antidepresivos, los ansiolíticos y los antipsicóticos, ejercen sus efectos sobre el SN al afectar alguno de los mecanismos de la transmisión sináptica química que tiene lugar entre neuronas. Desde un punto de vista farmacológico, estas sustancias psicoactivas han sido muy buenas herramientas para conocer en mayor profundidad los mecanismos de la comunicación química neural.

En lo que hace referencia a la **síntesis y el almacenamiento** de los neurotransmisores, diversas sustancias químicas pueden afectar a estos dos procesos. La **síntesis** de los neurotransmisores se produce a través de sucesivas reacciones químicas, gracias a la acción de determinadas enzimas presentes en el interior de la neurona que actúan sobre una sustancia precursora. A título de ejemplo, la AMPT (α -metil-*p*-tirosina) interfiere la síntesis de catecolaminas al unirse a la enzima tirosina-hidroxilasa que convierte la sustancia precursora tirosina en L-DOPA, que es, a su vez, un paso intermedio en la producción de DA y NA. De forma similar, existen otras sustancias químicas que bloquean la síntesis de otros neurotransmisores al inactivar las enzimas implicadas en esa síntesis.

Es posible también afectar el proceso de síntesis proporcionado a la neurona una mayor cantidad de sustancia precursora. Algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson son sustancias precursoras de la dopamina. Como ya se ha comentado, los síntomas de esta enfermedad están causados por un déficit de dopamina. La administración de L-DOPA hace que la neurona sintetice mayores cantidades de dopamina en presencia de ciertas enzimas, lo que puede ayudar a controlar los síntomas de la enfermedad. En otras ocasiones, los neurotransmisores son recaptados por el

Actúan sobre la síntesis precursora y/o almacenamiento

terminal presináptico para ser utilizados en una nueva liberación. Para ello, han de ser nuevamente almacenados en las vesículas sinápticas. Algunas sustancias psicoactivas, como la reserpina, impiden el almacenamiento de aminas en las vesículas sinápticas, con lo que estos neurotransmisores quedan desprotegidos dentro de los terminales nerviosos y expuestos a la degradación por parte de las enzimas allí presentes (como las monoaminoxidasas, MAO). De esta forma, los neurotransmisores son destruidos y no pueden ser liberados.

Existen también otras sustancias que afectan al proceso de **liberación del neurotransmisor**. Como se ha comentado, este proceso de la transmisión sináptica depende de la apertura de canales de Ca^{2+} en los terminales nerviosos. Todo aquello que interfiera este proceso afectará a la comunicación nerviosa, ya sea por una reducción de la presencia de iones Ca^{2+} en el espacio extracelular o si se impide que estos iones accedan al interior celular en una adecuada concentración. Una forma de disminuir la efectividad del calcio es elevar las concentraciones extracelulares de magnesio o de cobalto, que son iones que pueden competir con el calcio para entrar en la célula.

Otras sustancias químicas pueden estimular la liberación del neurotransmisor, como por ejemplo, el veneno de una araña conocida como viuda negra. Esta sustancia estimula la liberación continua de acetilcolina hasta agotar los depósitos de este neurotransmisor. Como se ha explicado anteriormente, la acetilcolina es el neurotransmisor de la unión neuromuscular y de una gran parte de las sinapsis del SN autónomo. No es de extrañar que la picadura de esta araña produzca primero convulsiones y después parálisis muscular, así como disminución de funciones fisiológicas controladas por el SN autónomo con resultados, en muchos casos, fatales.

