



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**



FACULTAD DE MEDICINA
Licenciatura en Biomedicina

INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA
Laboratorio de Neurobiología

Glutamato: un neurotransmisor multifacético

Tesis que para obtener el grado de:
Licenciada en Biomedicina

Presenta:

Blanca Fernanda Martínez Méndez

Directora de Tesis:

Dra. Amira del Rayo Flores Urbina

Puebla, Diciembre 2022

Agradecimientos

Agradezco a mi familia por haber estado a mi lado en todo momento, por toda la ayuda que me brindaron, por darme todo a manos llenas sin escatimar para que yo lograra mis metas.

Agradezco a mi mamá por todas las palabras de aliento que me dio cuando sentí que ya no podía, le agradezco por permanecer a mi lado y estar pendiente siempre, compartiendo las preocupaciones y las alegrías, por enseñarme que la determinación es clave en cada paso de la vida.

Agradezco a mi papá por apoyarme en silencio en todas las decisiones que tomo, le agradezco por su preocupación, por siempre tener las palabras correctas para ayudarme a encontrar en camino, por enseñarme que la vida no es fácil, pero que nunca hay que detenerse.

Agradezco a mi hermano ya que siempre que es necesario me escucha y me ayuda a encontrar una solución, por ser alguien a quien deseo mostrarle uno de los tantos posibles caminos que hay en la vida, por enseñarme que la tranquilidad se disfruta a más no poder.

Agradezco a mi amiga Araceli, ya que si no fuera por ella y su perspicaz forma de convencimiento nunca me habría decidido a recapacitar en mi decisión, le agradezco que me haya acompañado en este viaje aventurado.

También agradezco a la doctora Amira, mi directora de tesis, quien me dio una oportunidad más para no arrepentirme en el futuro, quien me guió y ayudó, por el optimismo y la confianza que me dio.

Índice

I.	Resumen	1
II.	Introducción	2
III.	Justificación	2
IV.	Desarrollo	
	1. Antecedentes y funciones generales del glutamato	4
	2. Neurotransmisores excitatorios	
	i. Funciones	14
	3. Glutamato como neurotransmisor	
	i. Características	19
	ii. Neurodesarrollo	22
	iii. Receptores	26
	1. Receptores ionotrópicos	28
	2. Receptores metabotrópicos	35
	iv. Transportadores	41
	v. Actividad anormal del glutamato	43
	vi. Uso de fármacos	46
V.	Conclusión	52
VI.	Perspectivas	53
VII.	Bibliografía	54
VIII.	Anexos	59

Resumen

El glutamato está clasificado como un aminoácido no esencial, además existen diferentes compuestos de los cuales puede ser obtenido. Se calcula que una persona adulta ingiere diariamente en la dieta aproximadamente 28 g de glutamato, mientras que todas las células del organismo pueden producir de forma endógena un valor cercano a 50 g por día. El glutamato está presente en diversas zonas del organismo, por eso mismo se puede considerar un biomarcador, solo que en donde juega un papel totalmente importante es en sistema nervioso central, en donde se reconoce como el principal neurotransmisor excitador, pero como es bien sabido no es el único neurotransmisor existente, ejemplo de ello son la acetilcolina que está implicada en el control de ciertas actividades motoras y en procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria, la histamina que es un actor principal en el control del sueño y la vigilia, y la norepinefrina que parece potenciar las respuestas neuronales a los estímulos visuales, auditivos o nociceptivos, todos ellos actúan de igual forma como neurotransmisores excitadores.

Los receptores de aminoácidos excitadores incluyen subtipos de receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores que se activan con el quisqualato pertenecen al grupo de los receptores metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos incluyen un canal iónico sensible al glutamato que se abre al activarse y permite la entrada de Na^+ y K^+ y/o Ca^{2+} , que posteriormente eleva respuestas excitatorias rápidas. Los mGluR son una familia de receptores asociados con proteínas G y median mecanismos diversos activando diferentes cascadas de señalización, se conocen 8 tipos, organizados en tres grupos. Se ha propuesto que la alteración del sistema de glutamato o la desregulación de la homeostasis del glutamato es un factor común que contribuye a una amplia variedad de enfermedades neurológicas. Las funciones cruciales de glutamato en la neurotransmisión excitadora indican que la interrupción de la señalización normal a través de los Receptores de glutamato ionotrópicos (iGluR) está implicada en una amplia gama de trastornos y enfermedades neuropatológicas, como la epilepsia, el daño cerebral, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad

de Huntington y la esquizofrenia, lo que convierte a los iGluR en importantes dianas farmacológicas con fines terapéuticos.

Introducción

El glutamato posee diversas funciones en el organismo; participa en diversas vías metabólicas: como precursor para la formación de otros compuestos, y forma parte de la mayoría de las proteínas. Sin embargo, en el sistema nervioso central, además de estas funciones, su principal papel es facilitar y agilizar la comunicación entre diversas células nerviosas (neuronas) a través de contactos conocidos como sinapsis (Beas, 2005). Aunque existen diferentes clases de neuronas, las más abundantes en el sistema nervioso central son las neuronas glutamatérgicas y las GABAérgicas (Albarracín et al., 2016). Como neurotransmisor, el glutamato participa en los aspectos funcionales más importantes del cerebro como son los procesos cognitivos del aprendizaje y la consolidación de la memoria, también se le ha relacionado con mecanismos involucrados con la plasticidad sináptica, especialmente, a través de la interacción de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Albarracín et al., 2016). Existen diferentes condiciones patológicas que provocan un aumento en la concentración de glutamato hasta niveles tóxicos en el espacio interneuronal, y que logran sobreestimular a los receptores de glutamato: la isquemia, tanto focal como global, la hipoxia cerebral en neonatos, el accidente vascular cerebral y la epilepsia, entre otras condiciones a largo plazo. La muerte neuronal inducida por esta condición recibe el nombre de excitotoxicidad propuesto por Olney (1978) (Beas, 2005).

Justificación

Sabiendo que existe una anomalía que puede desarrollar condiciones patológicas tanto a corto como a largo plazo que atentan contra la calidad de vida del individuo es importante identificar los puntos clave que faciliten desarrollar vías más puntuales a investigar tratamientos efectivos que ayuden a regresar lo más próximo a un estado saludable o que detenga ese proceso de pérdida neuronal, pero para lograr ello es necesario conocer la información existente, por eso mismo esta investigación está orientada a recopilar información desde las características y las funciones más

básicas de glutamato hasta cómo se ha logrado avanzar en el estudio de tratamientos que pueden ser la clave para detener los daños por excitotoxicidad.

Desarrollo

Glutamato

Como bien se menciona en la literatura el glutamato es un aminoácido que puede ser “fabricado” de la glucosa por ejemplo, pero no solo eso, existen diferentes compuestos de los cuales puede ser obtenido. El glutamato está clasificado como un aminoácido no esencial, lo que significa que puede ser sintetizado en cantidades adecuadas, in vivo (Brosnan et al., 2013). El ácido L-glutámico es un aminoácido omnipresente en muchos alimentos, ya sea en forma libre o en péptidos y proteínas. Las proteínas animales pueden contener entre un 11 y un 22% en peso de ácido glutámico y las proteínas vegetales hasta un 40% de glutamato en peso. Está presente en forma libre en altas concentraciones en algunos alimentos como los tomates y una variedad de frutas (Tapiero et al., 2002). No se puede dejar de mencionar que el alimento más natural posible para los seres humanos, aquel al que todos estamos expuestos luego de nacer, como es la leche materna, es rica en glutamato. Esto sugiere que tales aminoácidos son importantes en el desarrollo del lactante luego del nacimiento, debido a que se pueden utilizar como fuente de energía para las células epiteliales del intestino y para las células inmunológicas responsables de la defensa frente a las infecciones (Albarracín et al., 2016).

