

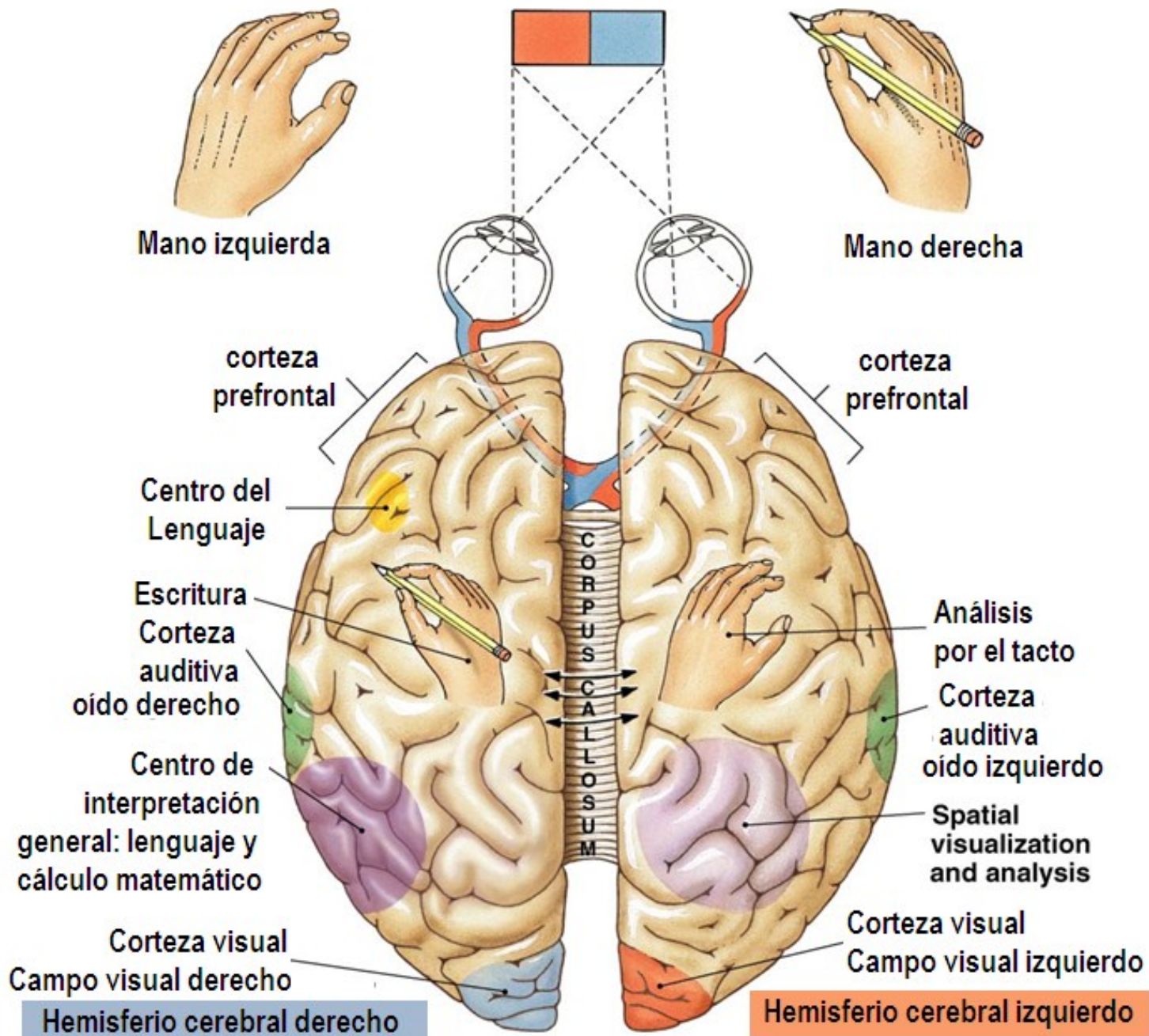
USAC Facultad de Ciencias Médicas

• **NEUROQUÍMICA**

• **NEUROTRANSMISORES**

Dr. Mynor A. Leiva Enríquez

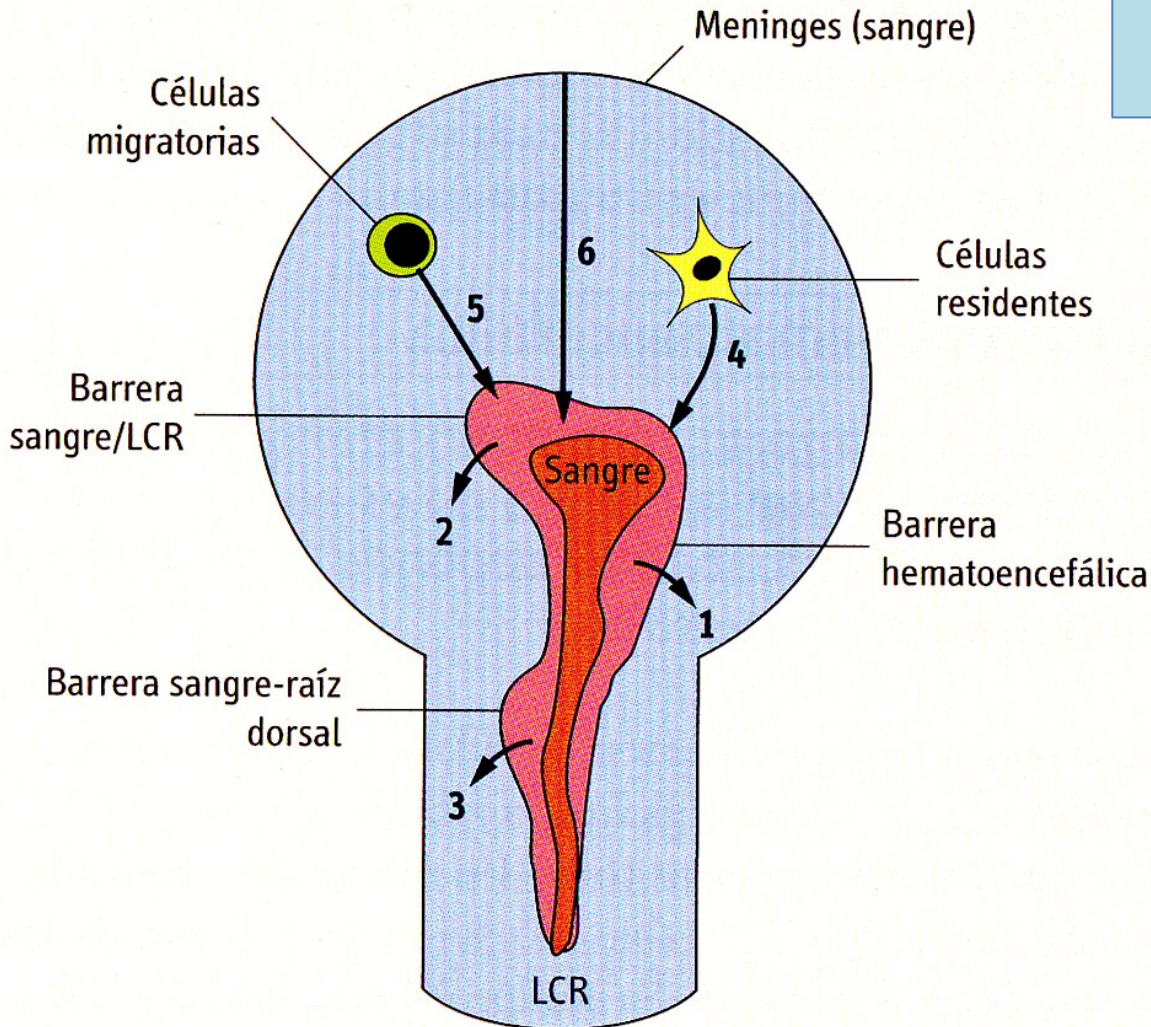
Septiembre - 2011



Células del Sistema Nervioso

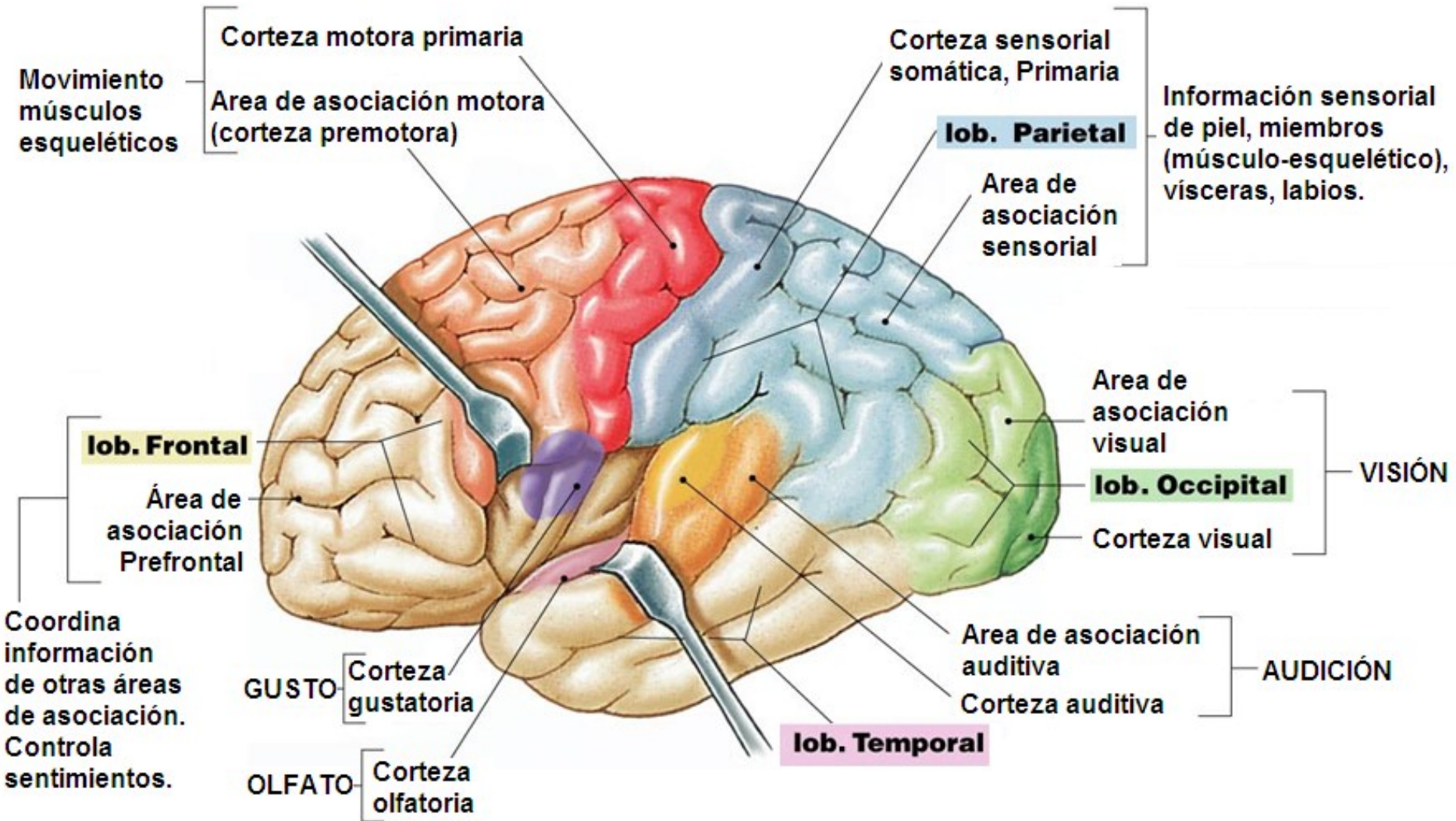
- **Astrocitos**: colaboran en la barrera hematoencefálica
- **Oligodendrocitos**: compuestos principalmente de grasa y sirven para aislar los axones.
- **Microglía** : esencialmente macrófagos residentes
- **Células ependimales**: ciliadas productoras de proteínas
- Células del **endotelio** cerebral.

Orígenes del Líquido Cefalorraquídeo

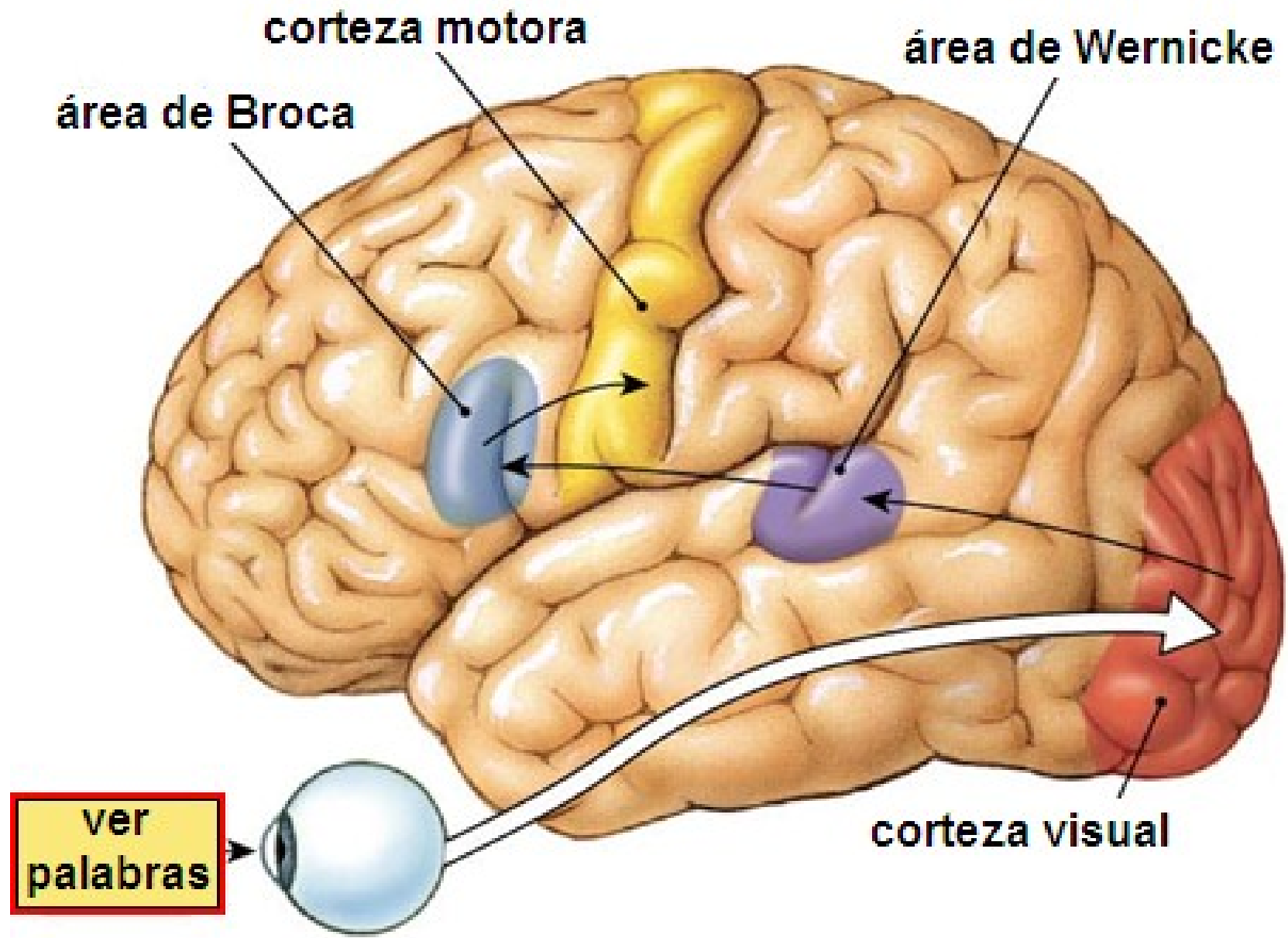


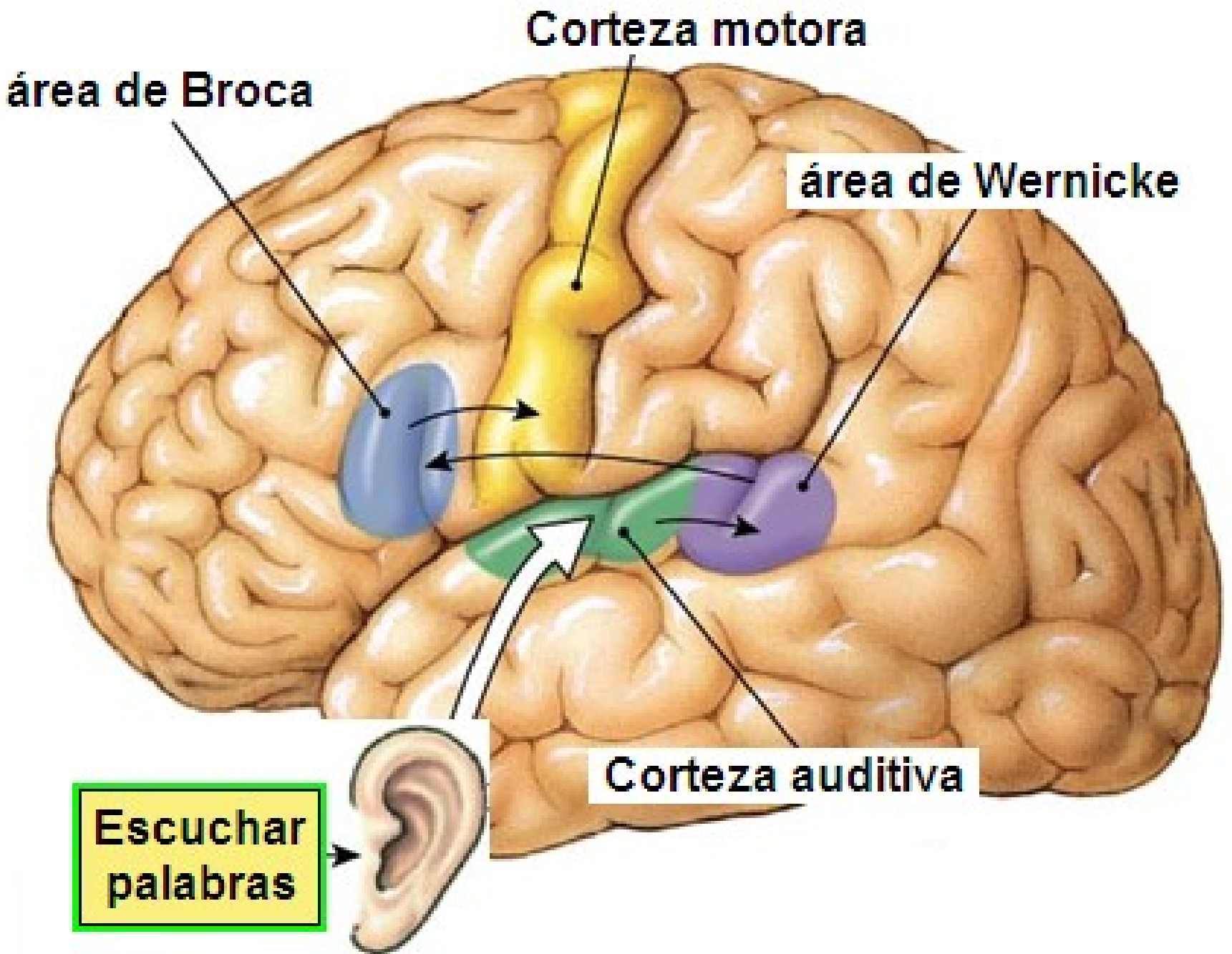
A partir de la **sangre**, a través de la barrera hematoencefálica: 1, 2 y 3.