Otras sustancias psicoactivas actúan en los **receptores postsinápticos**. Se conocen numerosas sustancias que, al unirse a receptores específicos, impiden la unión del neurotransmisor y, por tanto, el efecto que éste produce. A este tipo de sustancias se les denomina **antagonistas**. Se puede decir, en general, que existen dos tipos de antagonismo: uno, denominado antagonismo irreversible, por el que la sustancia se une tan fuertemente al receptor que prácticamente llega a destruirlo y, otro, el antagonismo reversible, caracterizado por que la sustancia bloqueante se va separando del receptor según transcurre el tiempo. Hay numerosos ejemplos en la literatura científica de sustancias que actúan como antagonistas irreversibles y reversibles de todos los neurotransmisores conocidos. En terapia y en investigación, obviamente los más útiles son los reversibles, como la atropina, que es un antagonista de los receptores muscarínicos de la acetilcolina o el haloperidol, que es un fármaco antipsicótico cuya acción principal es el antagonismo de los receptores de la dopamina. Por el contrario, las sustancias que se unen a los receptores imitando la acción del neurotransmisor reciben el nombre de agonistas. La muscarina y la nicotina son **agonistas** de los receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina, respectivamente. Los términos agonista y antagonista pueden usarse en un sentido más general para indicar si la sustancia ejerce un efecto facilitador o inhibidor de la acción del neurotransmisor. Por ejemplo, si facilita la liberación del neurotransmisor se comportaría como un agonista y si impide la síntesis del neurotransmisor, se comportaría como un antagonista.

En lo que hace referencia a la **inactivación del neurotransmisor**, todas aquellas sustancias que afectan a las enzimas que participan en la degradación del neurotransmisor o que impiden que éste sea recaptado adecuadamente por el terminal presináptico modifican la transmisión sináptica, potenciando el efecto de los neurotransmisores, dado que éstos pueden activar sus receptores durante más tiempo. Por ejemplo, en el caso de la acetilcolina, existen sustancias que inhiben la acetilcolinesterasa, la enzima implicada en la degradación del neurotransmisor. Entre los inhibidores irreversibles de la acetilcolinesterasa

se encuentran algunos fosfatos orgánicos que son constituyentes de numerosos insecticidas y gases nerviosos con efectos mortales. Hay también inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa, como es el caso de la eserina, compuesto que ha sido muy útil para la investigación de los mecanismos por los que se rige la transmisión sináptica en la unión neuromuscular. Diversos inhibidores de la acetilcolinesterasa son utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer para aumentar la actividad colinérgica ya que, como se ha explicado, se ha comprobado que en esta enfermedad hay un déficit de acetilcolina.

Respecto al otro mecanismo de inactivación del neurotransmisor, la **recaptación**, existen numerosas sustancias que bloquean la recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina. Este mecanismo es utilizado por muchos fármacos antidepressivos. Haciendo esto, potencian la transmisión sináptica de estos neurotransmisores. También, hay drogas de abuso, como la cocaína, cuyo modo de acción está basado en el bloqueo de la recaptación de estos neurotransmisores, principalmente dopamina. Otros psicoestimulantes como las anfetaminas, además de impedir la recaptación de dopamina, expulsan a la dopamina de las vesículas que las contienen en el terminal presináptico, potenciando así doblemente la transmisión dopaminérgica sobre la célula postsináptica. Por otro lado, si un neurotransmisor no es suficientemente recaptado ello tendrá consecuencias sobre el nivel de síntesis del mismo. En conjunto, todos estos datos dan idea de las muy variadas formas de modificación de la comunicación neuronal que tienen muchas sustancias psicoactivas en el SN.

RESUMEN

Hay neurotransmisores que transmiten la información generando potenciales postsinápticos y otros que modulan la información que se transmite a través de esos potenciales postsinápticos. A estos neurotransmisores que modulan la información se les llama también neuromoduladores. La modulación de la transmisión neural la realizan a través de su unión a receptores metabotrópicos. En general, la transmisión rápida en el SN se hace mediante neurotransmisores que abren canales iónicos directamente, mientras que la transmisión lenta se hace a través de receptores asociados a proteínas G. Un mismo neurotransmisor puede actuar también como neuromodulador en otras sinapsis. Ello da idea de la gran versatilidad de la función de las moléculas transmisoras del SN.