La glutamina y el glutamato, junto con la prolina, la histidina, la arginina y la ornitina, comprenden el 25% de la ingesta de aminoácidos de la dieta y constituyen la "familia del

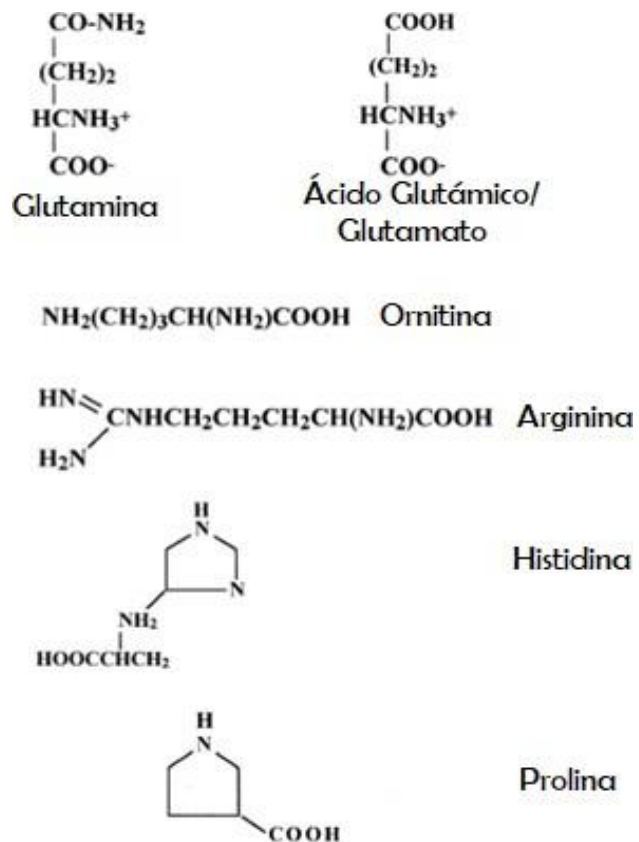


Fig. 1 Familia de aminoácidos del glutamato.

glutamato", que se elimina mediante su conversión en glutamato (Fig. 1)(Tapiero et al., 2002). El glutamato se metaboliza en el intestino por diferentes medios para generar energía. Curiosamente, este proceso parece ser saturable, ya que si el nivel de glutamato perfundido aumenta, aparece en la vena porta: después de una comida rica en proteínas, aparecen, por tanto, pequeñas cantidades de glutamato en la sangre portal que son captadas por el hígado (Cynober,2018).

En el metabolismo del ácido glutámico intervienen un gran número de vías. Se transforma en alanina en las células de la mucosa intestinal y en glucosa y lactato en el hígado, por ejemplo (Tapiero et al., 2002). Aunque antes de conocer como puede ser metabolizado se entiende que a pesar de ser un aminoácido no esencial, este puede ser obtenido por el consumo de ciertos alimentos. La mayoría de los alimentos de origen vegetal y animal presentan importantes concentraciones de ácido glutámico y ácido aspártico que en su forma ionizada o libre se presenta como glutamato o aspartato (Albarracín et al., 2016).

Se calcula que una persona adulta ingiere diariamente en la dieta aproximadamente 28 g de glutamato, mientras que todas las células del organismo pueden producir de forma endógena un valor cercano a 50 g por día, por lo cual el glutamato es un aminoácido que se considera un nutriente no esencial. Sin embargo, su importancia radica en la incorporación de los esqueletos carbonados del L-glutamato para la síntesis de otras moléculas, el metabolismo del nitrógeno y en procesos oxidativos que favorecen la síntesis de ATP (Albarracín et al., 2016). El glutamato se forma principalmente a partir de la glutamina y el α -cetoglutarato (α -KG) en distintas vías metabólicas en condiciones normales (Schultz et al., 2020).

Se han encontrado receptores de glutamato tanto ionotrópicos como metabotrópicos en el estómago y está claro que el glutamato es el único aminoácido que puede estimular los nervios vágales gástricos aferentes. El glutamato, junto con el monofosfato de inosina, estimula la secreción de bicarbonato en el duodeno de la rata, un posible efecto protector para neutralizar el ácido gástrico producido durante la digestión de las proteínas gástricas (Brosnan et al., 2013). Los receptores de glutamato se clasifican en dos familias de receptores de glutamato: los iGluR y

los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR). Existen tres subfamilias de iGluR: los receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), a kainato y de NMDA. Los iGluR funcionan como un tetrámero de subunidades. Por otro lado, los mGluR son receptores acoplados a la proteína G que controlan los procesos celulares a través de la señalización de la proteína G. Los mGluR se clasifican en tres grupos: Grupos I, II y III (Fig.2) (Takahashi et al., 2019).

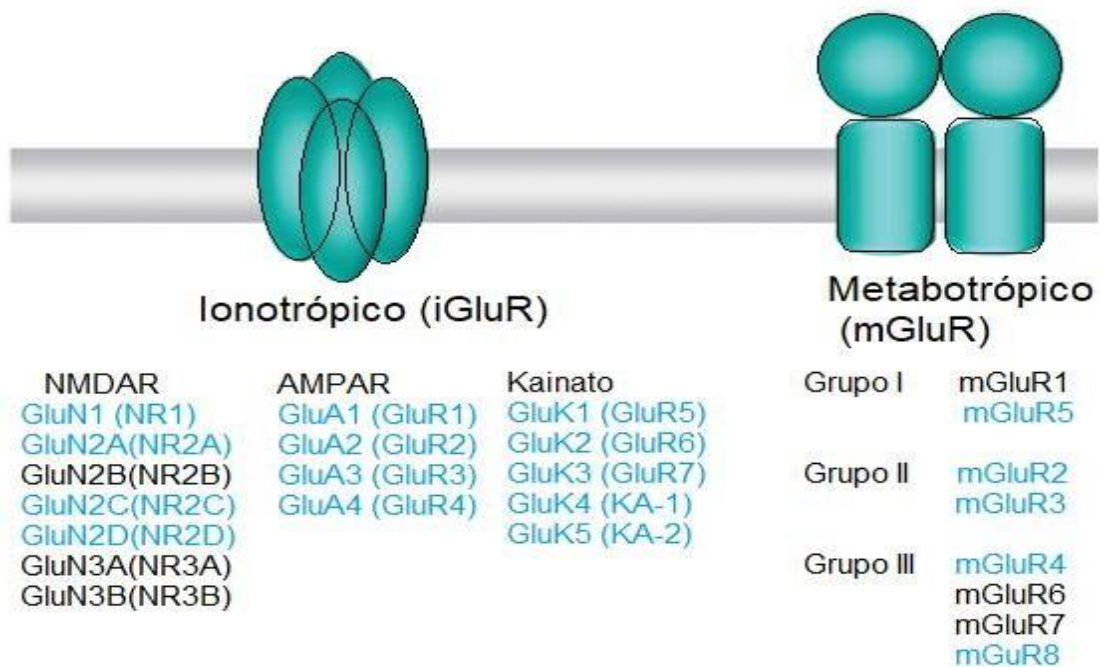


Fig. 2 Receptores de glutamato. Los receptores de glutamato ionotrópicos (iGluR) se ensamblan como complejos tetraméricos de subunidades. Hay tres grupos principales de iGluR: N-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y kainato. Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) existen como homo o heterodímeros (Takahashi et al., 2019).

El intestino es el sitio principal del metabolismo del glutamato ingerido. Tras la transaminación, la fracción de carbono del glutamato se oxida totalmente o se incorpora para formar otros aminoácidos, principalmente la alanina, pero también está el aspartato, la prolina y aminoácidos no proteicos como ornitina y citrulina (Albarracín et al., 2016; Cynober,2018). Como se ha mencionado, el glutamato es metabolizado en gran parte (hasta 95%) en el tracto gastrointestinal, donde ejerce un importante papel funcional en el intestino como generador de ATP y es un

precursor para la biosíntesis de glutatión, arginina y prolina. El glutamato remanente es liberado entonces a la circulación portal para que una vez ingresado al hígado sea metabolizado de diversas maneras. El glutamato puede ser metabolizado a α -cetogluturato por acción de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), para posteriormente transformarse en malato, metabolito intermediario de la gluconeogénesis. Además, los esqueletos carbonados del glutamato también pueden ser oxidados por la vía CAT para generar energía en forma de ATP y el nitrógeno remanente se utiliza en el ciclo de la urea (Albarracín et al., 2016).

En la mitocondria, el glutamato se forma mediante la aminación reductora del intermediario α -KG del ciclo de Krebs por la glutamato deshidrogenasa (GDH1 y 2). En el citosol, el glutamato se forma por una reacción catalizada por la aspartato aminotransferasa 1 (AST1) entre el aspartato y el α -KG para producir oxalacetato como parte de la ruta malato-aspartato (MA). El glutamato también se forma a partir de la glutamina por la glutaminasa (GLS) en algunos tejidos como el riñón, el hígado y el cerebro (Takahashi et al., 2019). El glutamato se convierte en α -cetogluturato a través de la desaminación por GLDH o por transmisión de una de las transaminasas. El α -cetogluturato se metaboliza a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Esto es importante ya que el exceso de glutamina o α -cetogluturato puede contribuir a la excitotoxicidad o al exceso de ácido láctico, respectivamente (Schultz et al., 2020).