De fuentes locales de producción directa: 4, 5 y 6.



palabra escrita y hablada



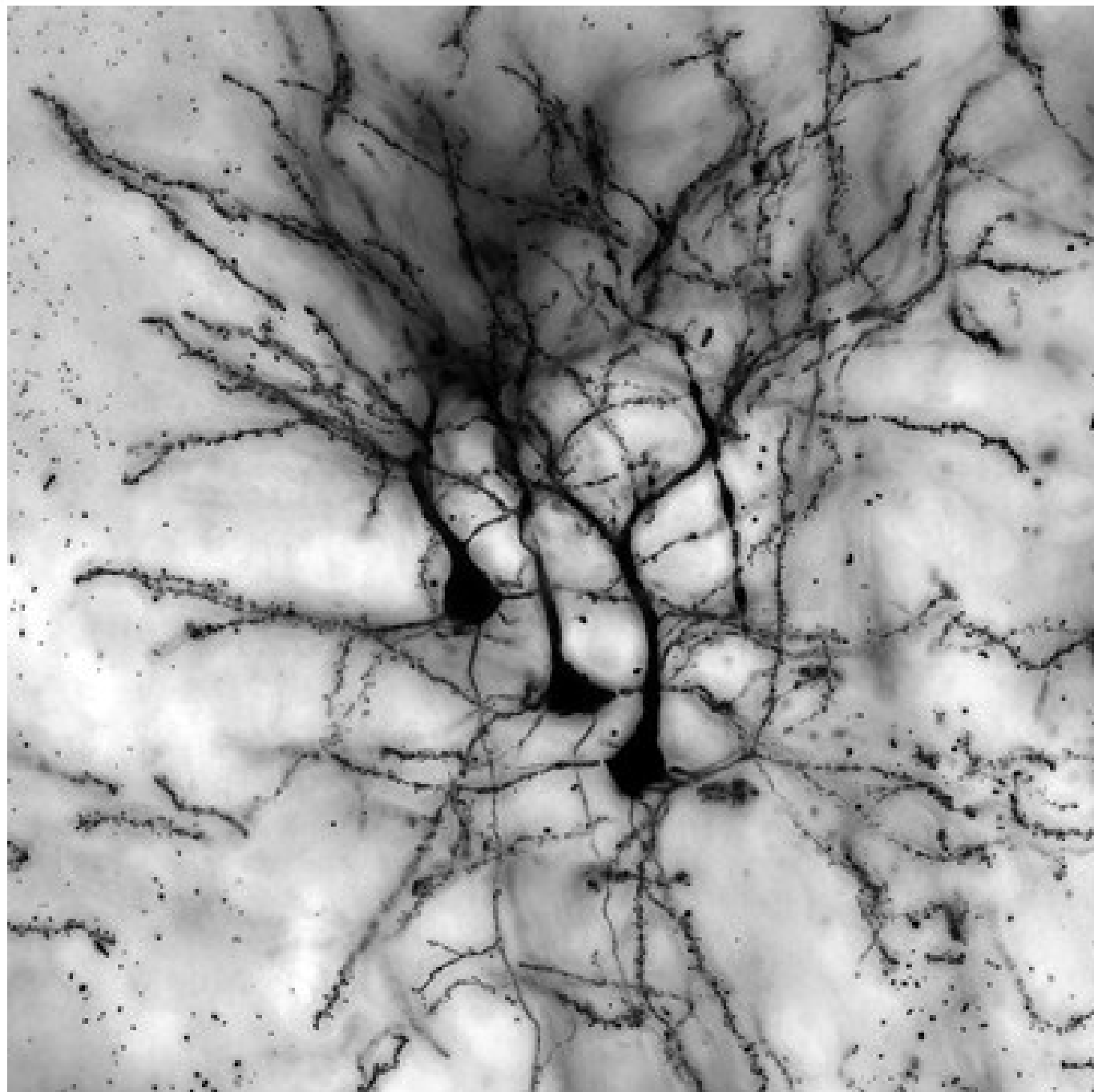


Células del SNC y marcadores de Patología cerebral

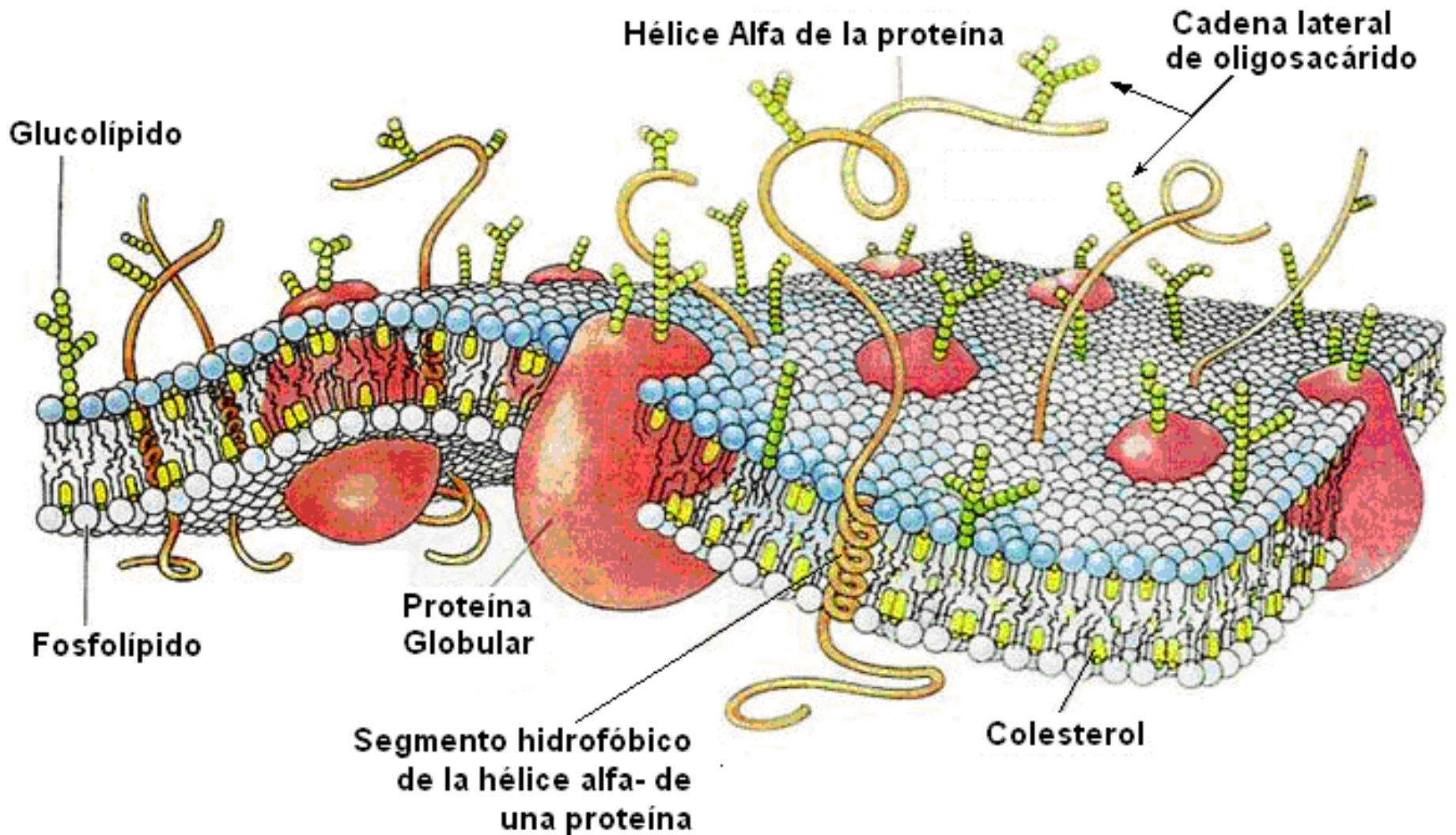
Célula	Proteína	Patología
Neurona	Enolasa específica neuronal	Muerte cerebral
Astrocito	Proteína acídica fibrilar glial (GFAP)	Placa o cicatriz
Oligodendrocito	Proteína básica de la mielina	De / remielinización
Microglía	Ferritina	Ictus
Plexos coroideos	Asialotransferrina	Pérdida de LCR (rinorrea)

Neurotransmisores

- Los neurotransmisores son las sustancias químicas que se encargan de la **transmisión de las señales** desde una neurona hasta la siguiente a través de las **sinapsis**.
- También se encuentran en la terminal axónica de las neuronas motoras, donde estimulan las fibras musculares para contraerlas.