Los neurotransmisores se clasifican en cuatro grandes grupos atendiendo a su composición química y a su función: acetilcolina, aminas biógenas, aminoácidos transmisores y neuropéptidos. La acetilcolina es un neurotransmisor del SNC y del SNP. Actúa a través de receptores nicotínicos (ionotrópicos) y muscarínicos (metabotrópicos). Se sintetiza fundamentalmente en núcleos septales y basales del encéfalo anterior. Las aminas biógenas están constituidas por la serotonina y las catecolaminas. A su vez, en las catecolaminas se incluyen la dopamina y la noradrenalina. La serotonina se sintetiza fundamentalmente en los núcleos del rafe; la noradrenalina en el locus coeruleus y la dopamina en la sustancia negra y el área ventral tegmental. Desde estas regiones, inervan áreas del encéfalo anterior y actúan principalmente sobre receptores metabotrópicos. Las aminas biógenas desempeñan importantes funciones en la regulación de los estados afectivos y de la actividad mental. Los aminoácidos transmisores excitadores más importantes son el glutamato y el aspartato, y los inhibidores son el ácido gamma aminobutírico (GABA) y la glicina. Estos neurotransmisores se distribuyen por todo el encéfalo y participan en la gran mayoría de todas las sinapsis que se realizan en el SNC. Son neurotransmisores que actúan fundamentalmente sobre receptores ligados a canales iónicos. Los neuropéptidos están constituidos también químicamente por aminoácidos. Tienen funciones muy variadas en los organismos y actúan fundamentalmente como neuromoduladores en el SNC.

Los mecanismos de la transmisión sináptica química (síntesis y almacenamiento, liberación, actuación e inactivación de neurotransmisores) pueden ser afectados por diferentes fármacos que modifican la eficacia de la comunicación química nerviosa. Muchas de estas sustancias son psicoactivas y se emplean como agentes terapéuticos para el tratamiento de las patologías mentales.

■ BIBLIOGRAFÍA

Lecturas recomendadas:

- Berridge, M. J. (1985):** Base molecular de la comunicación intracelular. *Investigación y Ciencia*, 111, 112-135.
- Bloom, F. (1981):** Neuropeptidos. *Investigación y Ciencia*, 63, 30-42.
- Blond, O. (1999):** Las neuronas. *Mundo Científico*, 199, 82-85.
- Bockaert, J. (1986):** Los receptores membranales. *Mundo Científico*, 6 (62), 960-968.
- Breton, F. (1995):** Las proteínas G, sustancias clave de la comunicación celular. *Mundo Científico*, 15 (154), 160-169.
- Carofoli, E y Penniston, J. (1986):** La señal del calcio. *Investigación y Ciencia*, 112, 28-41.
- Changeux, J. P. (1992):** Química de las comunicaciones cerebrales. Libros de *Investigación y Ciencia: Mente y Cerebro*, 27-35.
- Cheung, W. Y. (1982):** Calmodulina. *Investigación y Ciencia*, 71, 28-43.
- Dunant, Y e Israel, M. (1985):** La liberación de la acetilcolina. *Investigación y Ciencia*, 105, 32-46.
- Hokfelt, T. (1981):** Los mensajeros químicos del cerebro. *Mundo Científico*, 5, 504-514.
- Inestrosa, N. C. (1986):** La unión neuromuscular. *Investigación y Ciencia*, 116, 8-17.
- Iversen, L. L. (1979):** Química del cerebro. *Investigación y Ciencia*, 38, 86-98.
- Llinas, R. R. (1982):** Calcio y transmisión sináptica. *Investigación y Ciencia*, 75, 20-31.
- Rasmussen, H. (1989):** El calcio, mensajero intracelular. *Investigación y Ciencia*, 159, 46-53.
- Snyder, S. H. (1985):** Base molecular de la comunicación intercelular. *Investigación y Ciencia*, 111, 100-111.

Bibliografía de consulta:

- Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. (1998):** *Neurociencia. Explorando el cerebro*. Masson-Williams and Wilkins.
- Beatty, J. (1995):** *Principles of Behavioral Neuroscience*. Brown and Benchmark Publishers.
- Carlson, N. R. (1996):** *Fisiología de la conducta*. Ariel.
- Pinel, J. P. J. (1999):** *Biopsicología*. Prentice Hall.
- Purves, D., Augustine, J. A., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., La Mantia, A. S., McNamara, J. O. (1997):** *Neuroscience*. Sinauer.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (1997):** *Neurociencia y conducta*. Prentice Hall.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (2000):** *Principios de Neurociencia*. McGraw Hill-Interamericana.
- Rosenzweig, M. R. y Leiman A. L. (1992):** *Psicología fisiológica*. McGraw-Hill.
- Rosenzweig, M. R., Leimann, A. L., Breedlove, S. M. (1996):** *Biological Psychology*. Sinauer.
- Shepherd, G. M. (1994):** *Neurobiology*. Oxford University Press.