El glutamato se convierte en α -cetogluturato mediante varias enzimas, como la glutamato deshidrogenasa (GDH1 y 2) y la aspartato aminotransferasa 2 (AST2, también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética 2) y la alanina aminotransferasa 1 (ALT1, también conocida como

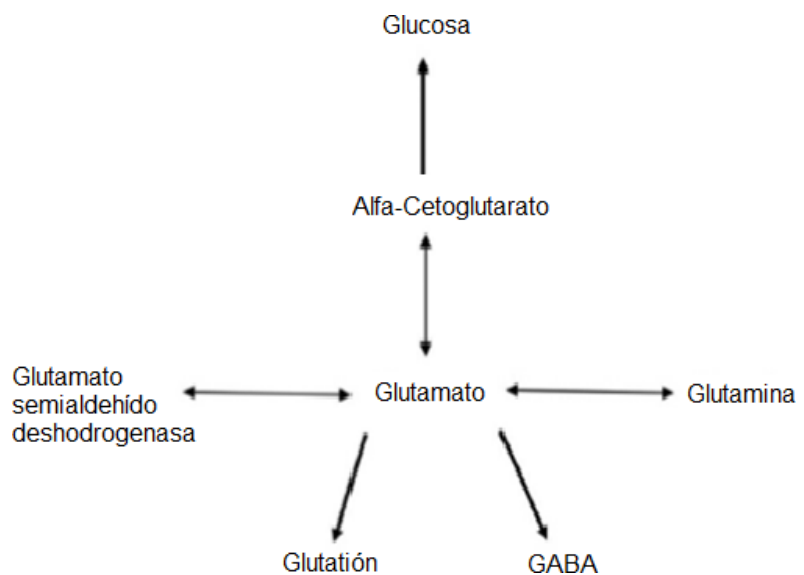


Fig. 3 Resumen de precursores y productos del glutamato, ejemplificando el formato del glutamato y las moléculas sintetizadas a partir del glutamato (Schultz et al., 2019).

transaminasa glutámico-pirúvica 1; GPT1) en las mitocondrias. En el cerebro, el glutamato se convierte en glutamina mediante la glutamina sintetasa en presencia de amoníaco. El glutamato también se convierte en ácido γ -aminobutírico mediante la glutamato descarboxilasa (GAD1 y GAD2) en el cerebro y en las células β pancreáticas (Fig.3) (Takahashi et al., 2019).

Como se ha mencionado con anterioridad el glutamato ingerido será metabolizado en el intestino y una de sus funciones es como precursor para la síntesis de otros aminoácidos, también se ve involucrado en el ciclo de Krebs ante su conversión a α -cetoglutarato, pero una vez metabolizado tendrá presencia en diferentes zonas, que se describirán someramente a continuación, como los islotes pancreáticos y el riñón, pero también es sabido que se encuentra en la sangre y ¿cómo ignorar que es sumamente importante a nivel de Sistema Nervioso Central?

El papel del glutamato de la célula β pancreáticas como señal en la secreción de insulina inducida por la incretina, el glutamato producido a través del transporte de (malato-aspartato) MA es una señal clave que vincula el metabolismo de la glucosa con la acción de la incretina/el AMP para amplificar la secreción de insulina (Takahashi et al., 2019). Las células de los islotes pancreáticos contienen glutamato, responsable de la función y la viabilidad de las células. Las células endocrinas de los islotes se comportan de forma similar a las neuronas del sistema nervioso central, expresando receptores de glutamato (Fig. 4). Los altos niveles de glutamato extracelular son notables, para activar un gran número de receptores de glutamato en las células β . Además, se demuestran patomecanismos similares con las enfermedades neurodegenerativas y la diabetes mellitus, donde ambas enfermedades presentan placas amiloides y muerte celular (Schultz et al., 2020). El papel del glutamato en la secreción de insulina inducida por la glucosa (GIIS) se ha debatido durante muchos años. Se ha sugerido que el glutamato producido por la Glutamato deshidrogenasa (GDH) en las mitocondrias se transporta al citosol a través del transportador de glutamato (GC1), y luego se transporta a los gránulos secretores de insulina para aumentar la secreción de insulina. Se ha considerado que la GDH es una enzima clave en el control de la GIIS, pero se informó de que el

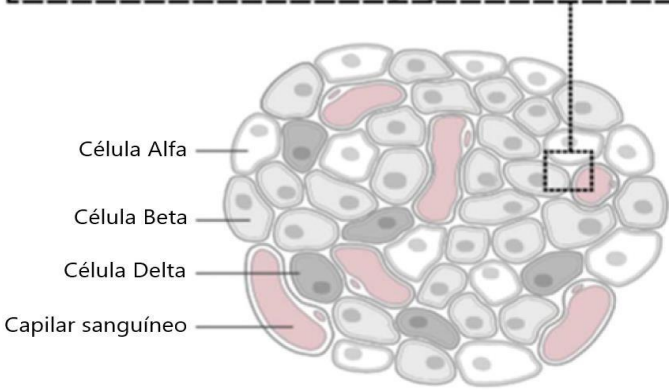
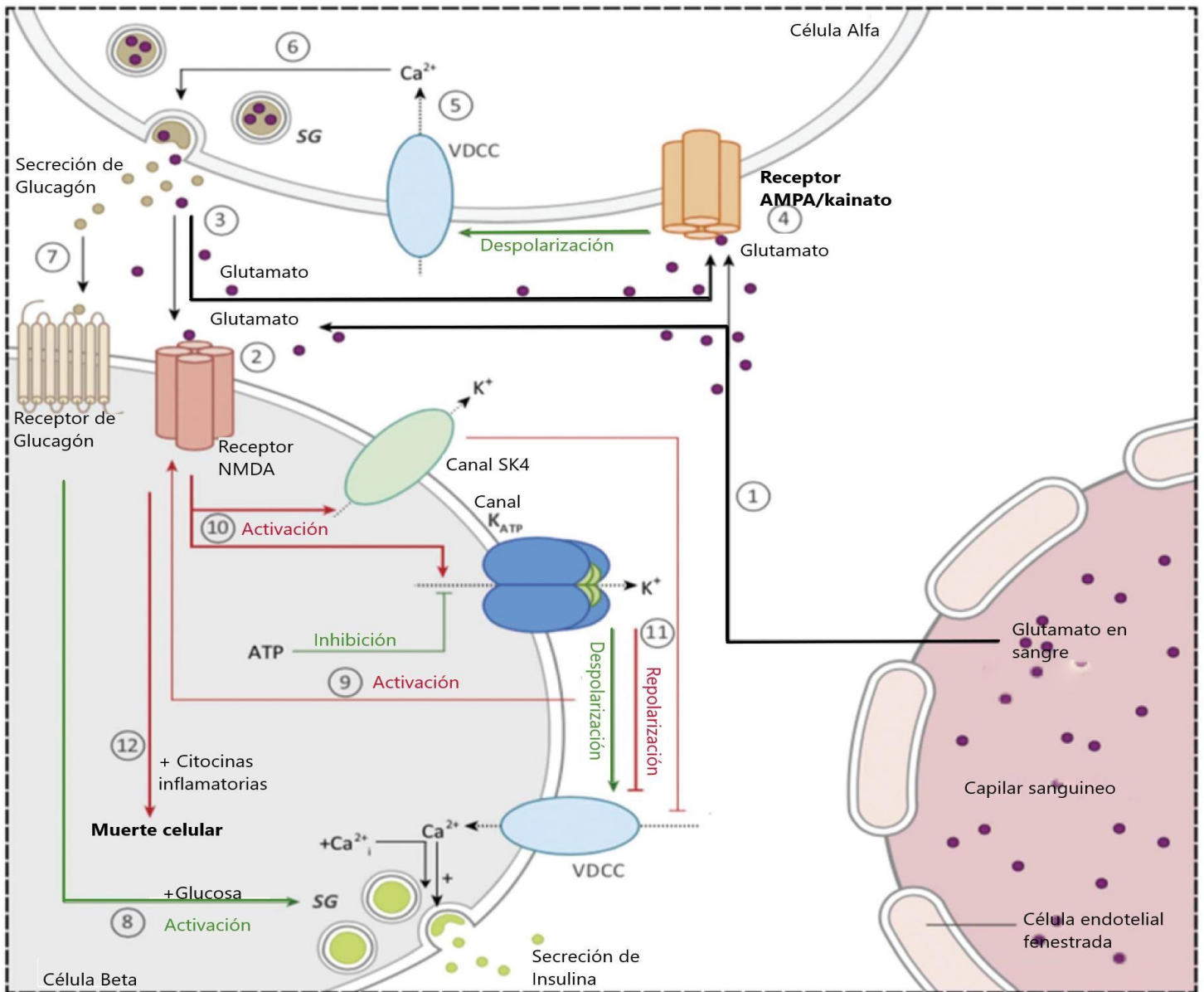


Fig. 4 Señalización del glutamato en la célula endocrina, ejemplificando la relación entre las células beta y alfa con el capilar sanguíneo. (Schultz et al., 2019).

en los islotes pancreáticos y las líneas de células β , y que no había correlación entre la elevación del contenido de glutamato intracelular y la cantidad de secreción de insulina (Takahashi et al., 2019).