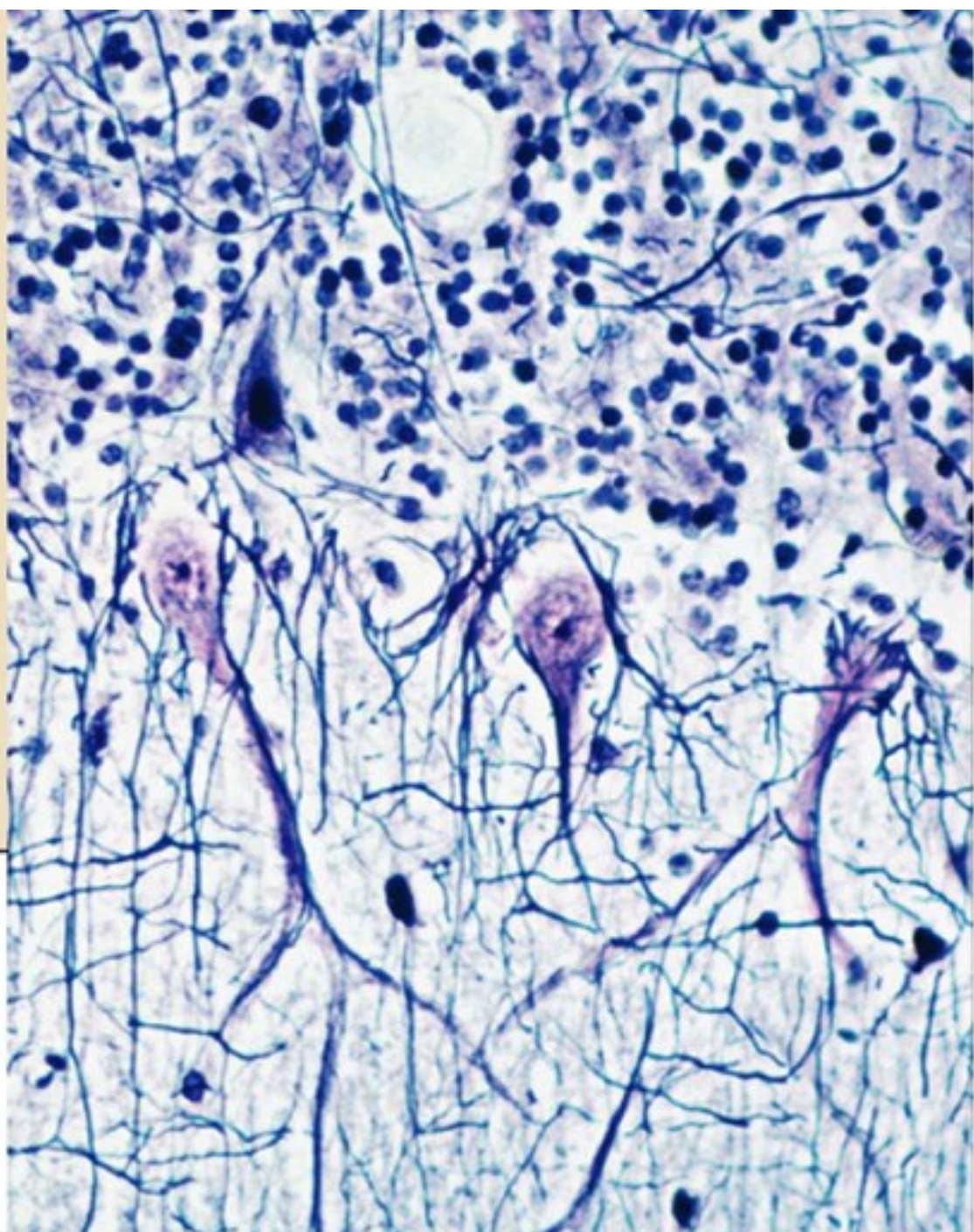
Neurotransmisores



**Materia
gris**



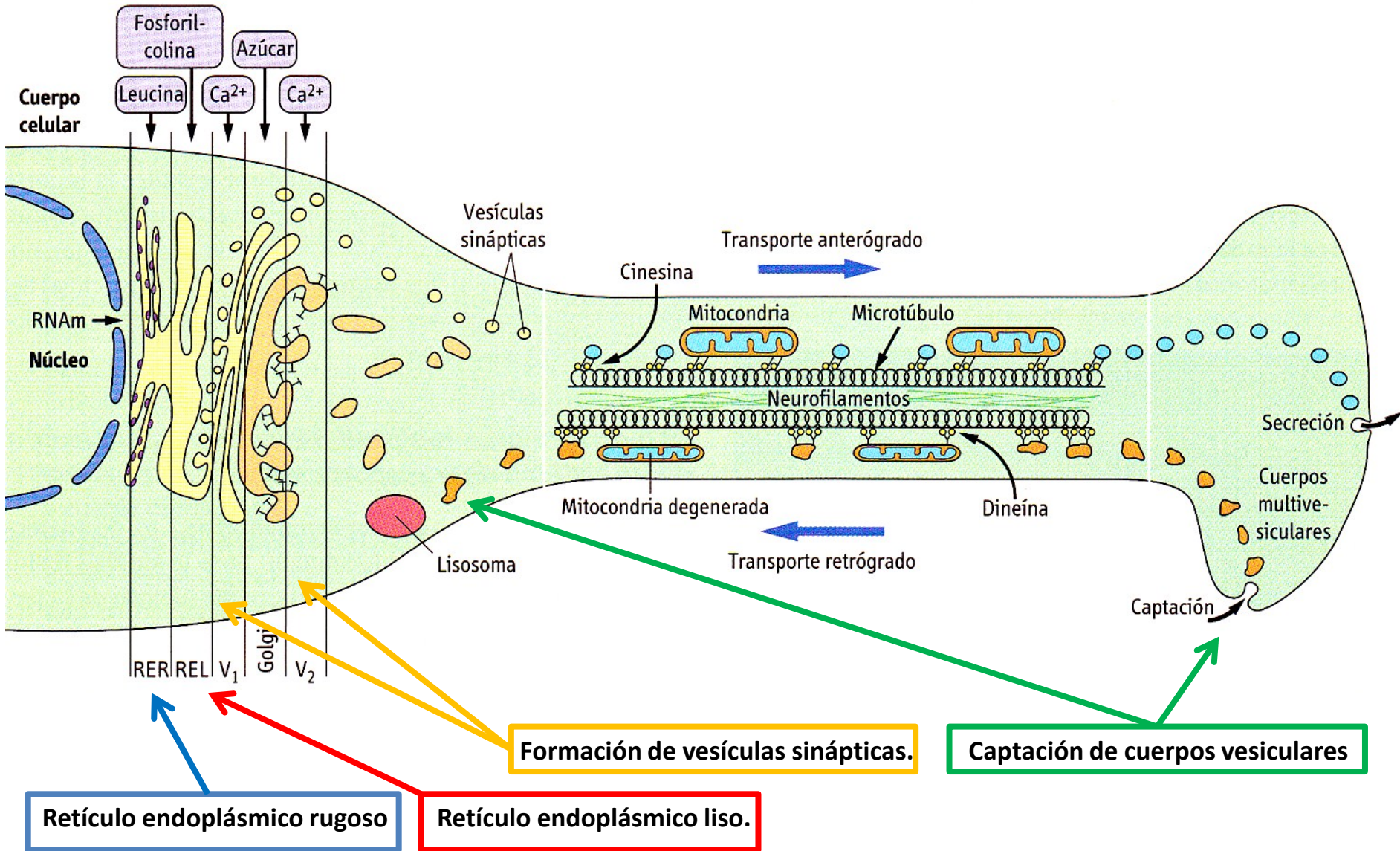
**Materia
blanca**

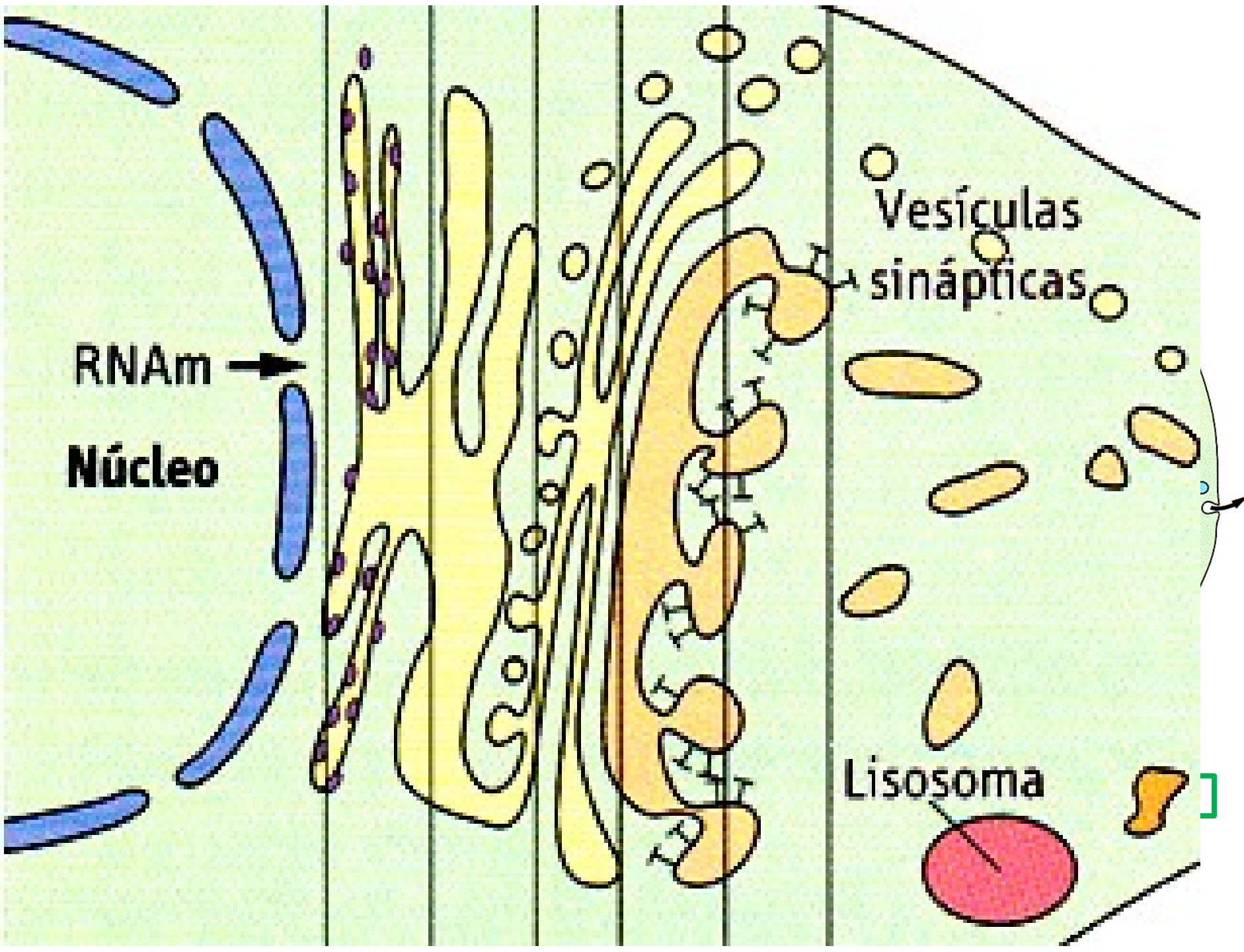


Criterios que definen a un neurotransmisor:

- **Síntesis neuronal de novo.**
- **Almacenamiento en vesículas SINÁPTICAS.**
- **Liberación sináptica por estímulo de un potencial de acción.**
- **Unión y reconocimiento definido entre neurotransmisor \leftrightarrow célula blanco.**
- **Presencia de regulación (inactivación y finalización) de la actividad biológica.**

Estructura funcional de una neurona





Transporte anterógrado



Cinesina

Mitocondria

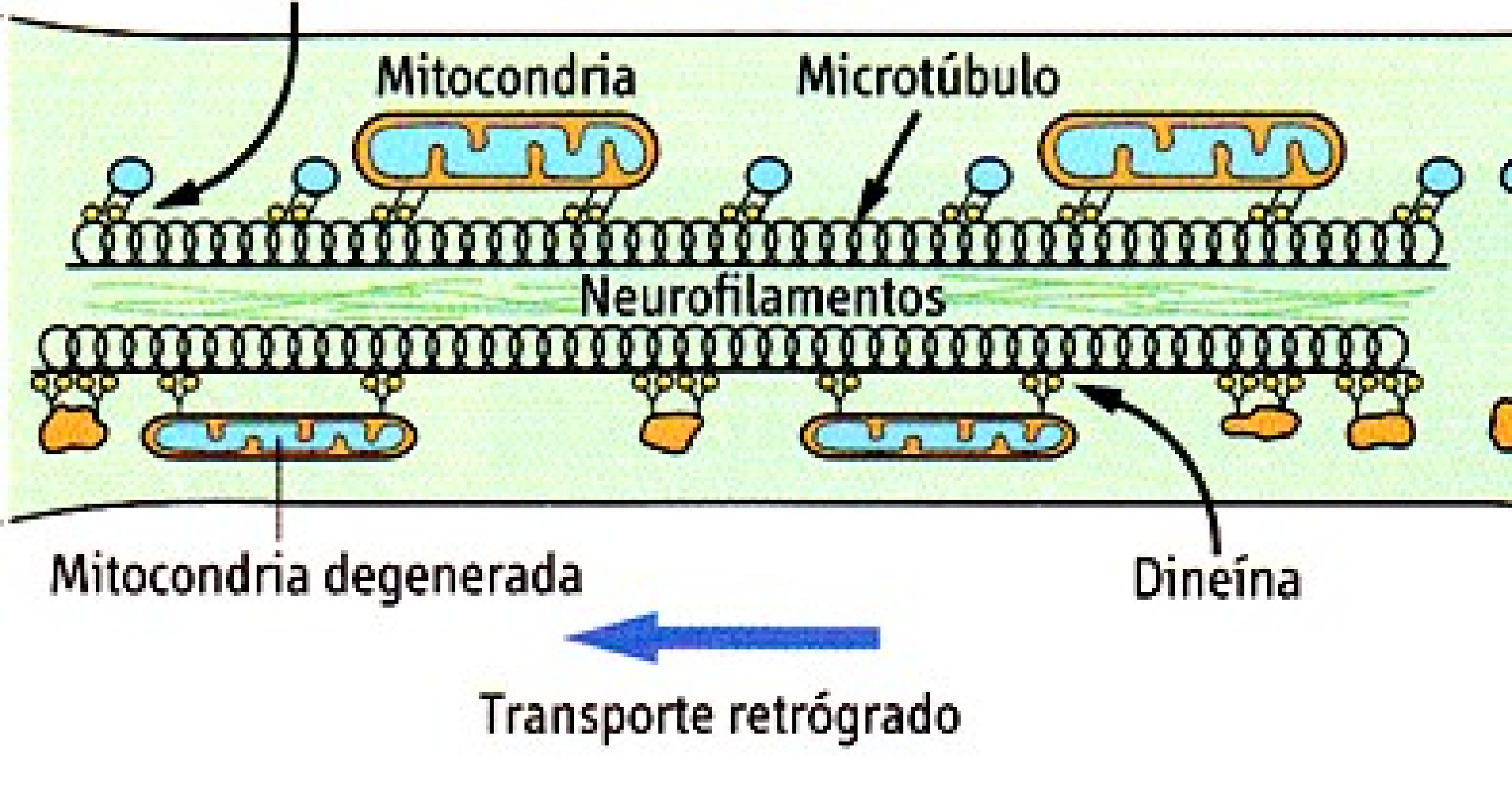
Microtúbulo

Neurofilamentos

Dineína

Mitocondria degenerada

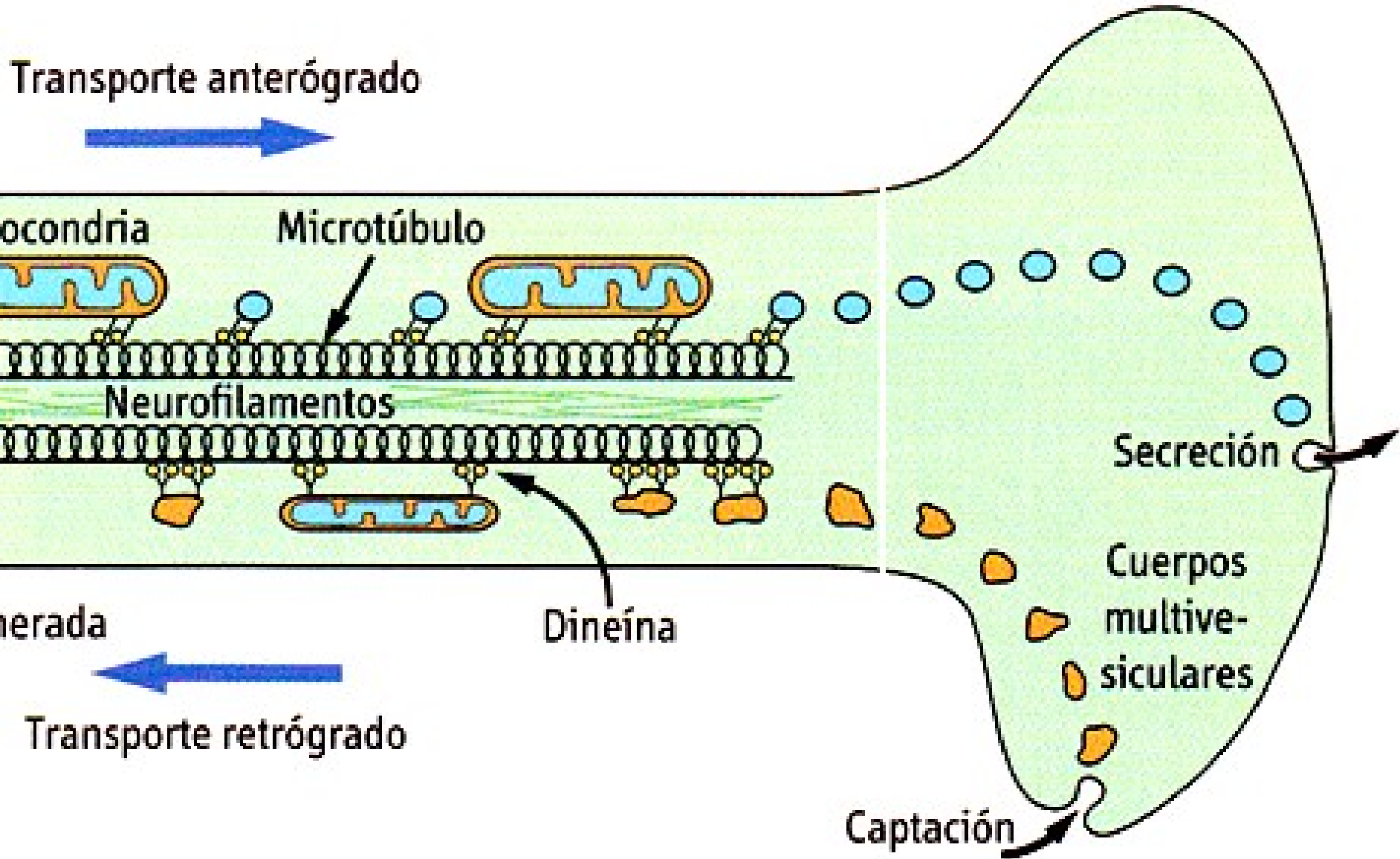
Transporte retrógrado



Diferentes velocidades de TRANSPORTE AXONAL

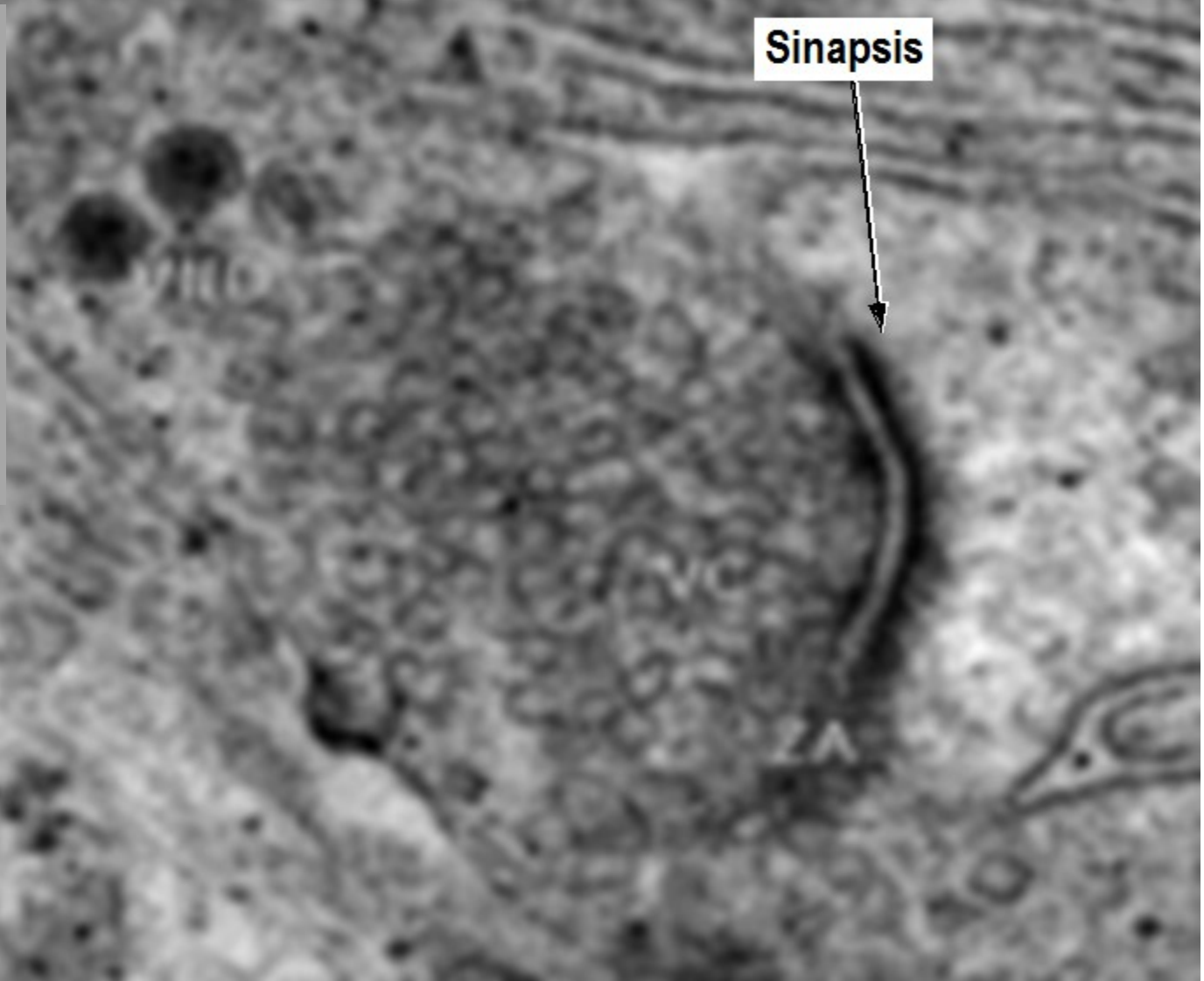
Componente	Velocidad (mm/día)	Estructura y Composición
Transporte rápido		
Anterógrado	200 – 400	Vesículas pequeñas, neurotransmisores, proteínas de membrana, lípidos
Mitocondria	50 – 100	Mitocondrias
Retrógrado	200 – 300	Vesículas lisosomales, enzimas
Transporte lento		
Componente lento – a	2 – 8	Microfilamentos, enzimas metabólicas, complejos de clatrina
Componente lento – b	0.2 – 1	Neurofilamentos, microtúbulos

Estructura funcional de una neurona



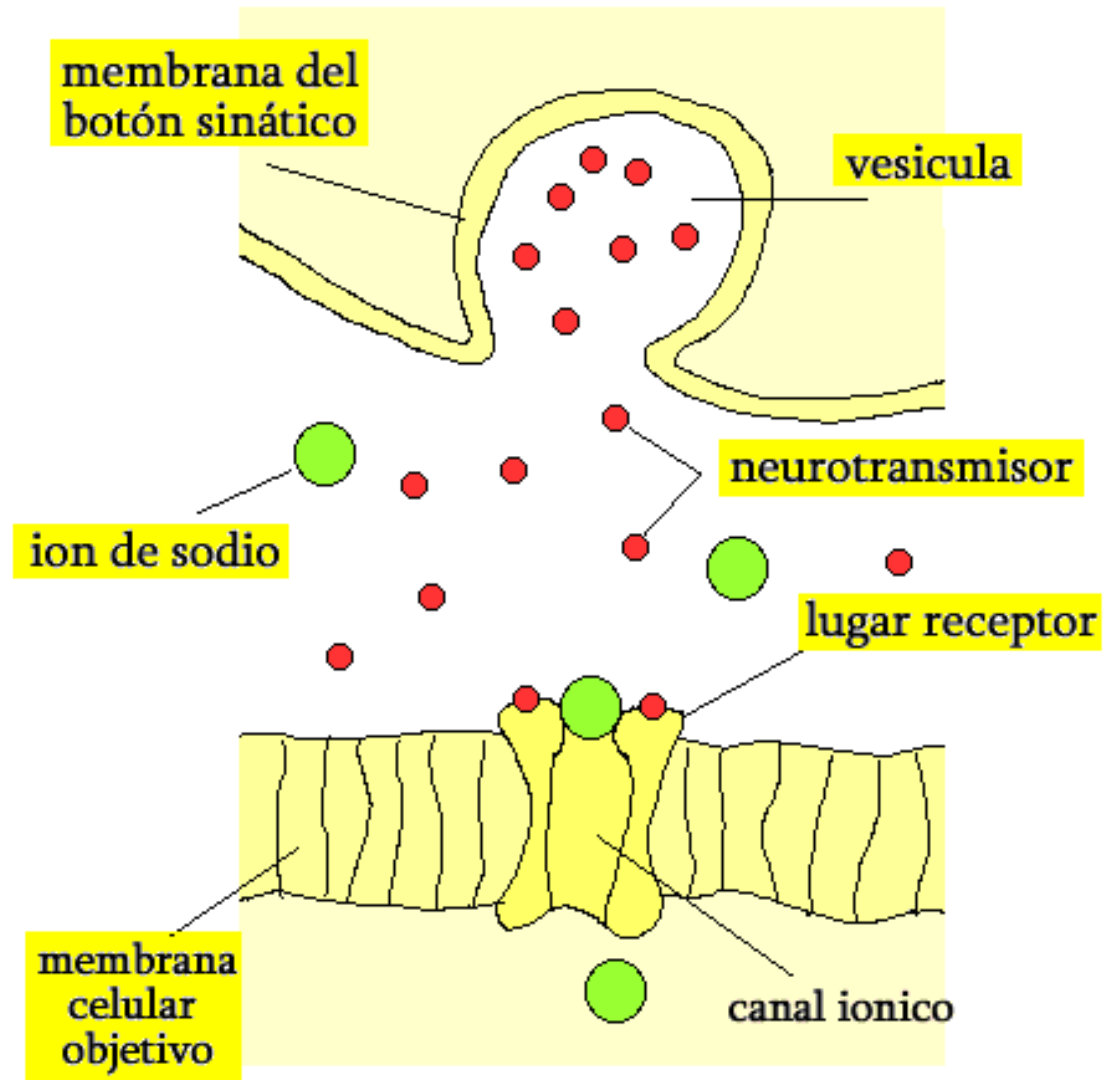
El **primer mensajero** químico o *NEUROTRANSMISOR* que atraviesa la hendidura sináptica es una neurohormona que se libera del axón de la primera célula hacia las dendritas de la segunda.