Otro lugar en donde se ve involucrado el glutamato de alguna forma, y es importante es en el hígado, pero esto se verá relacionado con la actividad de los riñones. El catabolismo de la glutamina en los hepatocitos periportales proporciona amoníaco para la ureagénesis y glutamato para la gluconeogénesis (Cynober,2018). En los riñones, el glutamato es responsable de la secreción de amoníaco y del mantenimiento del equilibrio ácido-base. La activación excesiva de los receptores NMDA afecta a las funciones renales, lo que provoca excitotoxicidad de forma similar a la del sistema nervioso central. Por otra parte, el glutamato es un precursor de metabolitos y se requiere para sintetizar ácidos nucleicos y proteínas en el hígado, los hepatocitos requieren glutamato intracelular para el metabolismo de casi todos los aminoácidos. El glutamato contribuye a la transaminación de la mayoría de los aminoácidos y al catabolismo de algunos aminoácidos (Schultz et al., 2020). El glutamato cumple una función primordial en el metabolismo hepático de los aminoácidos dando así origen a otros aminoácidos y regenerándose, a partir del catabolismo hepático de aminoácidos como arginina, ornitina, prolina, histidina y glutamina (Albarracín et al., 2016).

Por el contrario, los hepatocitos perivenosos contienen glutamina sintetasa que permite la síntesis de glutamina a partir de glutamato. La razón subyacente de esta estrecha organización metabólica es eliminar el amoníaco en respuesta a cualquiera de las situaciones (Fig. 5) (Cynober 2018). Se postula que la cantidad de glutamato en la orina disminuye debido a la utilización del glutamato para la síntesis de NH_3 . Esta homeostasis del NH_3 se regula a través del ciclo glutamato-glutamina. En consecuencia, los niveles de glutamato en la orina podrían ser un indicador de la función del sistema renal basado en el ácido en el riñón (Schultz et al., 2020).

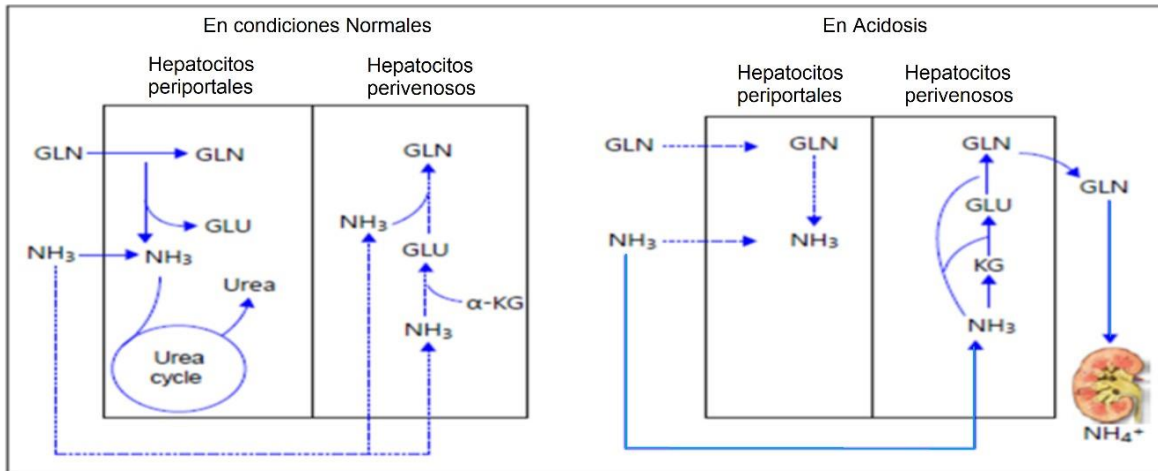


Fig. 5 El destino del glutamato en el hígado (Cynober, 2018).

Como el glutamato es una molécula pequeña, puede excretarse en la orina. De hecho, el glutamato es la principal fuente de amoníaco (NH₃) para los riñones, que influye en el pH de la orina. Esta noción se vio reforzada por un estudio sobre el síndrome de la orina rosa. La disminución de las cantidades de glutamato se correlacionó con el síndrome de la orina rosa, un fenómeno que da lugar a sedimentos rosados de ácido úrico. Los niveles de glutamato también se relacionan con la enfermedad de la orina de jarabe de arce (un trastorno metabólico y neuropatológico de excitotoxicidad entre los niños) debido a la acumulación de aminoácidos de tipo cadena ramificada y sus correspondientes cetoácidos (Schultz et al., 2020).

Como bien es sabido, la sangre es un medio transportador para todo el cuerpo, gracias a eso los aminoácidos son movilizados a diferentes zonas. Aunque el plasma sanguíneo arterial constituye alrededor del 20-25% de los aminoácidos libres circulantes como glutamina. La homeostasis de la glutamina plasmática refleja principalmente un equilibrio entre la liberación desde otros tejidos (por ejemplo, músculo, pulmón y tejido adiposo) y la captación por el lecho vascular esplácnico. Sin embargo, en condiciones anormales o patológicas como la acidosis metabólica, el riñón desempeña el papel principal de extracción y catabolismo de la glutamina. Este desequilibrio de ácido y base (nivel de pH) es sensible a la excreción urinaria

de glutamina y glutamato (Schultz et al., 2020). El glutamato detectado en sangre se ha propuesto como biomarcador de trastornos y enfermedades como la lesión pulmonar aguda (LPA), el autismo y la esquizofrenia. La LPA se diagnostica clínicamente como la aparición aguda de infiltrados pulmonares bilaterales con hipoxemia y ausencia de edema pulmonar hidrostático; se han notificado niveles elevados de glutamato en sangre en pacientes que tenían un mal pronóstico y presentaban LPA tras un accidente cerebrovascular. Del mismo modo, se encontraron concentraciones elevadas de glutamato en plasma pobre en plaquetas en niños con autismo de alto funcionamiento (HFA). También las proporciones de glutamina/glutamato aumentaron en el plasma sanguíneo de pacientes con esquizofrenia de inicio reciente y disminuyeron en la sangre de pacientes con esquizofrenia crónica (Schultz et al., 2020). La concentración de glutamato es mucho mayor en los glóbulos rojos que en el plasma, pero los intercambios entre estos 2 reservorios son extremadamente limitados (Cynober,2018).

Otra función es en las proteínas donde el glutamato aporta una carga negativa que puede ser importante para estabilizar su estructura. El glutamato no solo se incorpora a las proteínas mientras se sintetizan, sino que puede añadirse como modificación postraducciona después de la síntesis, en forma de colas de poliglutamato (Brosnan et al., 2013). El glutamato tiene presencia en diversas zonas del organismo, una más en el músculo. En el metabolismo muscular en los miocitos, el destino del glutamato es: 1. Participar en una serie de reacciones de transaminación que permiten la síntesis de alanina. 2. Ser aminado a glutamina por la glutamina sintetasa (Cynober,2018).

Teniendo en cuenta que el glutamato puede ser convertido en diferentes productos, y que además tiene presencia en riñón, hígado, músculo, intestino, se debe mencionar otra área en la que se encuentra, siendo esta una de las más importantes, sistema nervioso central.

Glutamato en el sistema nervioso central

El L-glutamato es el aminoácido libre más abundante en el cerebro y es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central de los vertebrados. La mayor

parte del ácido L-glutámico libre en el cerebro procede de la síntesis local a partir de la L-glutamina y de los intermediarios del ciclo de Krebs (Tapiero et al., 2002). Aunque existen diferentes clases de neuronas, las más abundantes en el sistema nervioso central son las neuronas glutamatérgicas y las GABAérgicas. Las primeras producen despolarización de la membrana postsináptica, que es la característica de las sinapsis excitadoras; mientras que las segundas producen la hiperpolarización rasgo particular de las sinapsis inhibitorias (Albarracín et al., 2016).

El glutamato intracelular es generalmente inerte, responsable de la regulación de los transportadores de glutamato y de la propagación de señales en el sistema nervioso central. El glutamato se transporta a través de la membrana mediante una familia de transportadores de glutamato, que se compone de dos subfamilias: la familia de transportadores de aminoácidos excitadores (EAAT) y la familia de transportadores de glutamato vesicular (VGLUT). El transporte de glutamato en la membrana plasmática está mediado por EAAT1-5 que utilizan el gradiente electroquímico a través de la membrana plasmática para introducir el glutamato en la célula. Los EAAT transportan 2-3 iones de sodio, un protón y glutamato con un antiportador que lleva un ion de potasio a lo largo del gradiente electroquímico, a través de la membrana plasmática, mientras que el transporte de glutamato en la membrana vesicular está mediado por VGLUT1-3. En el cerebro, los EAAT transportan glutamato desde la hendidura sináptica hacia las células gliales y las neuronas, y los VGLUT transportan glutamato desde el citoplasma hacia las vesículas sinápticas (Takahashi et al., 2019; Schultz et al., 2020).

Al ubicarse en diversas zonas del organismo, el glutamato es un biomarcador potencial para detectar y monitorizar anomalías en el organismo como las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades malignas y el dolor agudo o crónico. Los biomarcadores pueden ofrecer información sobre los procesos o las respuestas que se producen en el organismo (Schultz et al., 2020).

Neurotransmisores excitadores

Como se ha mencionado con anterioridad glutamato además de tener presencia en diferentes órganos, una de las funciones más importantes es en sistema nervioso central, en donde se reconoce como el principal neurotransmisor excitador, pero como es bien sabido no es el único neurotransmisor existente. A continuación se exponen algunos de los principales neurotransmisores excitadores de sistema nervioso central, describiendo a grandes rasgos sus características y funciones, pero antes de ello se da una corta explicación de lo que son los neurotransmisores.

Los neurotransmisores son la clase más común de mensajeros químicos del sistema nervioso. Una sustancia neuroactiva tiene que cumplir ciertos criterios antes de ser clasificada como neurotransmisor (Bohlen y Dermietzel, 2006). En su trabajo pionero, Burnstock (1976) acuñó el concepto de cotransmisión y clasificó a los neurotransmisores participantes en clásicos y cotransmisores, los primeros, en su mayoría moléculas pequeñas, se unen a los receptores ionotrópicos y provocan una rápida despolarización o hiperpolarización del potencial de membrana, y los segundos, generalmente péptidos, se unen a los receptores metabotrópicos y modulan lentamente la acción de los neurotransmisores clásicos. Aunque hay excepciones a esta clasificación, algunas sustancias pueden desempeñar funciones intercambiables como transmisores o moduladores, los transmisores clásicos pueden modular la acción de otros transmisores y los péptidos pueden servir como transmisores clásicos (Cifuentes et al., 2021).

Las neuronas tienen dos tipos de sinapsis que permiten la comunicación entre ellas: las sinapsis eléctricas donde las neuronas están conectadas por uniones comunicantes, que permiten que los iones y las moléculas pequeñas fluyan entre las células; y las sinapsis químicas donde las neuronas requieren un mediador químico para transmitir señales. En función de su naturaleza química, los neurotransmisores pueden subdividirse en dos grandes grupos: aminas biógenas y pequeños aminoácidos (Bohlen y Dermietzel, 2006).

Los neurotransmisores se localizan en las terminales presinápticas y se liberan en la hendidura sináptica en forma de porciones cuantales para mediar en los eventos

excitatorios postsinápticos (EPSP) o inhibitorios (IPSP). Los neurotransmisores se liberan de forma selectiva tras la estimulación del nervio de manera dependiente de Ca^{2+} (Bohlen y Dermietzel, 2006). La visión tradicional de la liberación espontánea de neurotransmisores postula que estos eventos espontáneos ocurren al azar en ausencia de estímulos debido a cambios conformacionales de baja probabilidad en la maquinaria de fusión de vesículas (Kavalali, 2015).

Los neurotransmisores reaccionan con los receptores en los sitios postsinápticos o presinápticos. Los efectos pueden evitarse con antagonistas específicos y facilitarse con agonistas específicos, que imitan la acción del transmisor. Los neurotransmisores se inactivan rápidamente tras su liberación. Esta inactivación está mediada por enzimas específicas o por mecanismos de recaptura (Bohlen y Dermietzel, 2006). El receptor activado sólo puede regresar a su estado de reposo una vez que el neurotransmisor ha sido eliminado, ya sea mediante un proceso de hidrólisis enzimática o recaptura en la terminal nervioso presináptica, o bien en los gliocitos vecinos (Barker et al., 2010). Todos los neurotransmisores, a excepción de la histamina, son recapturados por sistemas de transporte altamente específicos. Los transportadores desempeñan un papel importante en la rápida inactivación del neurotransmisor liberado, limitando su acción temporal y espacial (Bohlen y Dermietzel, 2006).

Acetilcolina

Este neurotransmisor tiene un efecto excitador, pero también se sabe que en terminaciones periféricas consta de un efecto inhibitorio. La acetilcolina (ACh) fue el primer neurotransmisor descubierto. En 1907, Hunt y, en 1914, Sir Henry Dale pudieron demostrar que los ésteres de colina producen efectos fisiológicos (Bohlen y Dermietzel, 2006). Este neurotransmisor se encuentra ampliamente distribuido en todo el sistema nervioso (Fig. 6), inclusive en la unión neuromuscular y el sistema nervioso autónomo. Por consiguiente, se han desarrollado diversos compuestos que tienen por blanco las distintas sinapsis colinérgicas en la periferia, y que se utilizan, como rutina, en la anestesia quirúrgica (Barker et al., 2010). En el sistema nervioso central, la ACh está implicada en el control de ciertas actividades motoras

y en procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria (Bohlen y Dermietzel, 2006).

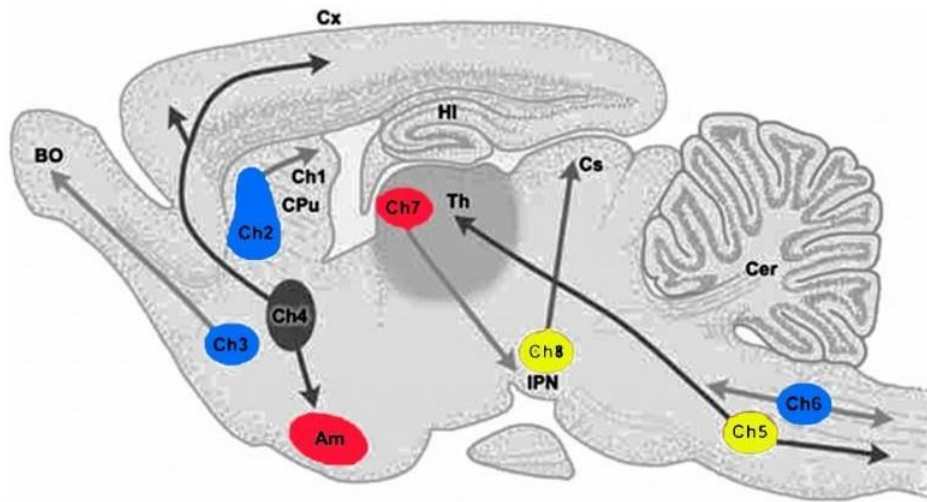


Fig. 6 Representación esquemática de las proyecciones colinérgicas centrales en el cerebro de las ratas. Abreviaturas: Am=amígdala; BO=bulbo olfatorio; Cer=cerebelo; Cs=colículo superior; CPU=putamen caudado; HI=hipocampo; IPN=núcleo interpeduncular; Th=tálamo (Bohlen & Dermietzel, 2006).

Algunas enfermedades pueden afectar la sinapsis colinérgica periférica, en tanto que las alteraciones secundarias de las vías colinérgicas centrales pueden ser importantes en la enfermedad de Parkinson y la demencia tipo Alzheimer (Barker et al., 2010). También se ha encontrado relevancia de receptores de ACh en algunos subtipos de esquizofrenia. Distinguir estos posibles subtipos de esquizofrenia podría ser muy relevante para la selección del tratamiento, ya que algunos de los fármacos neurolépticos más eficaces (por ejemplo, la clozapina y la olanzapina) difieren de otros antipsicóticos atípicos (por ejemplo, la amisulprida) en su afinidad de unión a los receptores colinérgicos muscarínicos. Independientemente del mecanismo exacto por el que la clozapina y la olanzapina ejercen sus efectos antipsicóticos, su afinidad mucho mayor por los receptores colinérgicos muscarínicos en comparación con los receptores dopaminérgicos los diferencia de otros antipsicóticos. Si se pudiera obtener una lectura funcional de la contribución relativa de los déficits colinérgicos frente a los dopaminérgicos en pacientes individuales, esto podría predecir si este paciente se beneficiaría de la clozapina, la olanzapina o, en el futuro,

de posibles nuevos tratamientos dirigidos específicamente al sistema muscarínico (Weber et al., 2022).