La acción está mediada por la presencia de un **RECEPTOR**, un **ACOPLADOR** y un **segundo mensajero**.



El **primer mensajero** químico o *NEUROTRANSMISOR* que atraviesa la hendidura sináptica es una neurohormona que se libera del axón de la primera célula hacia las dendritas de la segunda.

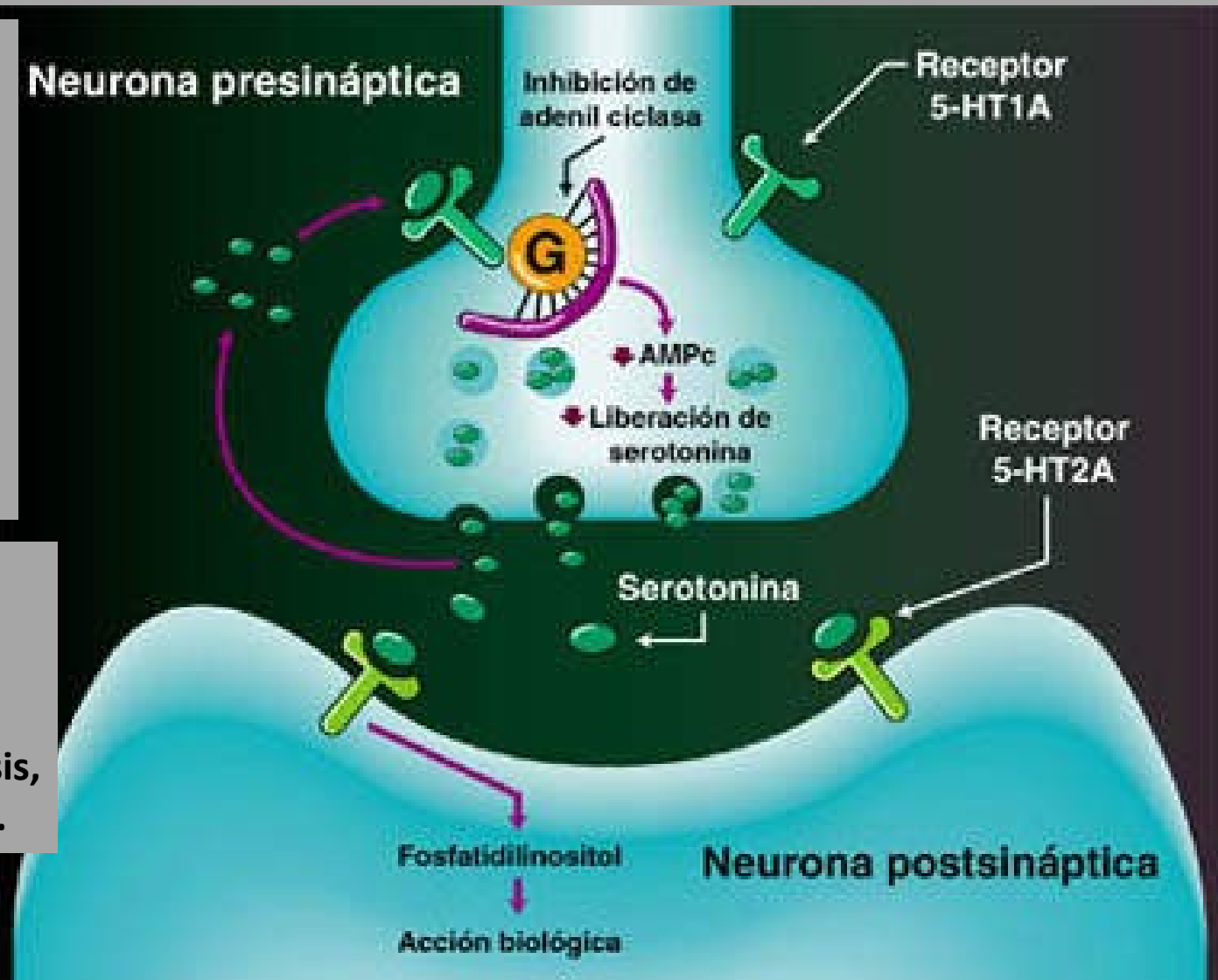
La acción está mediada por la presencia de un **RECEPTOR**, un **ACOPLADOR** y un **segundo mensajero**.



El **primer mensajero** químico o *NEUROTRANSMISOR* que atraviesa la hendidura sináptica es una neurohormona que se libera del axón de la primera célula hacia las dendritas de la segunda.

La acción está mediada por la presencia de un **RECEPTOR**, un **ACOPLADOR** y un **segundo mensajero**.

Se incluye **RECICLAJE** de componentes: exocitosis-endocitosis, secreción-captación.



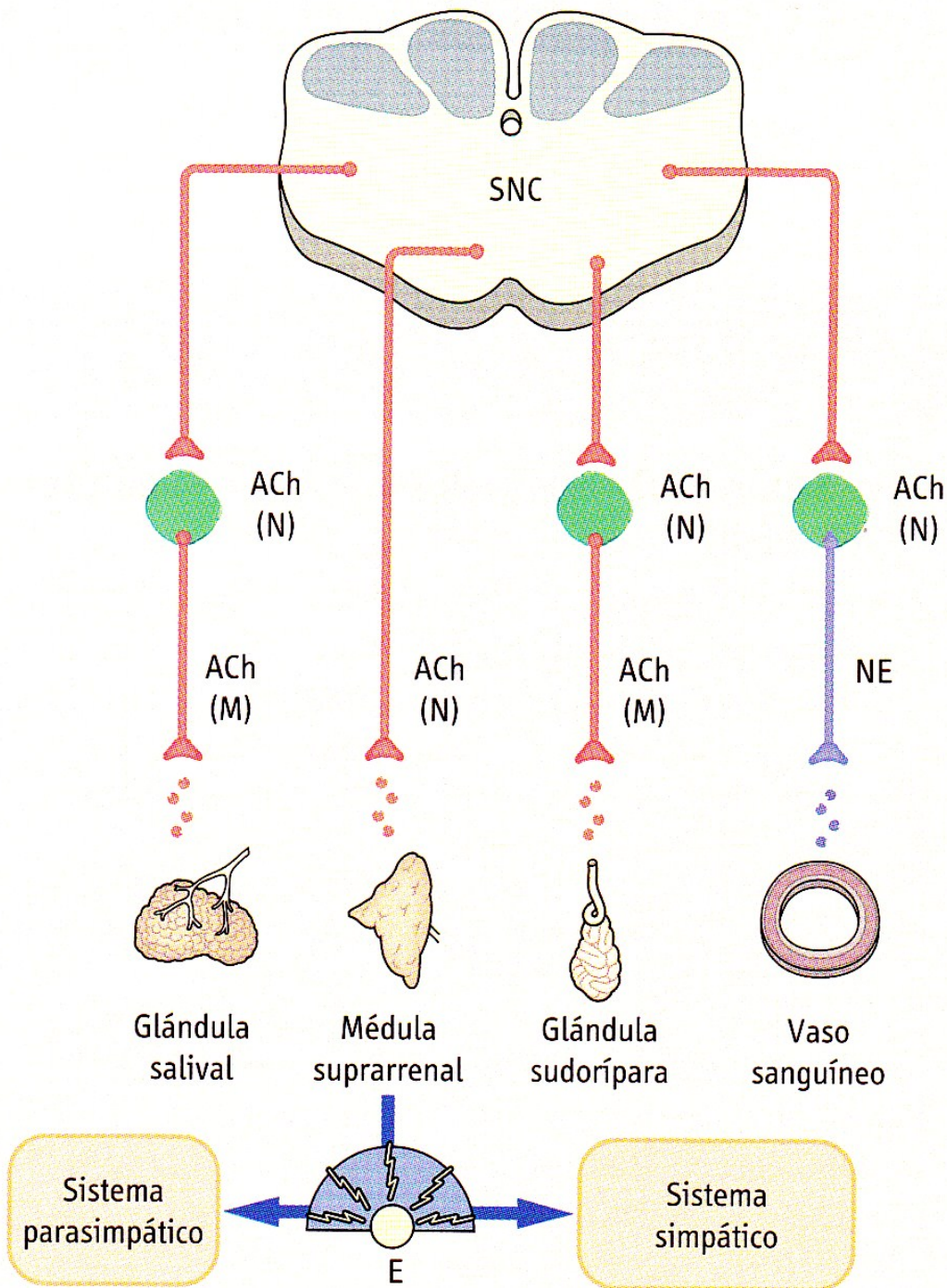
- **Los primeros mensajeros hidrofílicos (acetilcolina nicotínica, glutamato, GABA, glicina y 5-HT3), se combinan con receptores de membrana plasmática que incluyen canales iónicos controlados por ligando**

- Los **Segundos mensajeros** son moléculas pequeñas que acarrean la información codificada por los mensajeros extracelulares hacia blancos intracelulares responsables de la respuesta biológica.
- Los segundos mensajeros incluyen al **AMP cíclico, al GMP cíclico, diglicérido, trifosfato de inositol y calcio.**
- El AMPc, el GMPc y el diglicérido activan a sus **proteincinasas** respectivas.

CLASIFICACIÓN DE LOS NEUROTRANSMISORES

GRUPO	EJEMPLOS
	Acetilcolina (ACh)
Aminas	Norepinefrina, epinefrina, dopamina, 5HT
Aminoácidos	Glutamato, GABA
Purinas	ATP, adenosina
Gases	Óxido nítrico
Péptidos	Endorfinas, taquininas, muchas otras

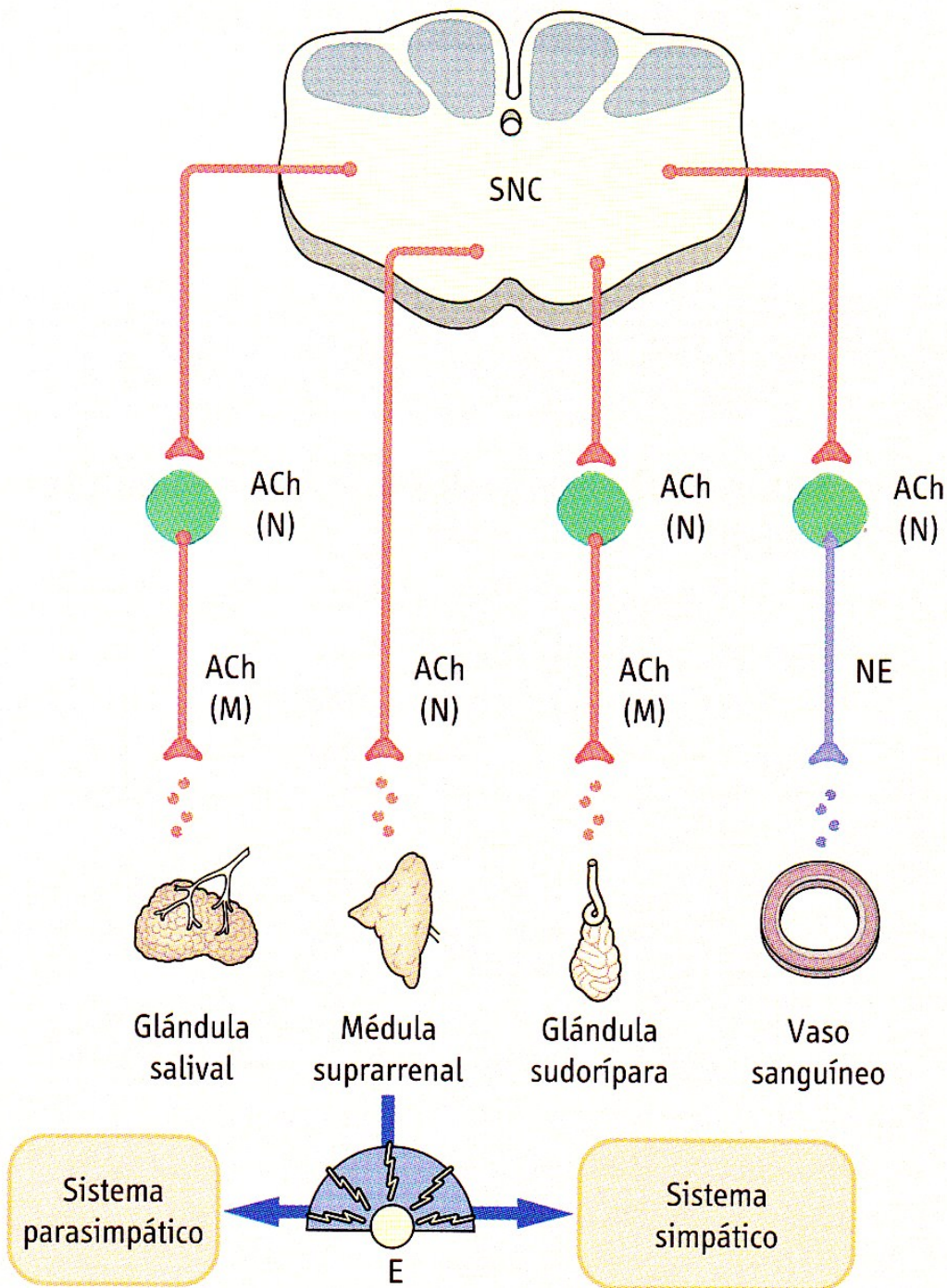
Transmisores del sistema nervioso autónomo.



Las catecolaminas y la acetilcolina son los transmisores del sistema nervioso simpático y parasimpático. Todos los nervios preganglionares liberan acetilcolina que se une a los receptores nicotínicos.

Transmisores del sistema nervioso autónomo.

La mayoría de los nervios simpáticos postganglionares, liberan norepinefrina. Los nervios parasimpáticos, liberan ACh que actúa en los receptores muscarínicos (M). Las neuronas motoras liberan ACh que actúa en receptores nicotínicos diferentes.



Neurotransmisores de bajo peso molecular

COMPUESTO	FUENTE	LUGAR DE PRODUCCIÓN
Aminoácidos		
Glutamato		Sistema nervioso central
Aspartato		S. N. C.
Glicina		Médula Espinal
Derivados de aminoácidos		
GABA	Glutamato	S. N. C.
Histamina	Histidina	Hipotálamo
Norepinefrina	Tirosina	Nervios simpáticos, SNC
Epinefrina	Tirosina	Algunos de médula suprarrenal, SNC

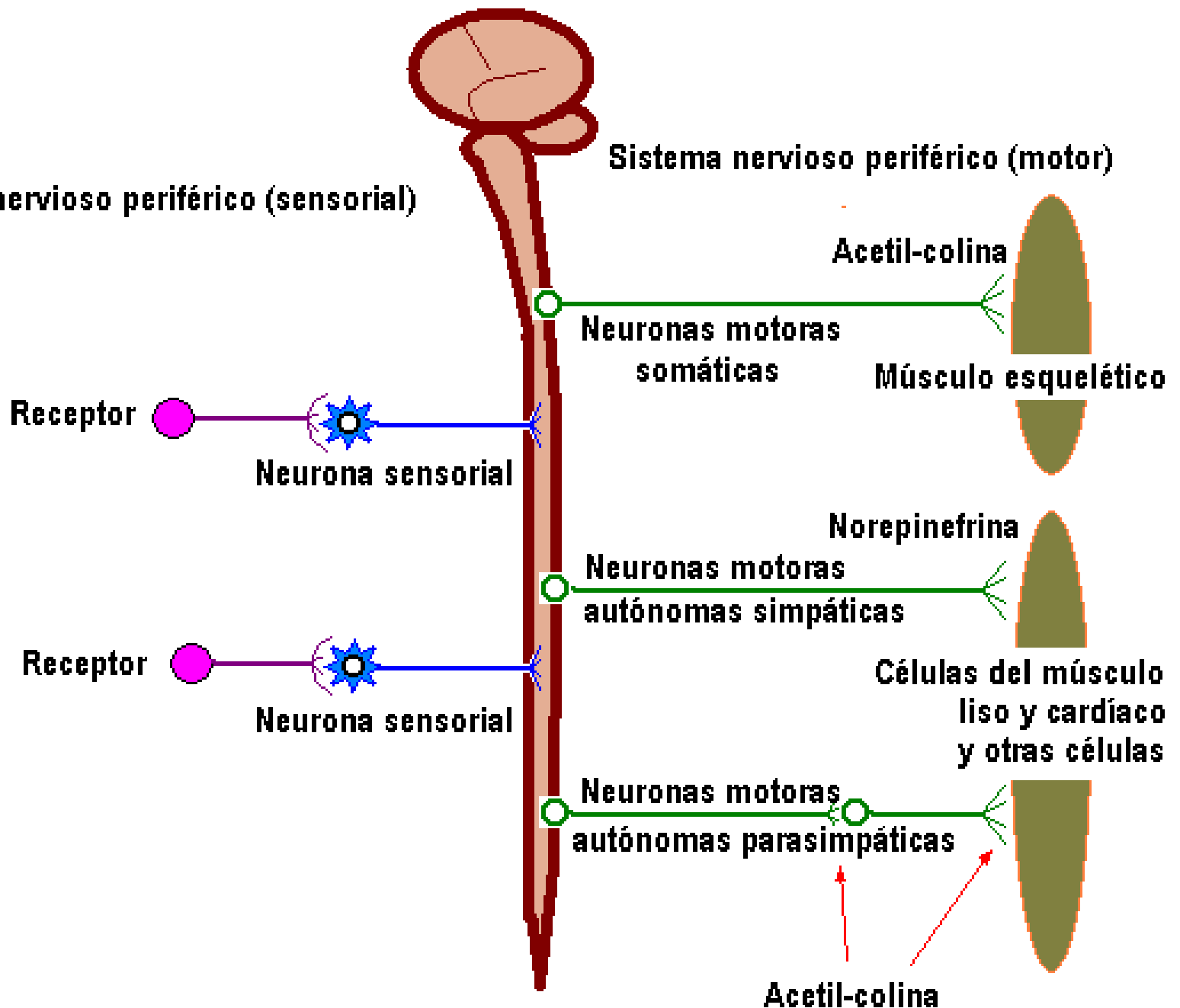
Neurotransmisores de bajo peso molecular

COMPUESTO	FUENTE	LUGAR DE PRODUCCIÓN
Derivados de aminoácidos		
Dopamina	Tirosina	SNC
5-hidroxi-triptamina (5HT)	Triptófano	SNC, células enterocromafines del intestino, nervios entéricos
Purinas		
ATP		Nervios sensoriales, entéricos, simpáticos
Adenosina	ATP	SNC, nervios periféricos
Gas		
Óxido nítrico	Arginina	Región genitourinaria, SNC
Miscelánea		
ACh	Colina	Nervios parasimpáticos, SNC

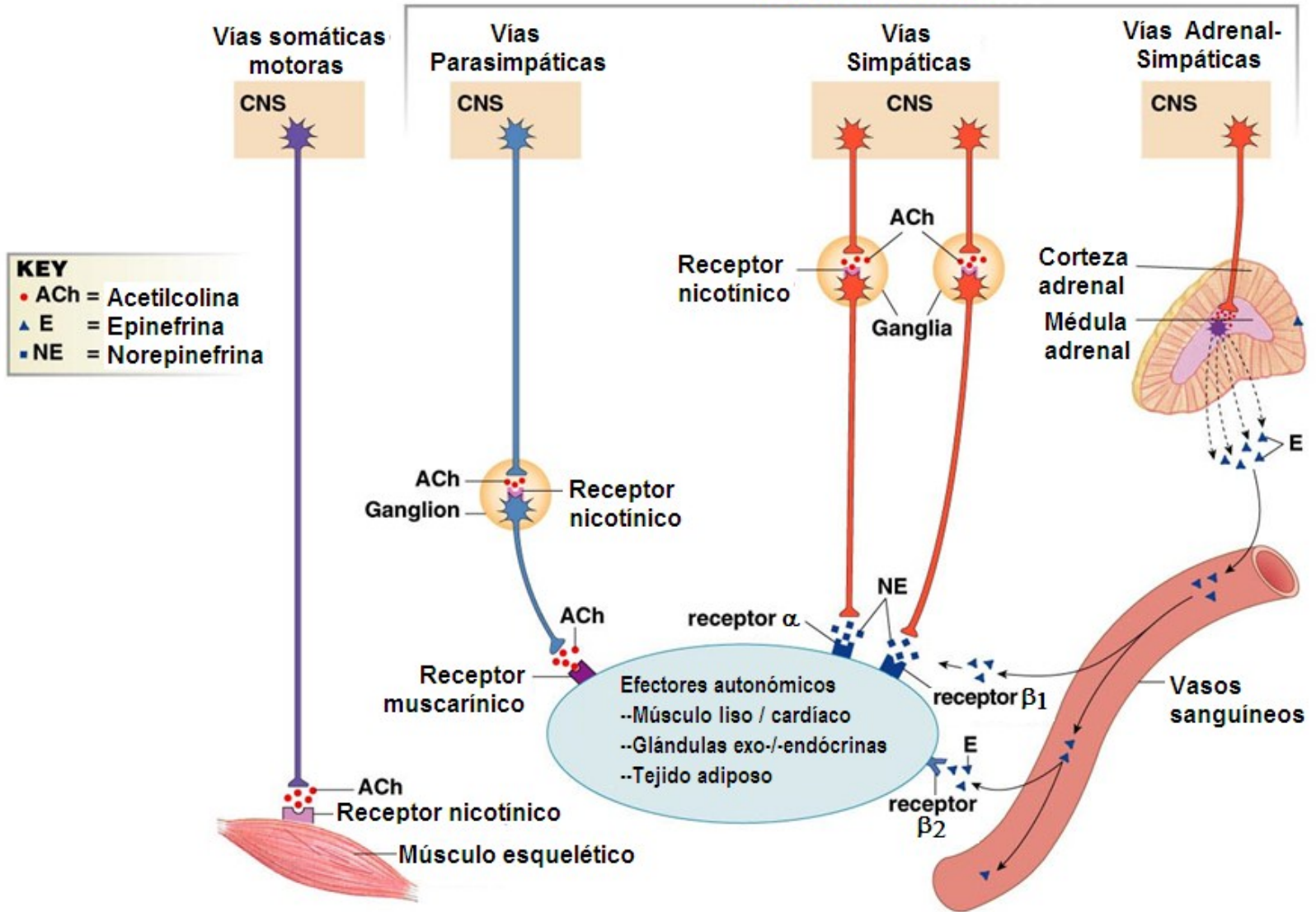
Sistema nervioso central

Sistema nervioso periférico (sensorial)

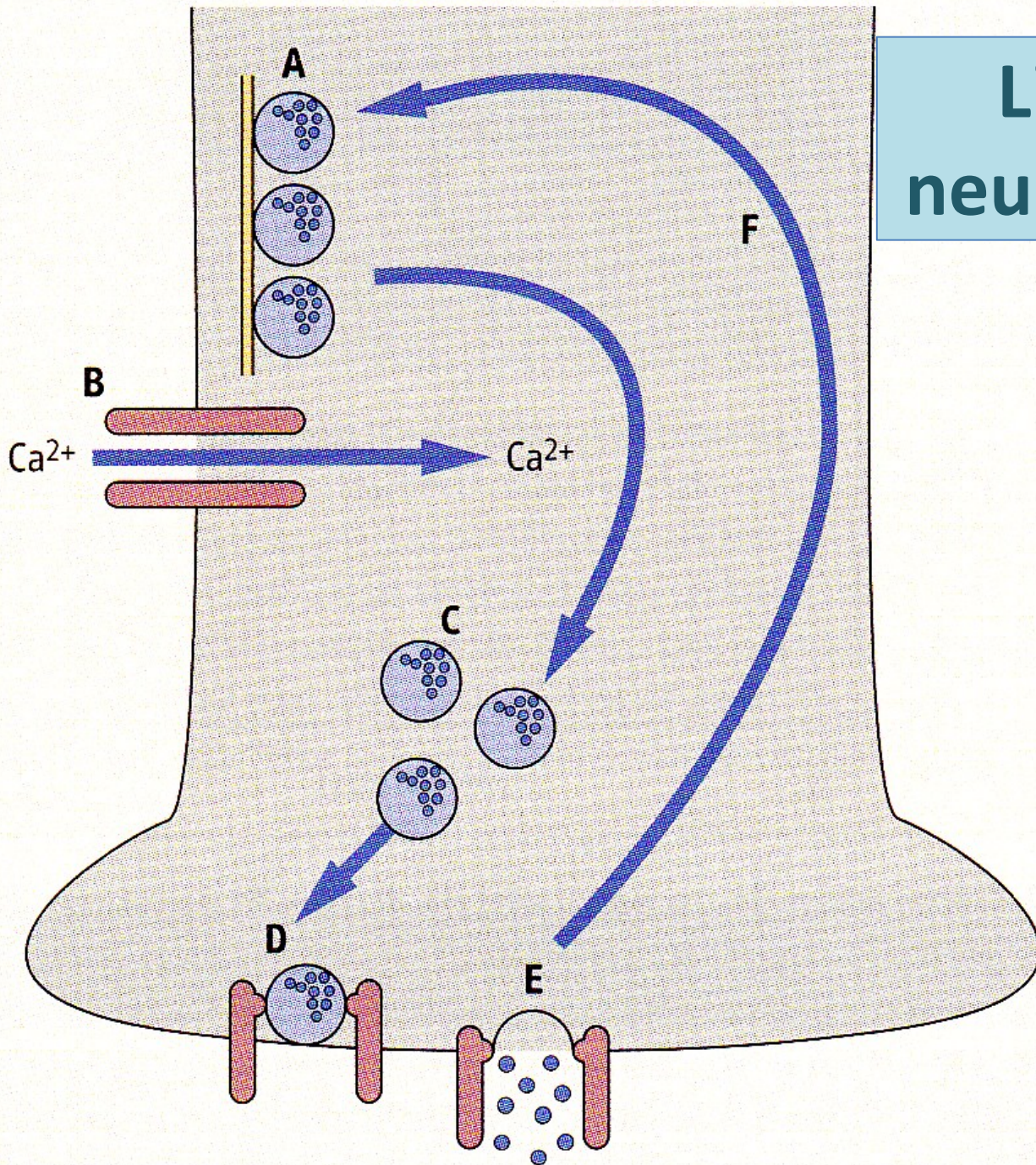
Sistema nervioso periférico (motor)



VÍAS AUTONÓMICAS



Liberación de neurotransmisores

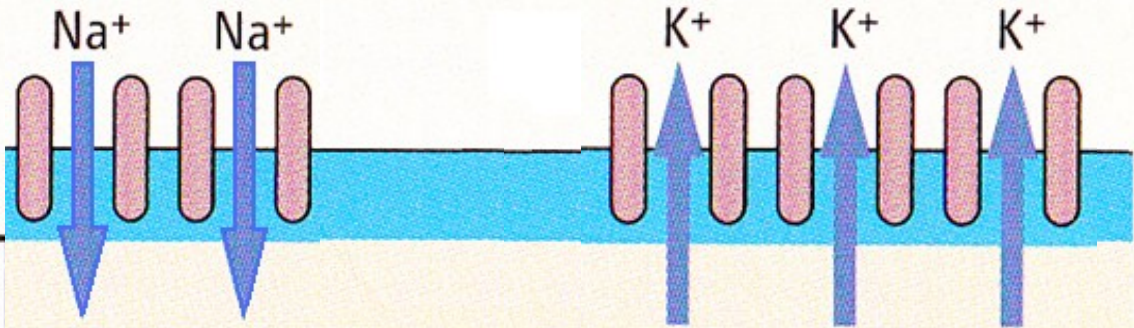
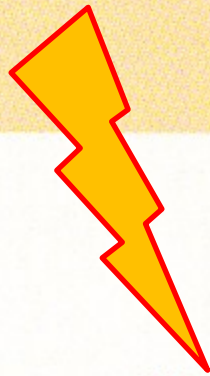


- **A:** En reposo
- **B:** Potencial de acción → abre canales de calcio
- **C:** Migración
- **D:** Anclaje
- **E:** Liberación
- **F:** Reciclado de vesículas.

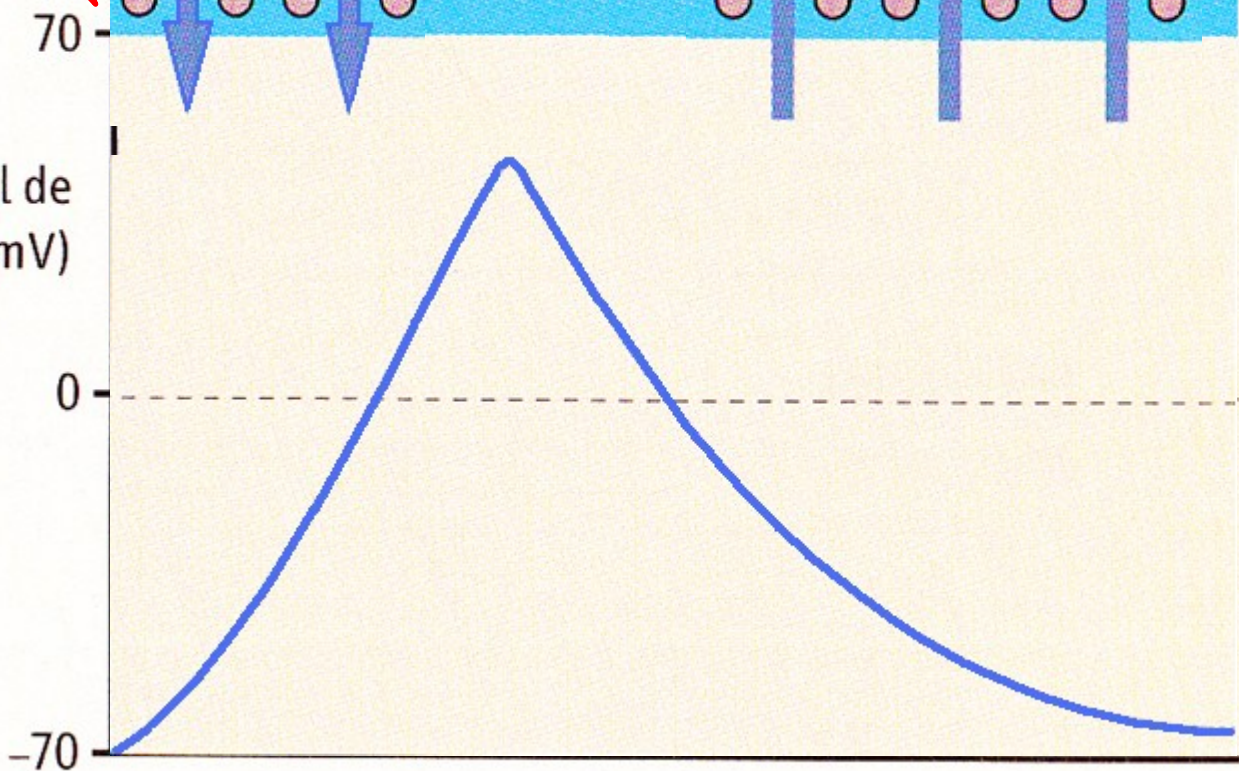
Neurotransmisión

- La actividad de la **Na-K-ATPasa** mantiene los gradientes transmembrana de mayor K intracelular y mayor Na extracelular.
- El cambio de voltaje despolarizante produce entrada de Na invirtiendo el voltaje (**potencial de acción**), que se transmite.
- Los canales lentos de K restablecen el potencial de reposo.

Generación del potencial de acción



Potencial de membrana (mV)



Tiempo (ms)

Neurotransmisión

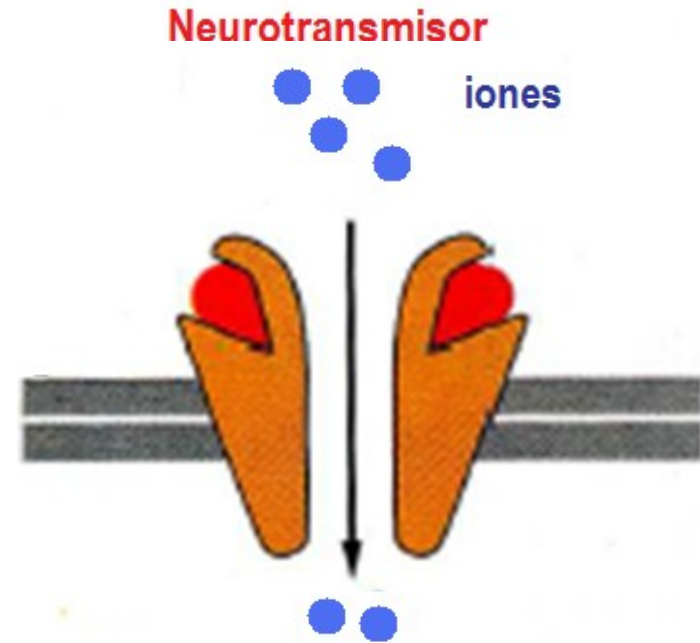
- Los **neurotransmisores excitadores** favorecen la despolarización y la transmisión nerviosa.
- Los **neurotransmisores inhibidores** favorecen la hiperpolarización e interrumpen la conducción de impulsos.
- Al final del axón se abren **canales de Ca^{++}** que propicia movilización de vesículas, exocitosis y liberación de neurotransmisor.