Histamina

Desde el descubrimiento de la histamina (β -imidazolyletilamina) por Sir Henry Dale a principios del siglo XX, esta sustancia ha sido objeto de estudios detallados. En el último cuarto del siglo XX, surgió la idea de que la histamina podría actuar como una sustancia neuroactiva dentro del sistema nervioso central. Dado que la histamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, se sugirió que la histamina se sintetiza en los tejidos cerebrales y representa un neurotransmisor per se (Bohlen y Dermietzel, 2006). La histamina en el cerebro es producida por un grupo de neuronas tuberomamilares en el hipotálamo posterior y un número limitado de mastocitos en diferentes partes del cerebro (Fig. 7) (Panula, 2021). La enzima L-histidina-d Descarboxilasa (HDC o HD) es responsable de la biosíntesis de la histamina en el sistema nervioso central. Tres subtipos diferentes de receptores, denominados H1, H2 y H3, se unen específicamente a la histamina. Los tres subtipos de receptores parecen pertenecer a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. La histamina es un actor principal en el control del sueño y la vigilia, también está implicada en la regulación del equilibrio energético del organismo, al regular las funciones glucogenolíticas (Bohlen y Dermietzel, 2006).

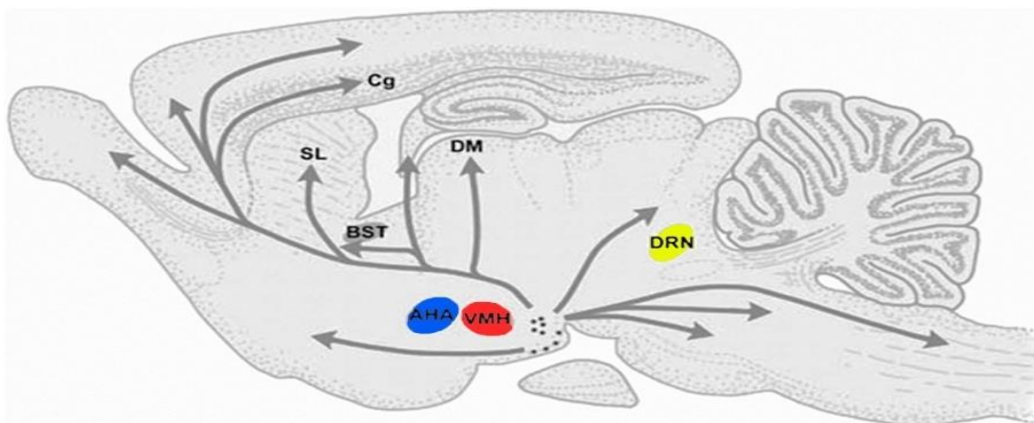


Fig. 7 Representación esquemática del patrón de proyección histaminérgica dentro del cerebro de las ratas. Abreviaturas: AHA=área hipotalámica anterior; BST=núcleo del lecho de la estría terminal; Cg=cíngulum; DM=núcleo dorsomedial del tálamo; DRN=núcleo del rafe dorsal; SL=septum lateral; VMH=núcleo ventromedial del hipotálamo (Bohlen & Dermietzel, 2006).

Noradrenalina

Las catecolaminas constituyen una familia de neurotransmisores (dopamina, epinefrina, norepinefrina) que derivan de la misma molécula precursora (tirosina) y, por tanto, comparten una estructura química casi idéntica, consistente en un anillo de benceno con dos grupos hidroxilos adyacentes y una cadena lateral de etilamina. En la década de 1940, se acumularon pruebas de que la norepinefrina no es un mero producto intermedio, sino que desempeña un papel importante como neurotransmisor. A diferencia de la epinefrina, que se limita principalmente al sistema nervioso periférico, la norepinefrina también es un transmisor importante en el sistema nervioso central (Fig. 8) (Bohlen y Dermietzel, 2006). Cuando se estudia

los receptores se ha encontrado que el bloqueo de los receptores β -adrenérgicos ralentiza el aprendizaje de contingencia, especialmente en individuos con un alto estado de ansiedad, y reduce los efectos de los errores de predicción y la volatilidad en el tamaño de las pupilas (Lawson et al., 2021). Las consecuencias funcionales de la activación de los

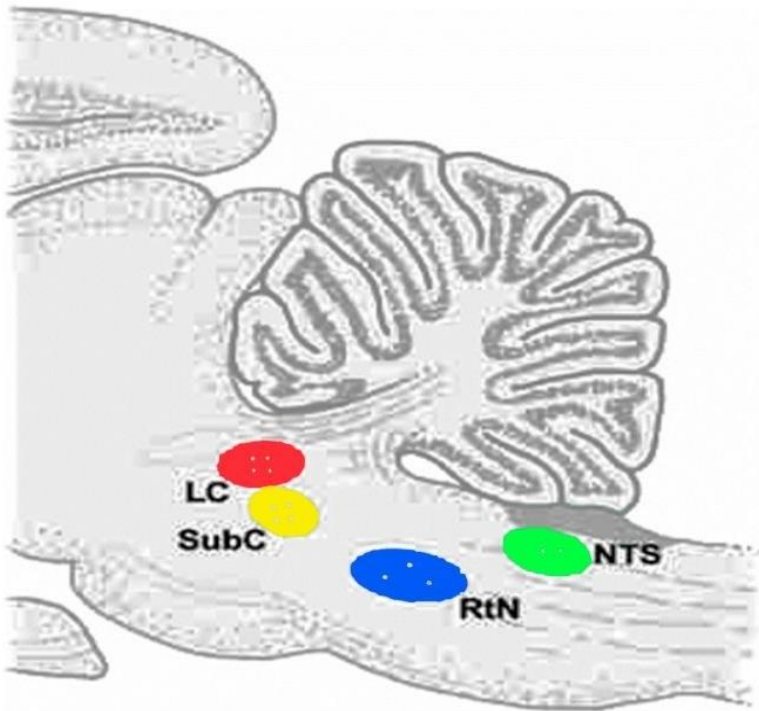


Fig. 8 Resumen esquemático de la distribución de los somatos noradrenérgicos en el cerebro de las ratas. Abreviaturas: LC=locus coeruleus; NTS=núcleo del tractus solitarius; SubC=locus subcoeruleus; RtN=núcleos reticulares (Bohlen & Dermietzel, 2006).

receptores noradrenérgicos pueden ser inhibitorias o excitatorias. La norepinefrina parece potenciar las respuestas neuronales a los estímulos visuales, auditivos o nociceptivos (Bohlen y Dermietzel, 2006).

Glutamato

Como se vio en el apartado anterior glutamato no es el único neurotransmisor excitador y cabe resaltar que algunos neurotransmisores presentan una funcionalidad dual, tanto inhibitoria como excitadora, pero ahora es momento de indagar más sobre el neurotransmisor glutamato, características más específicas, sus receptores, los transportadores que presenta y cómo funciona tanto en un estado normal como en uno alterado.

Para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso central se requiere del balance entre la excitación y la inhibición de los impulsos sinápticos. Este balance es establecido durante el desarrollo, como producto de las conexiones formadas entre neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas (Fig. 9) (Albarracín et al., 2016). Los aminoácidos L-glutamato y L-aspartato son los neurotransmisores excitadores más abundantes en el sistema nervioso central. La estimulación de las fibras aferentes en la formación del hipocampo se acopla a la liberación de glutamato o aspartato dependiente del Ca^{2+} . En los terminales nerviosos hay sistemas de recaptura de alta afinidad. Los terminales nerviosos contienen glutamato o aspartato, así como las

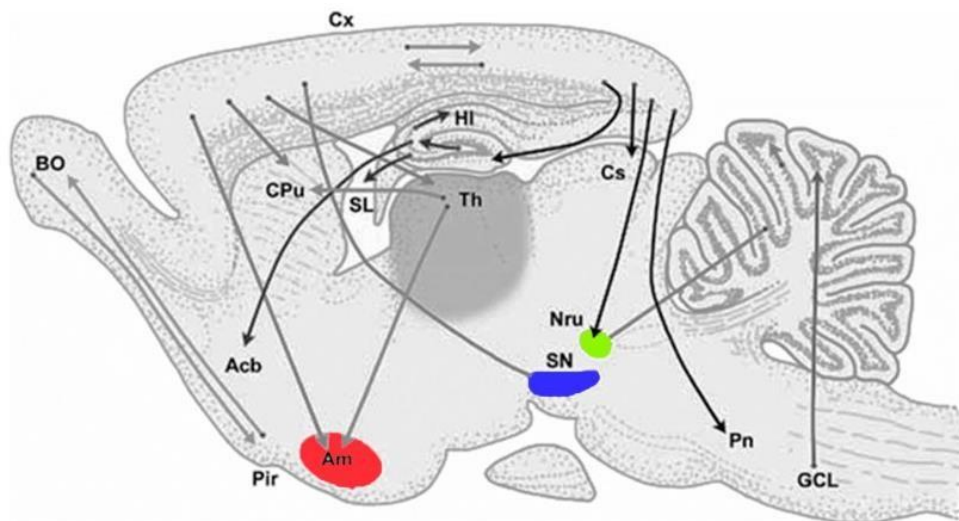


Fig. 9 Representación esquemática de las vías glutamatérgicas en el sistema nervioso central. Abreviaturas: Acb=núcleo accumbens; BO=bulbo olfativo; CPu=putamen caudado; Cs=colículo superior; Cx=córtex; GCL=capa celular granular del cerebelo; HI=hipocampo; Nru=núcleo ruber (núcleo rojo); Pn=núcleos de Pons; Pir=córtex piriforme; SL=septum lateral; SN=substancia negra; Th=tálamo (Bohlen & Dermietzel, 2006).

enzimas necesarias para la síntesis de ambos aminoácidos excitadores. La despolarización postsináptica provocada por los aminoácidos excitadores puede ser inhibida por antagonistas específicos. En el sistema nervioso central hay receptores específicos capaces de unirse a los aminoácidos excitadores. El glutamato inyectado iontoforéticamente aumenta las respuestas postsinápticas (Bohlen y Dermietzel, 2006).