Neurotransmisión

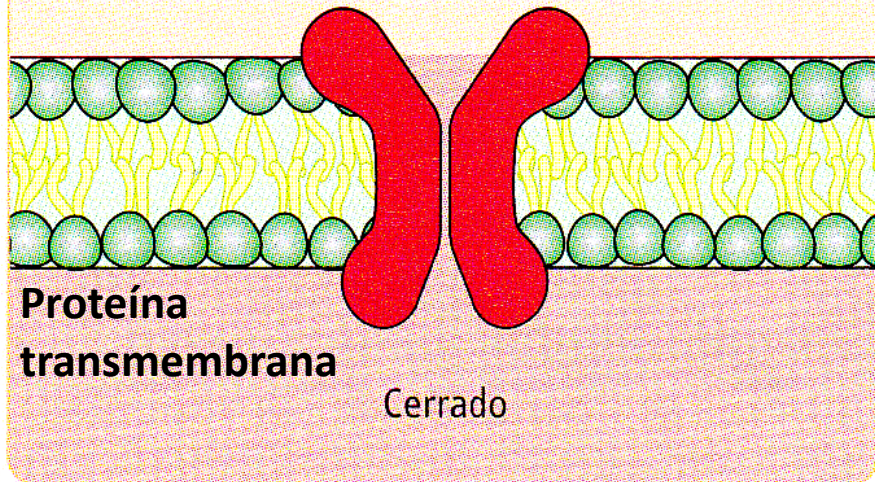
- Para completar la conducción es necesario liberar al **neurotransmisor** y unirlo a un **RECEPTOR ESPECÍFICO**.
- **Los receptores ionotrópicos controlan directamente la abertura de un canal de iones.**
- **Los receptores metabotrópicos necesitan de “segundo mensajero” para la abertura de canales de iones.**

Receptores ionotrópicos (canales iónicos)

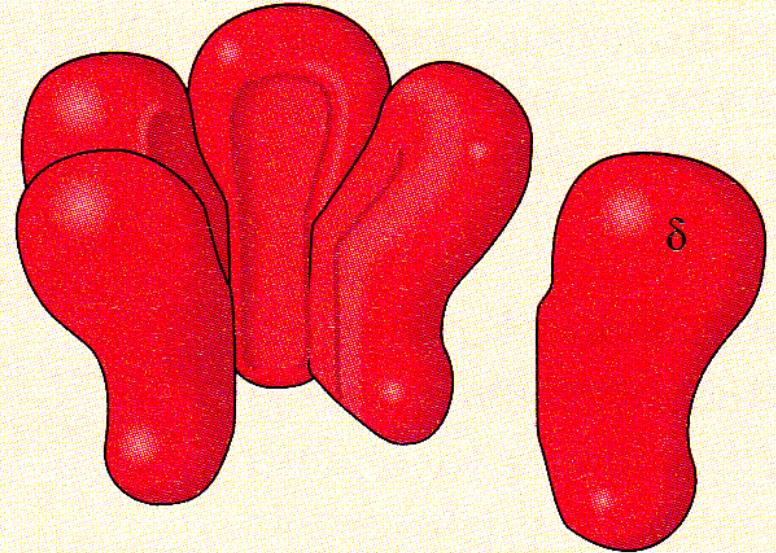
- Su estimulación activa un **canal** en el receptor y la entrada de iones **cloruro** y **potasio** a la célula.
- Las **cargas** positiva o negativa que ingresan excitan o inhiben la neurona.
- Los **ligandos** de estos receptores comprenden neurotransmisores **excitadores**, como **glutamato** y, en menor grado, **aspartato**.



A Receptor nicotínico de Acetilcolina

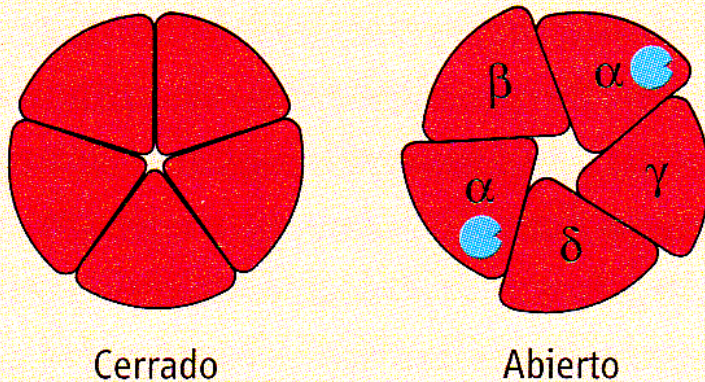


B

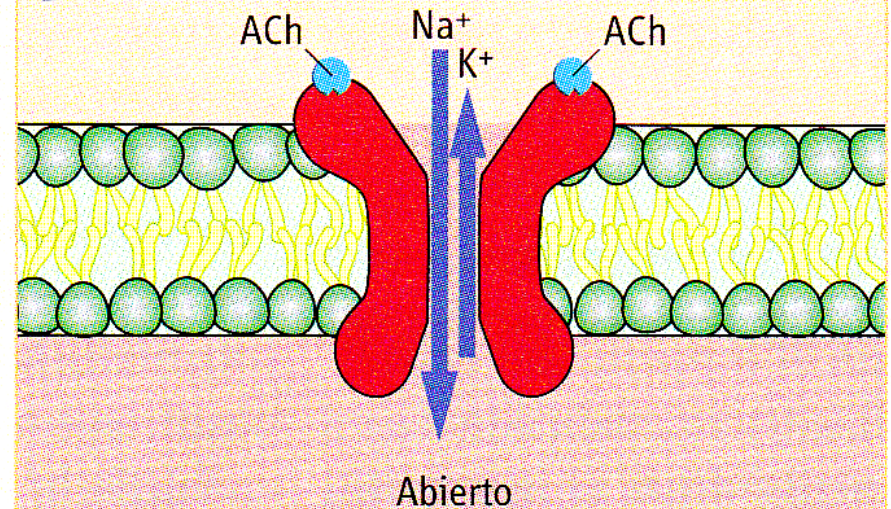


Las subunidades rodean un poro que permite el paso de iones al ser activadas.

C



D



Receptores ionotrópicos (canales iónicos)

- La unión de estos ligandos al receptor produce un potencial postsináptico excitador (PPSE).
- Alternativamente, la unión de ligandos inhibidores de los neurotransmisores, como **GABA** y **glicina**, produce un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI).

Receptores metabotrópicos (acoplados a Proteínas-G)

- Los receptores unidos a la proteína G están asociados indirectamente con los canales iónicos por medio de un sistema de **segundo mensajero** que implica proteínas G y la adenilatociclasa.
- Estos receptores no son precisamente excitadores ni inhibidores, y modulan las acciones de los neurotransmisores excitadores e inhibidores clásicos, como el glutamato y la glicina.

Neurona
presináptica

Inhibición de
adenil-ciclasa

receptor α -2
adrenérgico

Receptor β -1

Neurona postsináptica

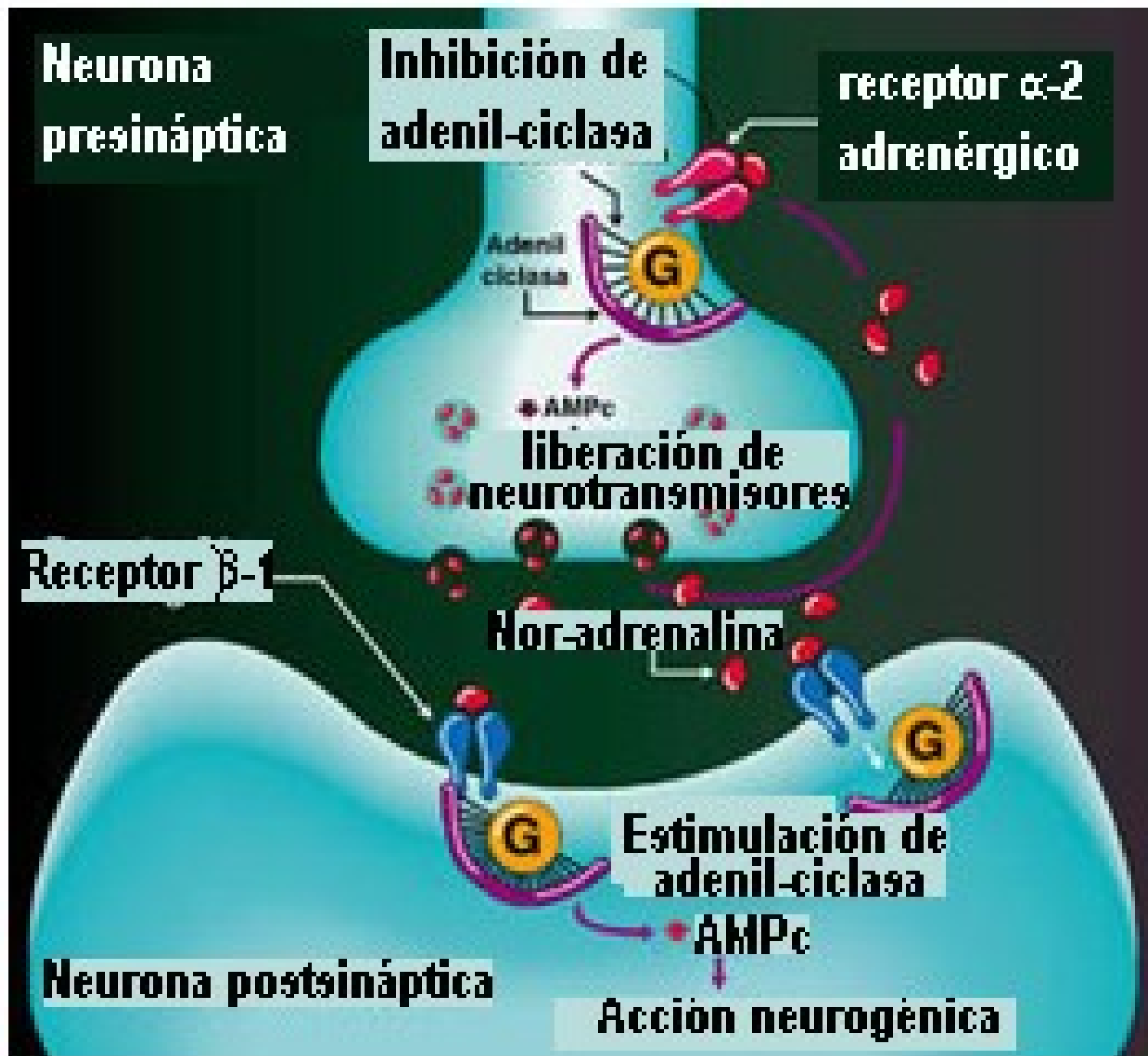
liberación de
neurotransmisores

Nor-adrenalina

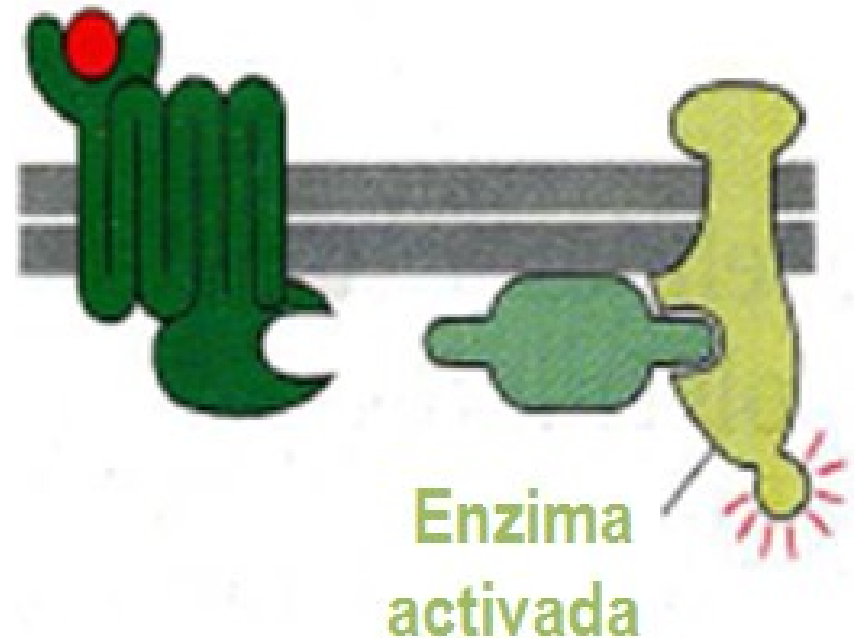
Estimulación de
adenil-ciclasa

AMPC

Acción neurogénica



Receptores asociados a proteína G (acetilcolina muscarínica, α / β adrenérgicos, dopamina, serotonina) y receptores opioides, que pueden activar o inhibir a la adenililciclasa o activar a la fosfolipasa C.



Receptores metabotrópicos (acoplados a Proteínas-G)

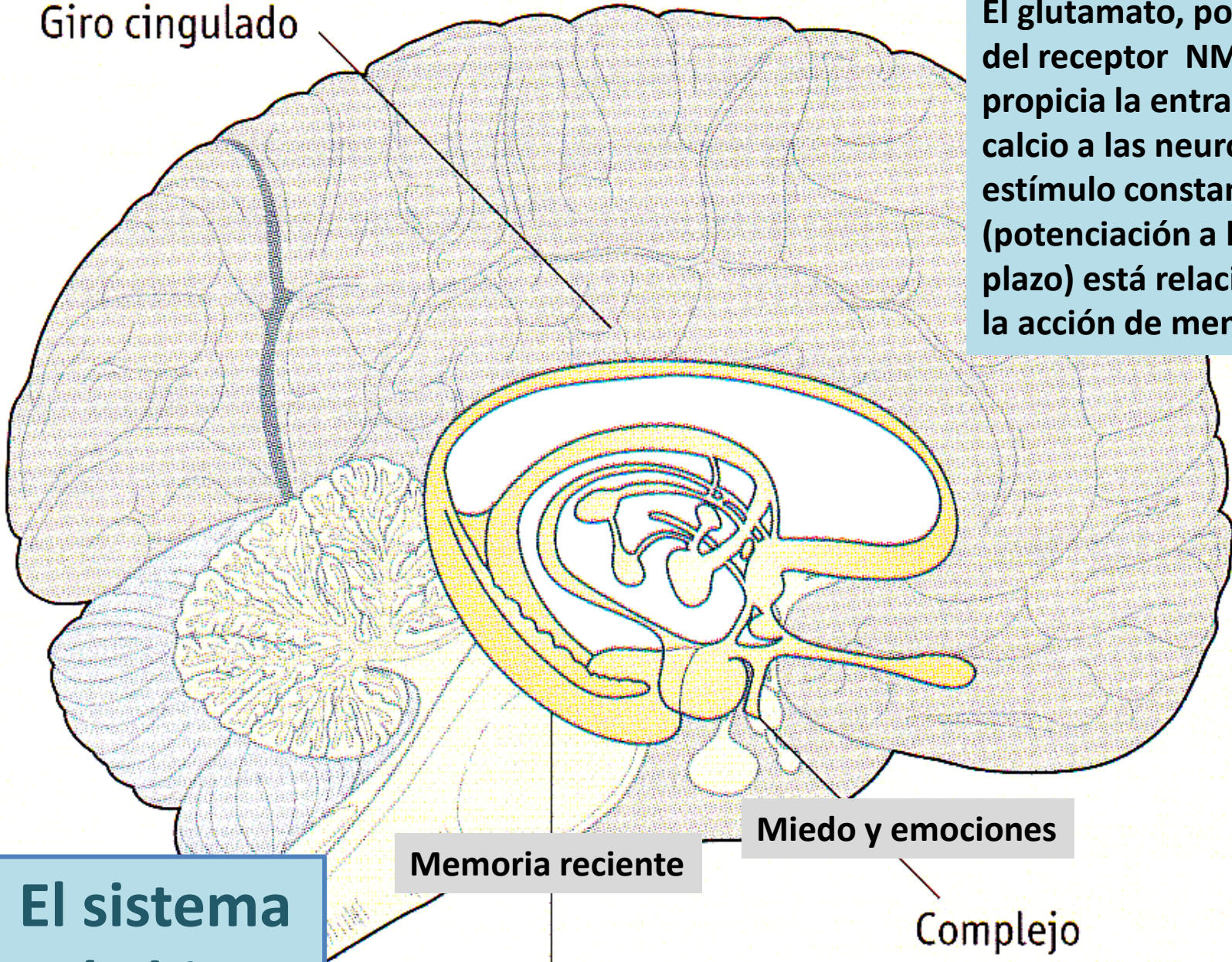
- Estos receptores tienden a tener un efecto **inhibidor** si se unen a la **proteína Gi** de la membrana celular, y un efecto más **excitador** si se unen a la **proteína Gs**.
- por ejemplo, GABA-B, glutamato, dopamina (D1 y D2), 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, receptores 5-HT2C.

Regulación de la neurotransmisión

- **Difusión**
- **Destrucción enzimática (colinesterasa)**
- **Recaptación presináptica**
- **Inhibiendo difusión, lisis y recaptación se prolonga la neurotransmisión.**
- **Regulación sobre velocidad de síntesis, liberación en la sinapsis, bloqueando recaptación o degradación.**

Giro cingulado

El glutamato, por medio del receptor NMDA, propicia la entrada de calcio a las neuronas y el estímulo constante (potenciación a largo plazo) está relacionado a la acción de memorizar.



Memoria reciente

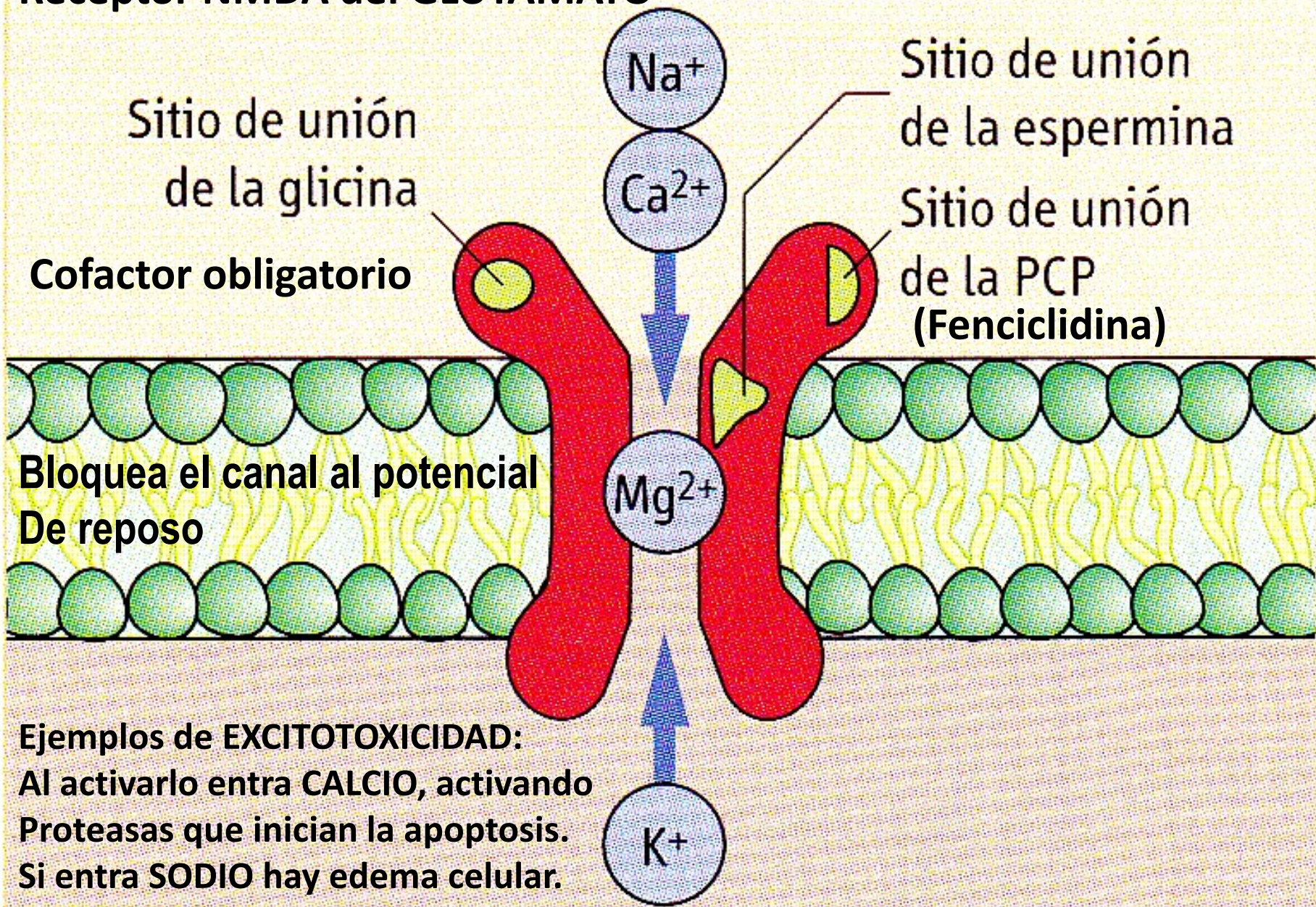
Miedo y emociones

Hipocampo

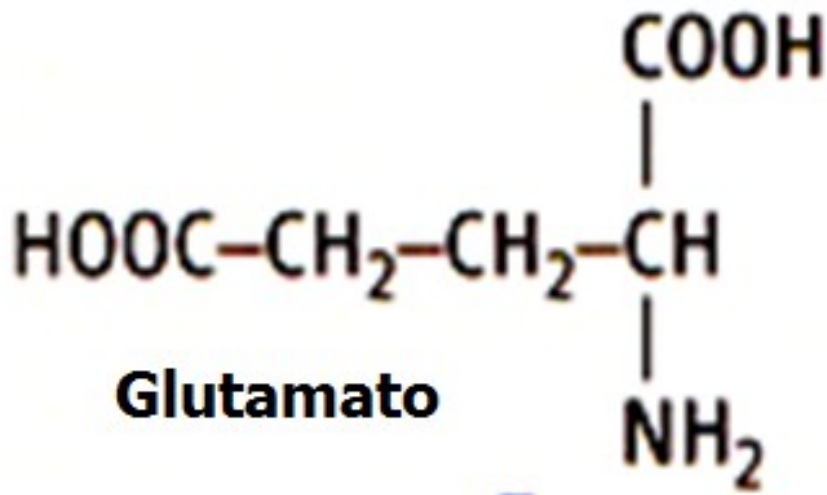
Complejo amigdalóide

**El sistema
Límbico**

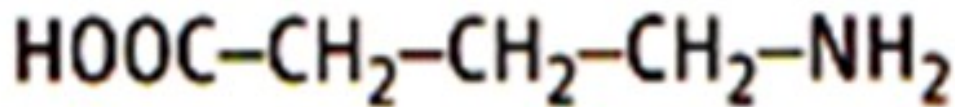
Receptor NMDA del GLUTAMATO



Ejemplos de EXCITOTOXICIDAD:
Al activarlo entra CALCIO, activando Proteasas que inician la apoptosis.
Si entra SODIO hay edema celular.



**Glutamato
descarboxilasa**



GABA

EL G A B A

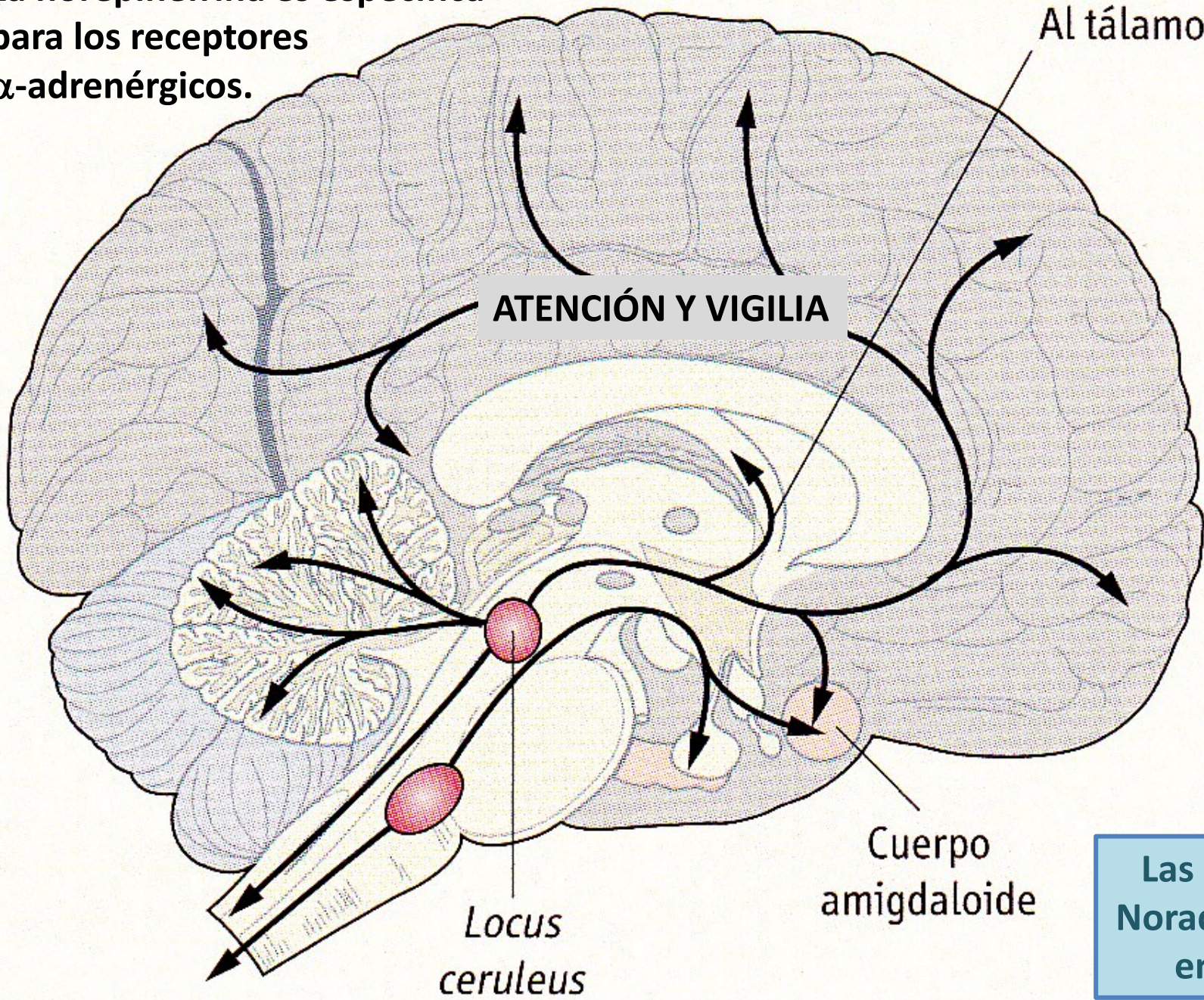
Ácido γ -aminobutírico.

Es el N-T inhibidor más potente del cerebro.

El receptor GABA-A es ionotrópico, afectado por las benzodiazepinas.

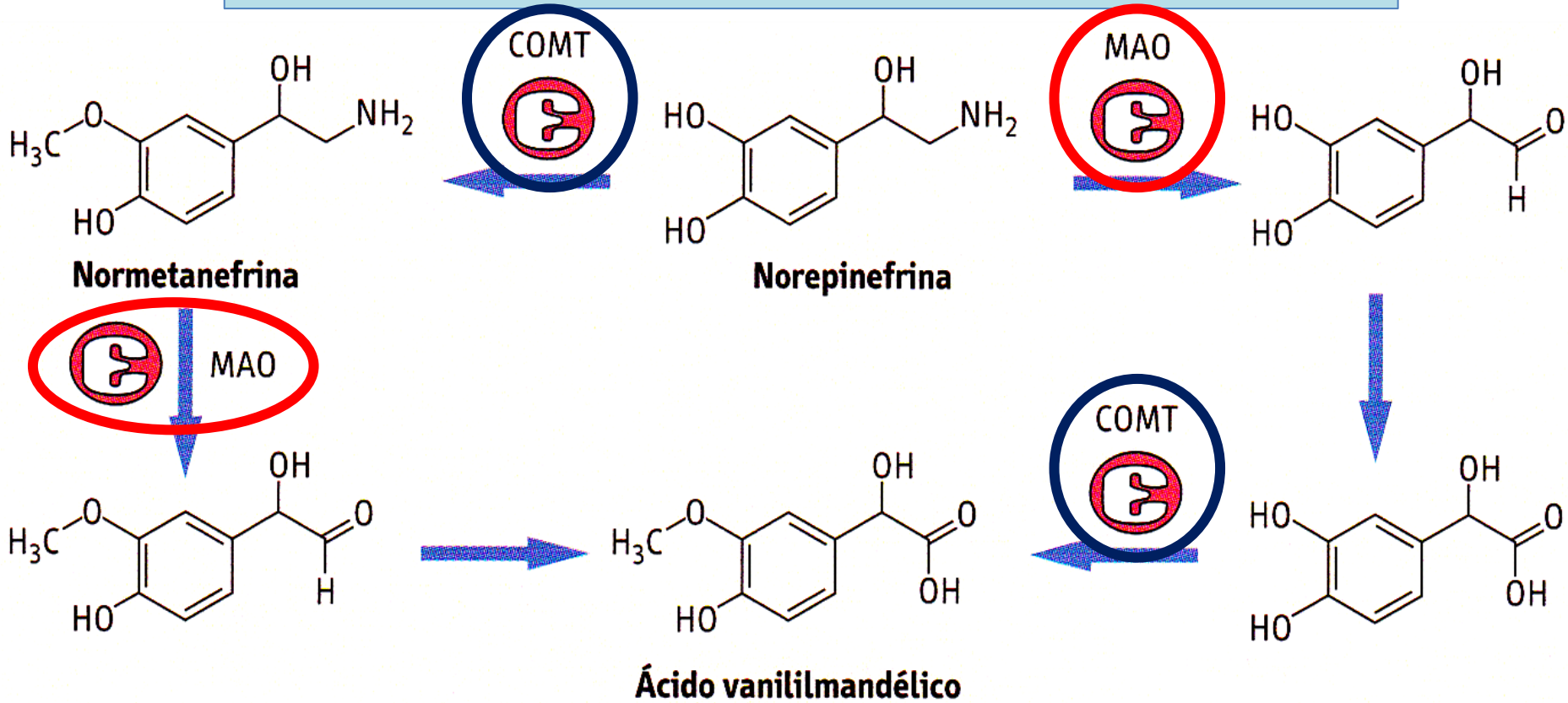
El receptor GABA-B es metabotrópico.

La norepinefrina es específica para los receptores α -adrenérgicos.



Las Neuronas Noradrenérgicas en el SNC

Catabolismo de las catecolaminas



Se degradan por **OXIDACIÓN DEL GRUPO AMINO** por la enzima **MONOAMINA OXIDASA (MAO)**. Y por **METILACIÓN** por la **CATECOLAMINA-O-METIL TRANSFERASA (COMT)**.

Lás vías de degradación de apinedrina, dopamina y 5-hidroxi-triptamina, SON ANÁLOGAS.

Sistema nigroestriado

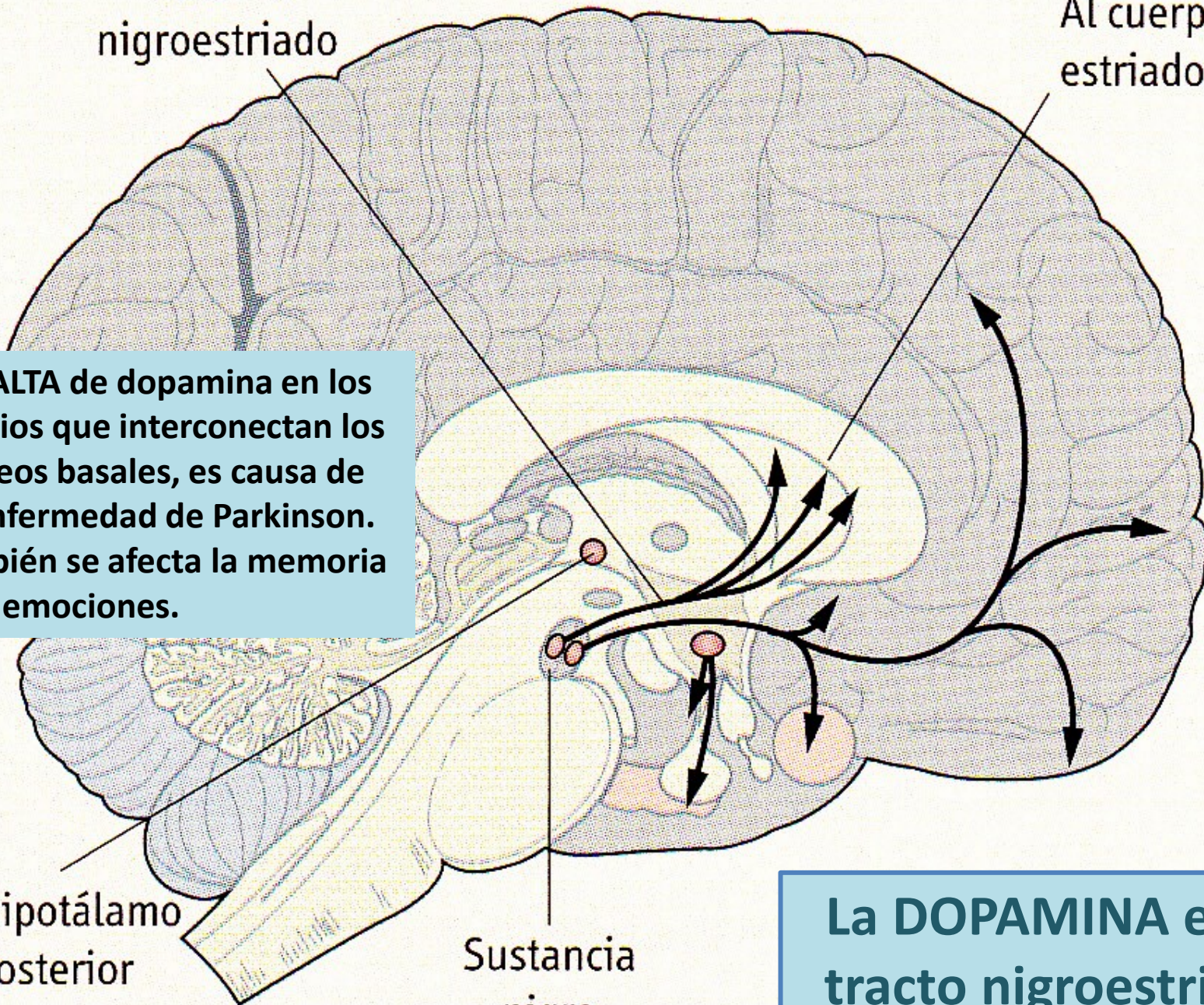
Al cuerpo estriado

LA FALTA de dopamina en los Nervios que interconectan los Núcleos basales, es causa de La enfermedad de Parkinson. También se afecta la memoria y las emociones.