El glutamato y el aspartato cerebrales se obtienen únicamente por síntesis local, ya que ninguno de los dos aminoácidos puede atravesar la barrera hematoencefálica. El glutamato se forma a través del ciclo de Krebs por la actividad de la glutamato deshidrogenasa o por transaminación del α -cetoglutarato, de la actividad ciclo glutamato/glutamina, lo cual pone de manifiesto la estrecha interacción metabólica entre neuronas y astrocitos. El neurotransmisor glutamato se sintetiza en las terminales nerviosas y se acumula en las vesículas sinápticas (Fig.10) (Bohlen y Dermietzel, 2006; Albarracín et al., 2016).

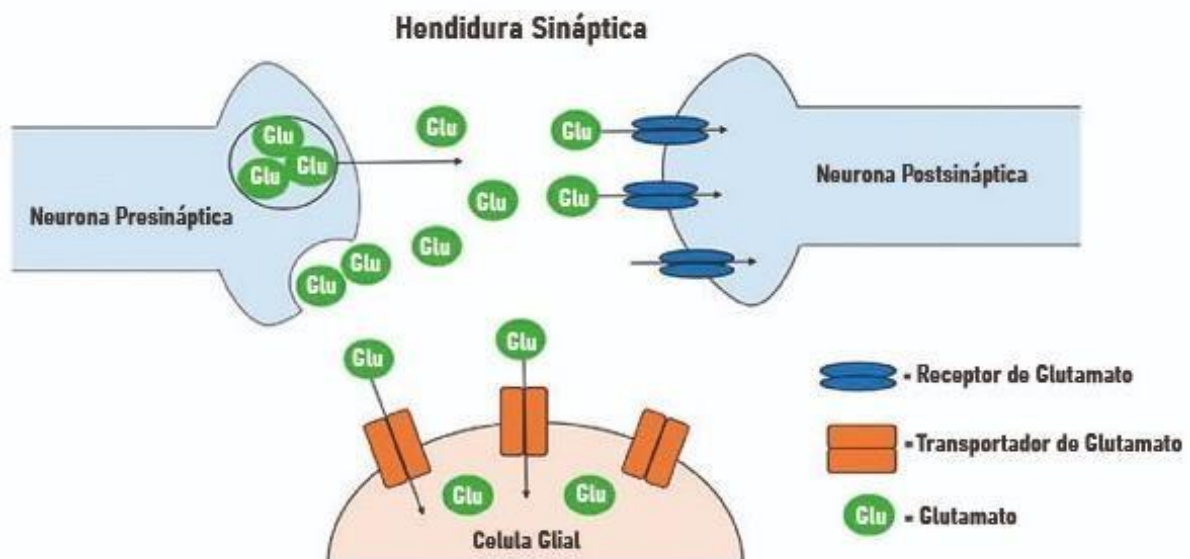


Fig.10 Visión general del mecanismo del glutamato en el sistema nervioso central. Los transportadores de glutamato están presentes en las células gliales, que sostienen el sistema nervioso central. Los receptores de glutamato del cuerpo celular postsináptico les permiten interactuar después de que las vesículas del cuerpo celular presináptico liberen glutamato en la hendidura sináptica.

El glutamato liberado se devuelve a las terminales presinápticas mediante un mecanismo específico de recaptura o se elimina de la región sináptica mediante transportadores de membrana de alta afinidad a través de los astrocitos adyacentes. La vía a través de los astrocitos cumple una función de reciclaje, ya que el glutamato importado se metaboliza en glutamina -bajo el control enzimático de la glutamina sintetasa- y se libera para su posterior captación en los terminales neuronales (Bohlen y Dermietzel, 2006). La formación de glutamina en astrocitos a partir del glutamato liberado en las sinapsis y la posterior captura por parte de la neurona es la base para el ciclo glutamato/glutamina. Por lo anterior, este ciclo está involucrado en el balance metabólico y el reciclaje de aminoácidos para el normal funcionamiento del cerebro. El ciclo glutamato/glutamina, es entonces un mecanismo de protección contra la excitotoxicidad mediada por glutamato en condiciones fisiológicas, debido a que la sobre estimulación de los receptores ionotrópicos, especialmente de tipo NMDA, llevan eventualmente al daño neuronal (Albarracín et al., 2016).

Se estima que las sinapsis glutamatérgicas que usan el glutamato para la neurotransmisión constituyen 70% del total y usualmente están situadas sobre las espinas dendríticas, estructuras que aumentan la superficie de contacto entre células. El glutamato es almacenado en vesículas (100 mM) y es liberado en la sinapsis por exocitosis dependientes de Ca^{+2} (Albarracín et al., 2016). La captación celular de glutamato está impulsada por los gradientes electroquímicos de Na^{+} y K^{+} y va acompañada de cambios de pH y de voltaje (Bohlen y Dermietzel, 2006).

El glutamato participa en la transmisión sináptica rápida, provocando una despolarización postsináptica, como se ha indicado anteriormente. Es responsable de muchas actividades cognitivas, motoras, sensoriales y autonómicas. Puede producir cambios duraderos de la excitabilidad neuronal dependientes de la actividad, como es el caso de la potenciación a largo plazo (LTP) de la transmisión sináptica. Otras características funcionales comprenden: funciones de regulación neuroendocrina al influir en la secreción de hormonas hipofisarias, que desempeñan un papel en el ciclo reproductivo; participación en la migración neuronal en algunas

áreas cerebrales durante el desarrollo; participación en la recepción y el procesamiento de estímulos ambientales y en el comportamiento motor (Bohlen y Dermietzel, 2006; Iovino et al., 2020).

Neurodesarrollo

El crecimiento del feto está influenciado por factores maternos, placentarios y genéticos. La edad de la madre, la situación socioeconómica, la salud materna, el consumo de sustancias y la nutrición se consideran influencias maternas. La disfunción de la placenta, que provoca un suministro deficiente de nutrientes y oxígeno al feto, y las malformaciones fetales son también factores importantes que afectan al crecimiento fetal. Un crecimiento intrauterino deficiente se asocia a retrasos en el desarrollo y a un mayor riesgo de sufrir muchos y diferentes problemas de salud mental (Miguel et al., 2019). También el desarrollo del cerebro en los primeros años de vida es bastante frágil, en el sentido de que muchas intervenciones durante este periodo pueden causar cambios irreversibles. Las anomalías en los sistemas neurobiológicos y bioquímicos pueden ser causadas por procesos de desarrollo postnatal (Wu et al., 2018).

Existen periodos críticos para el desarrollo cerebral normal, siendo los principales la vida intrauterina y el primer año de vida (Medina-Alva et al., 2015). Del mesodermo que es la capa intermedia se origina la notocorda, es una estructura cilíndrica celular que discurre a lo largo del eje longitudinal del embrión, con una localización inmediatamente ventral al sistema nervioso central. La notocorda desempeña una función fundamental como principal mecanismo iniciador de una serie de episodios de señalización (inducciones), que transforman las células embrionarias no especializadas en tejidos y órganos definitivos. En concreto, las señales de inducción procedentes de la notocorda: 1) estimulan la conversión del ectodermo superficial que la cubre en tejido neural, 2) especifican la identidad de determinadas células (placa del suelo) en el sistema nervioso inicial, 3) transforman ciertas células mesodérmicas de los somitos en cuerpos vertebrales y 4) estimulan las primeras fases del desarrollo del páncreas dorsal (Carlson, 2019). Esto ocurre durante la neurulación primaria que se lleva a cabo en las 3 a 4 semanas de

gestación, presentando en la región dorsal del embrión una placa de tejido diferenciado en la zona media del ectodermo. El mesodermo cordal y la notocorda subyacente realizan una inducción formando la placa neural. Bajo la influencia del cordón mesodérmico continúa la inducción, los márgenes laterales de la placa neural se invaginan y se cierran para formar el tubo neural, durante este cierre las células de la cresta neural están formadas, dando lugar a los ganglios de la raíz Dorsal, los ganglios sensitivos de los nervios craneales, los ganglios autonómicos, las células de Schwann y las células de la piamadre y aracnoides (también se forman los melanocitos, células adrenales, y algunos elementos de la cara y la cabeza) (Jiménez et al., 2014).