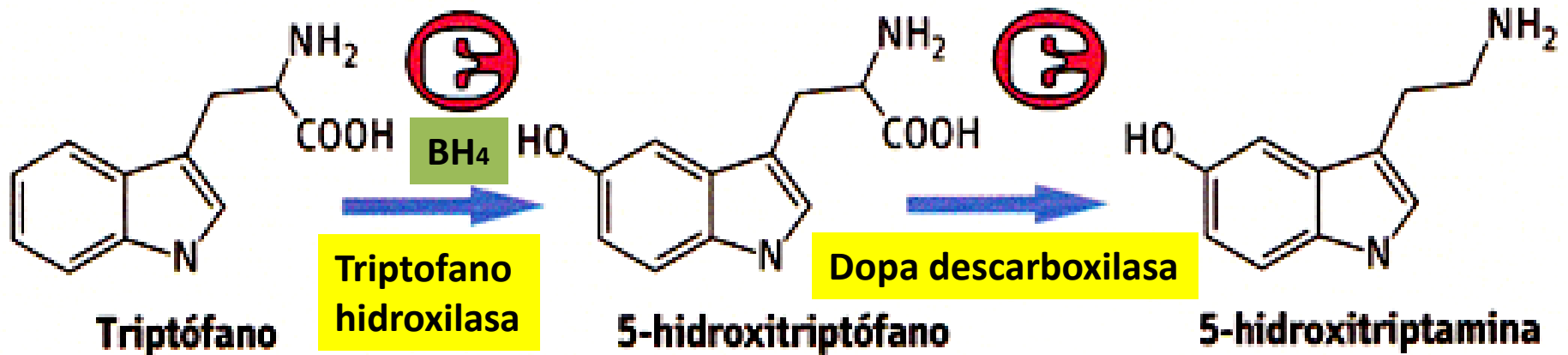
Hipotálamo posterior

Sustancia nigra

La DOPAMINA en el tracto nigroestriado



Serotonina (5-hidroxitriptamina)

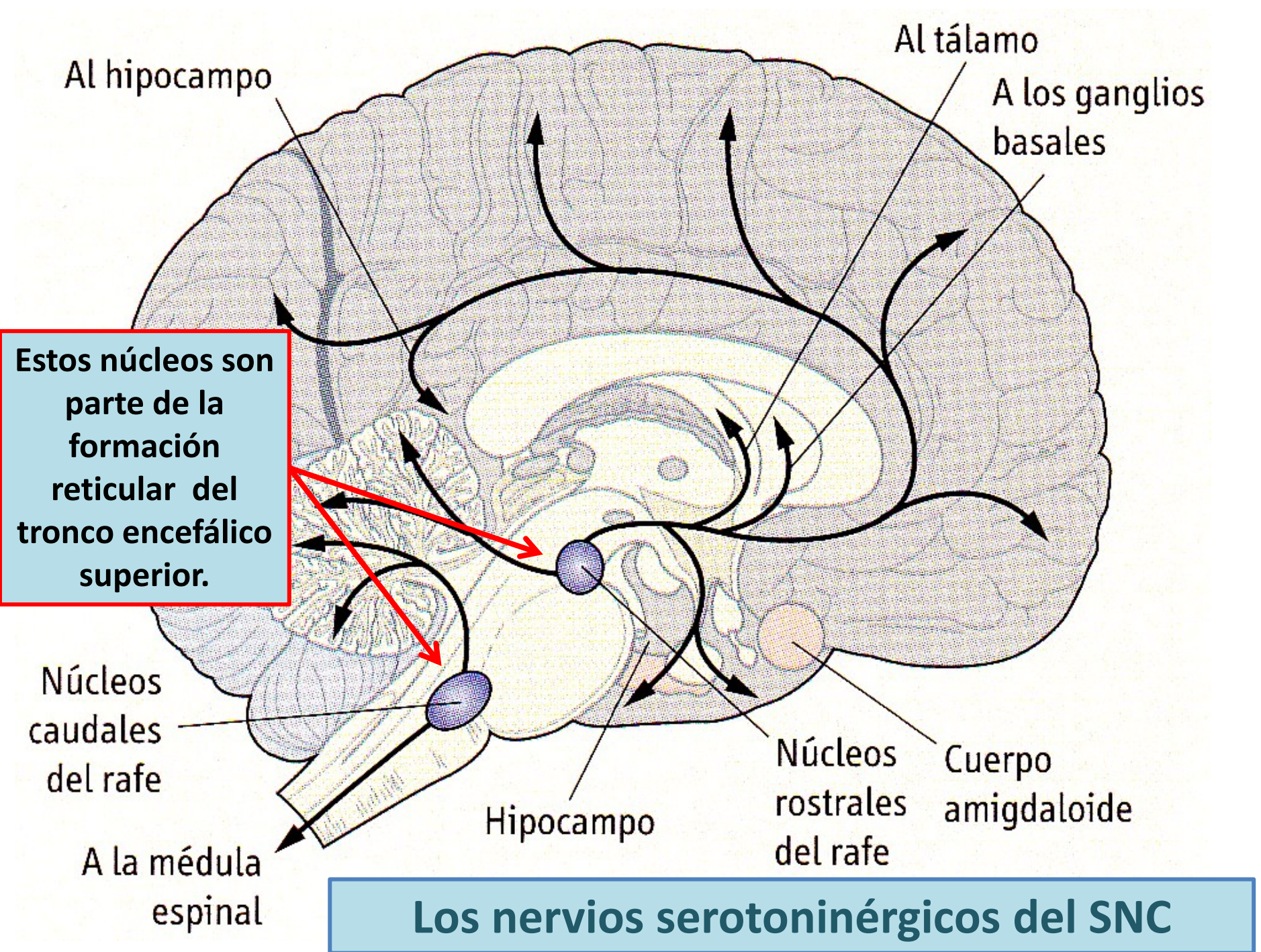


- Las neuronas serotoninérgicas se proyectan hacia el cortex y la médula.
- Su escasez se asocia a depresión.
- Vasoconstrictor. Aumenta motilidad intestinal. Metabolito 5-HIAA

SEROTONINA

Además de controlar el **estado anímico**, la serotonina se ha asociado con una amplia variedad de funciones, incluidas la regulación del **sueño**, la percepción del **dolor**, la **temperatura** corporal, la **tensión arterial** y la actividad hormonal.

Fuera del cerebro, la serotonina ejerce un número importante de efectos que comprenden especialmente los **sistemas gastrointestinal y cardiovascular**.



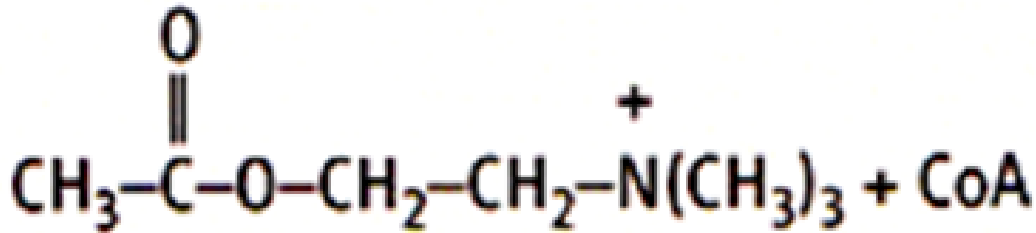
ACETILCOLINA ACh



Colina



Colina
acetil-transferasa



ACh

- NT del SNA parasimpático y ganglios simpáticos.
- Puede producir broncoespasmo, bradicardia, espasmo intestinal.
- Mejor aprendizaje y memoria.
- Degradada por acetilcolinesterasa.

Acetilcolina

Receptores nicotínicos

- Son ionotrópicos
- En los ganglios y unión neuromuscular
- Se abren un poco para dejar pasar Na y K
- La atropina inhibe su acción.
- Su disfunción se asocia a la miastenia gravis, tratable con piridostigmina.

Receptores muscarínicos

- Son metabotrópicos.
- Receptores de la musculatura lisa y glándulas dependientes del Sistema nervioso parasimpático
- La atropina inhibe su acción.

Gas ÓXIDO NÍTRICO

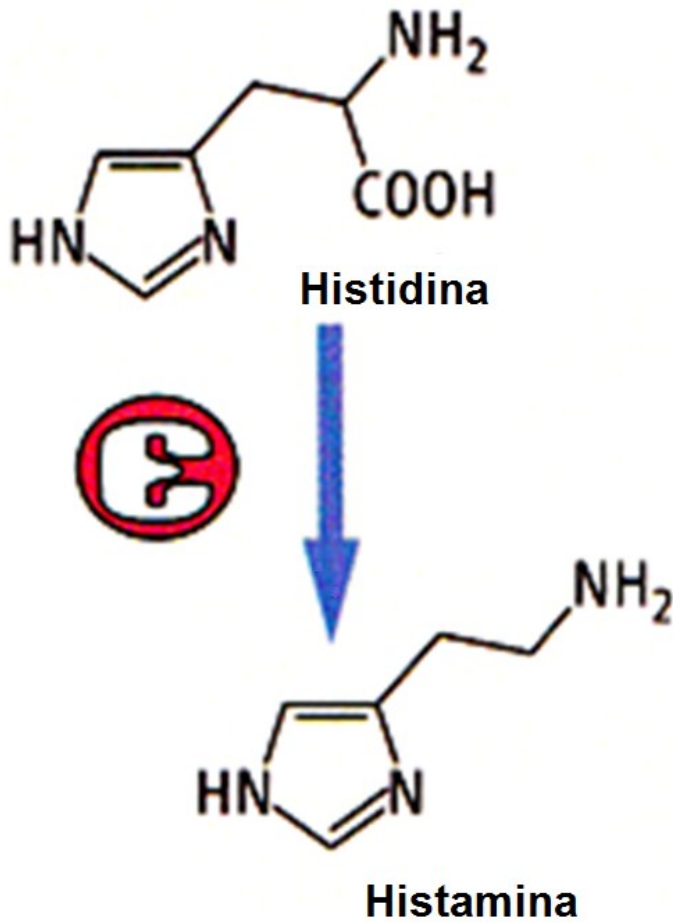
SÍNTESIS

- Se produce a partir de la **ARGININA** por las enzimas **OXIDO NÍTRICO SINTASAS** dependientes de **TETRAHIDROBIOPTERINA**.
- Es gas, no se almacena en vesículas.
- Se enlaza al Hemo de la *guanilato-ciclasa* estimulando formación de **GMP'c**.

FUNCIONES

- Relajación de la musculatura lisa intestinal y vascular.
- Regulación de la producción de energía mitocondrial.
- Formación de la memoria.
- En exceso se asocia a E. Parkinson y Alzheimer por daño en “cadena respiratoria neuronal”

Histamina



- Presente en hipotálamo
- Participa en la liberación de hormonas hipofisarias, en el estado de vigilia y en la ingestión de alimentos.
- **Receptores H1 en mastocitos.**
- **Receptores H2 en el estómago.**

Neuropéptidos y otras moléculas

Péptidos

- Influyen más de 50 péptidos
- Son metabotrópicos, asociados a proteínas G.
- El péptido intestinal vasoactivo (VIP): inhibe la contracción del músculo liso, provoca vasodilatación glandular.
- Aumenta el efecto de la acetilcolina.

Familias Multigénicas

- Péptidos opioides: (relacionados con los efectos analgésicos)
 - Pro-opiomelanocortina
 - Pro-encefalina A
 - prodinorfina
- La Sustancia P (familia de las taquicininas). Presente en nervios sensoriales, vinculada al dolor.

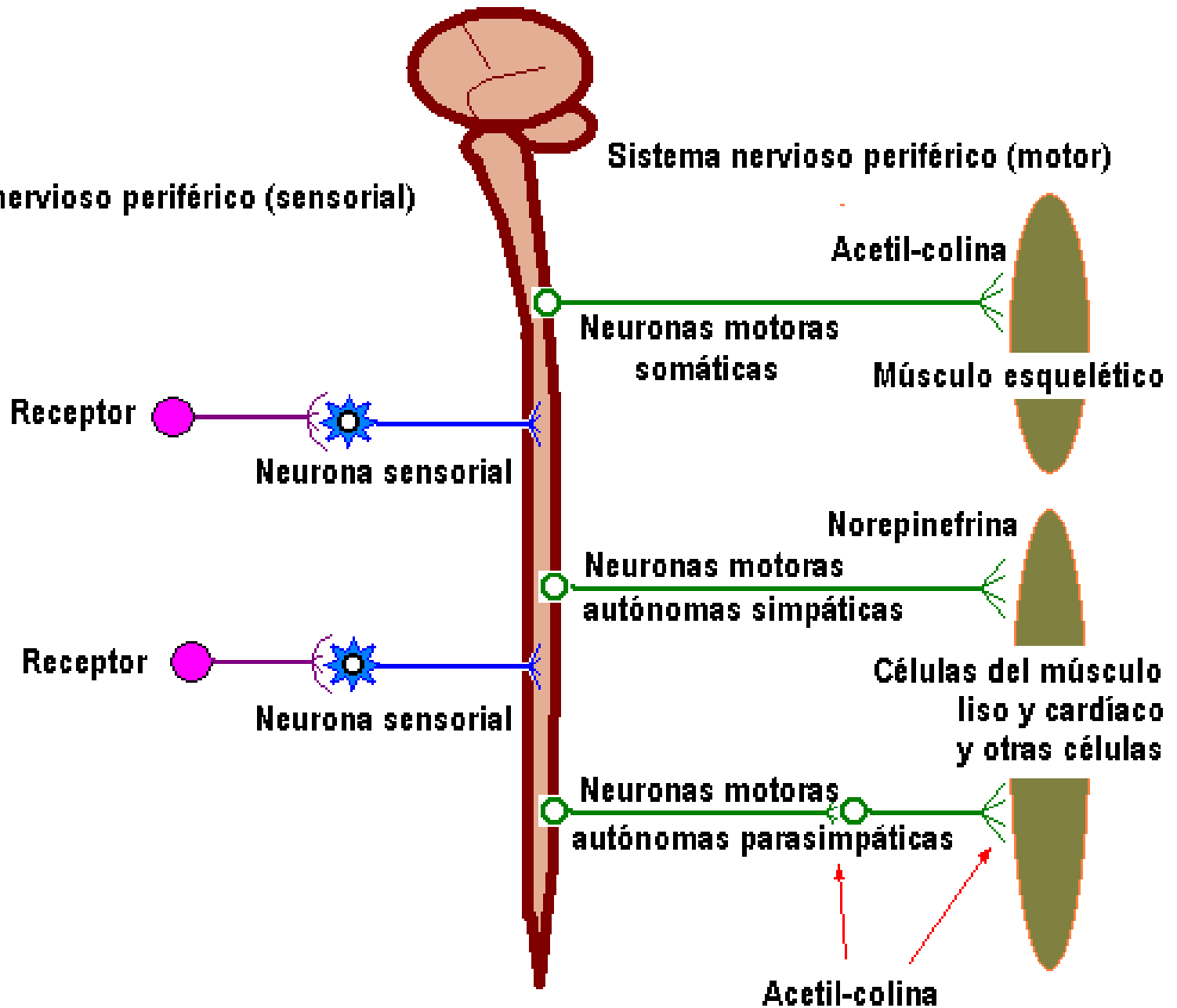
Pequeños neurotransmisores moleculares

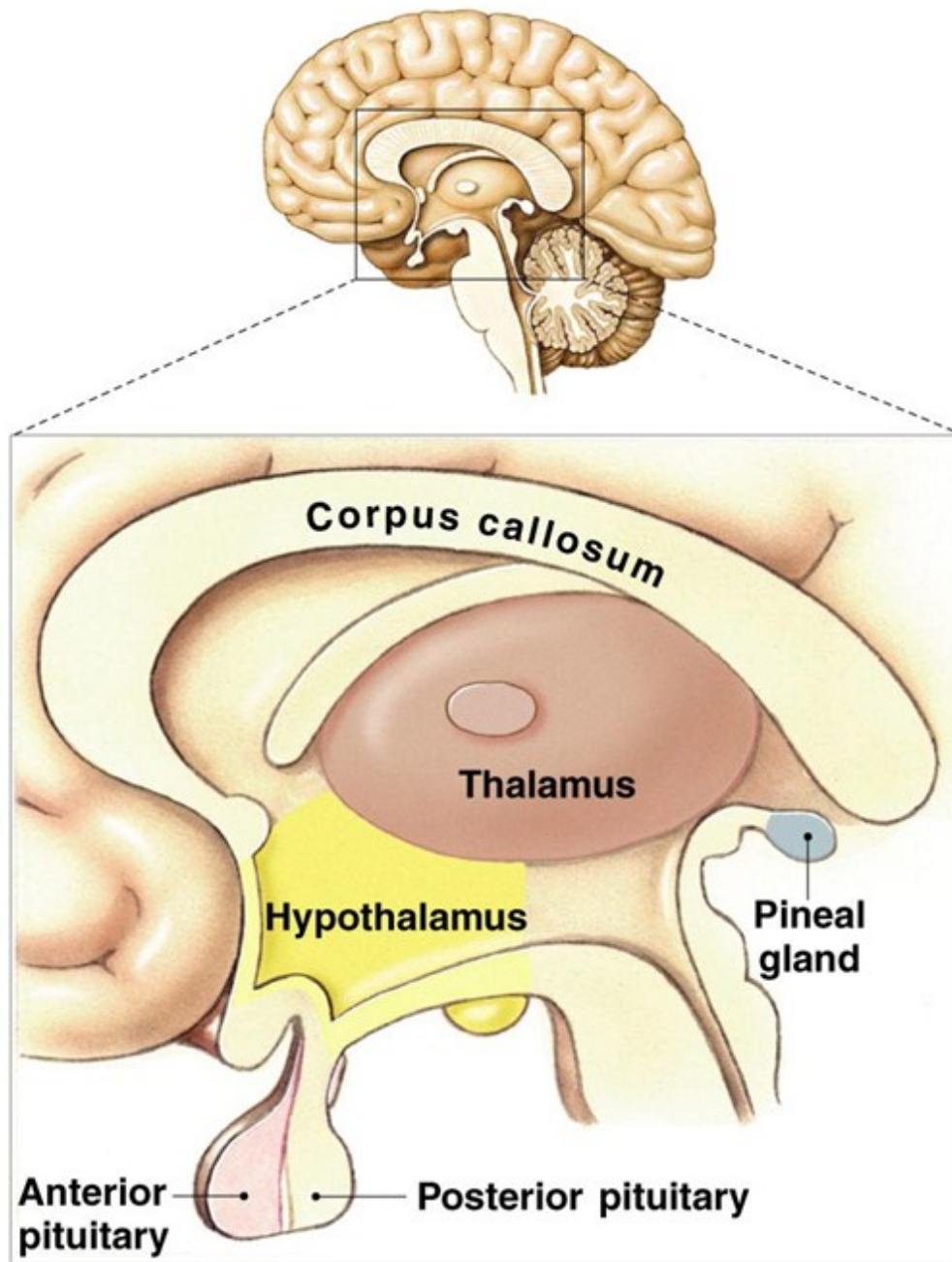
Clase	Neurotransmisor	Efecto postsináptico
	Acetilcolina	Excitador
<i>Aminoácidos</i>	GABA	Inhibidor
	Glicina	Inhibidor
	Glutamato	Excitador
	Aspartato	Excitador
<i>Aminas biogénicas</i>	Dopamina	Excitador
	Noradrenalina	Excitador
	Serotonina	Excitador
	Histamina	Excitador

Sistema nervioso central

Sistema nervioso periférico (sensorial)

Sistema nervioso periférico (motor)







Gracias