El desarrollo prosencefálico ocurre por interacción inductiva bajo la influencia primaria del mesodermo precordal. Esto sucede entre el 2do y 3er mes de gestación. El principal evento es la formación del telencéfalo. El desarrollo del prosencéfalo presenta tres eventos secuenciales: formación prosencefálica, hendidura prosencefálica, y la formación del prosencéfalo medial. La formación del prosencéfalo inicia con el cierre del tubo neural rostral al final del primer mes e iniciando el segundo mes. La hendidura prosencefálica inicia en la quinta y sexta semana e incluye tres hendiduras básicas del prosencéfalo 1) horizontalmente de forma paralela las vesículas ópticas, los bulbos y tractos olfatorios. 2) transversalmente para separar el telencéfalo del diencéfalo y finalmente 3) de manera sagital, que divide el telencéfalo en dos hemisferios, los ventrículos laterales y los ganglios basales. El tercer evento, el desarrollo prosencefálico medial, éste ocurre más tarde a la mitad del segundo mes y casi en el tercero. Cuando tres abultamientos o placas de tejido aparecen. De dorsal a ventral, encontramos las comisuras, el quiasma y la placa hipotalámica (Jiménez et al., 2014).

La proliferación de las neuronas es un proceso que ocurre en la primera mitad de la gestación (Fig.11). A través de este proceso se da origen a los cien mil millones de neuronas que el cerebro posee. Se divide en dos fases: la primera ocurre entre los 2 y 4 meses de gestación, asociada a la proliferación neuronal y generación de la glía radial. La segunda ocurre del 5to mes de gestación hasta el año de vida o más,

asociado a la multiplicación glial. Todas las neuronas deben desplazarse a su lugar final en la corteza durante el proceso llamado migración, este segundo proceso se da de adentro hacia afuera, es decir, desde la parte más profunda del cerebro, donde nacen las neuronas, hasta la corteza o borde externo. Tiene dos variedades básicas: radial y tangencial. La migración de tipo radial es el mecanismo primario de formación de la corteza y de las estructuras profundas del cerebro. Originando

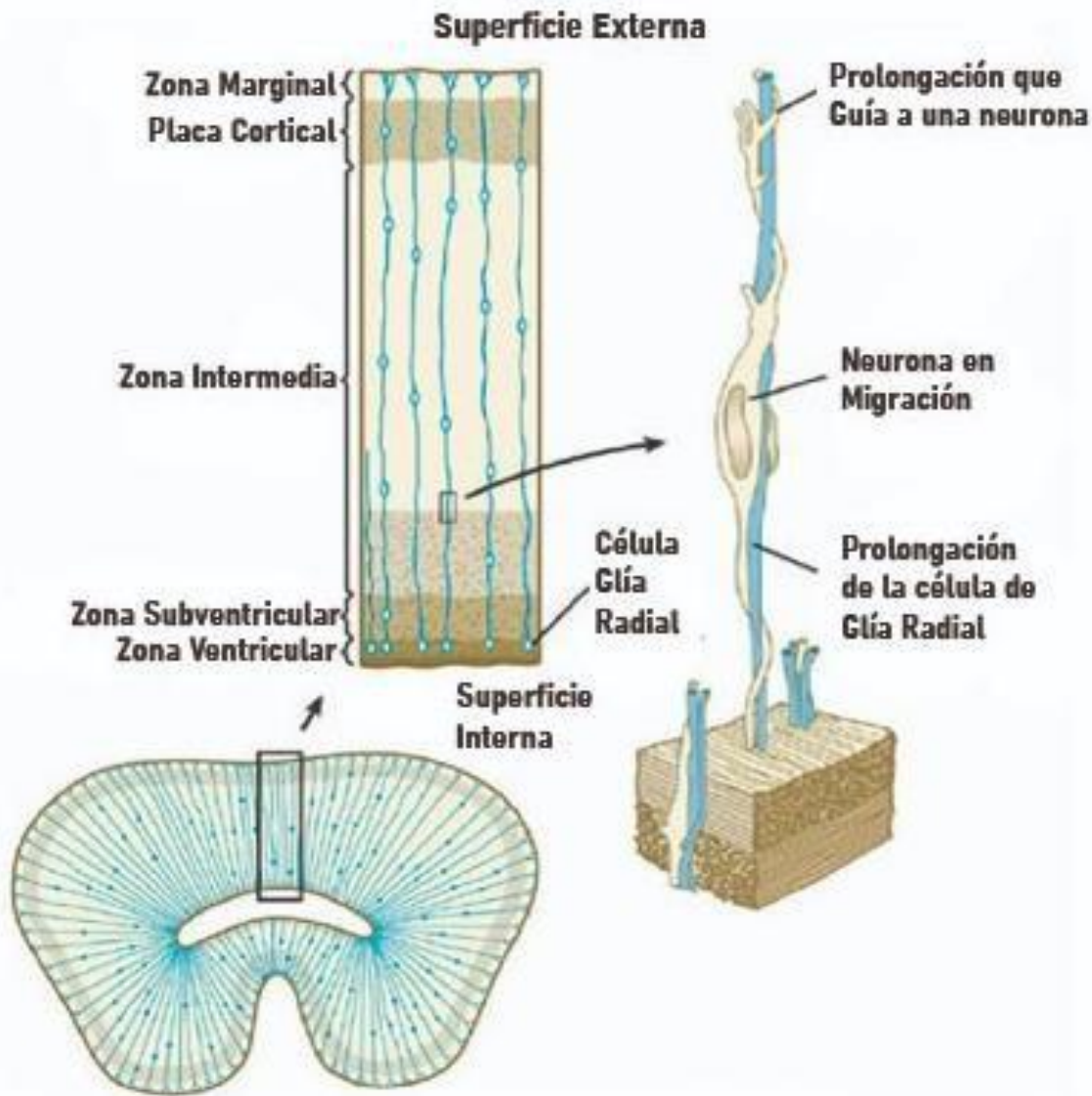


Fig. 11 Células de la glía radial y su asociación a las neuronas que migran hacia la periferia durante el desarrollo del encéfalo (Carlson, 2019).

las células de Purkinje, del núcleo dentado y otras. La migración tangencial que a diferencia de la anterior, esta migra a partir de las zonas germinales en la región del

labio rómbico y migran hacia la superficie del cerebelo, la capa granular externa. Después de las 25 semanas posconcepcionales, la reproducción de nuevas neuronas es excepcional. Sin embargo, el peso del cerebro se triplica después que la fase de proliferación ha terminado. Este sorprendente incremento en peso y volumen obedece a la aparición de millones de conexiones sinápticas entre las neuronas y a la arborización, resultado de la aparición de dendritas. El último proceso en iniciarse es la mielinización, en el que los axones de las neuronas se recubren de mielina para mejorar la velocidad de transmisión de los impulsos nerviosos. Este es un proceso crítico que inicia cerca del nacimiento (Medina-Alva et al., 2015, Jiménez et al., 2014).

El número de espinas dendríticas, los sitios de contacto de las sinapsis, con un pico entre las 34 a 36 semanas de gestación a nivel de la formación reticular medular que declina posterior al nacimiento. En el cerebro se observan primero en la subplaca y en la zona marginal, en la región del hipocampo existen tan tempranamente como a las 15 a 16 semanas de gestación. Y se observan presentes en la corteza cerebral a partir del quinto mes de gestación. Posterior a existir una formación de colecciones neuronales por el proceso progresivo de proliferación y migración, la muerte celular ocurre, incluso antes de la maduración final. La muerte celular inicia y es un fenómeno sostenido, mediante la expresión de genes específicos y los productos de su transcripción. El objetivo es evitar la sobrepoblación neuronal y las sinapsis aberrantes. Además de lo anterior, también existe un segundo evento regresivo, la eliminación selectiva de sinapsis y procesos neuronales, al inicio con la remoción de terminaciones axonales y sus sinapsis. La activación del receptor NMDA para glutamato es un paso crucial para la eliminación sináptica durante el neurodesarrollo (Jiménez et al., 2014). La expresión embrionaria de las subunidades receptoras de AMPA y NMDA plantea la cuestión de si los iGluR participan en la migración celular y la maduración anatómica. Las interneuronas corticales se originan en el telencéfalo ventral y migran tangencialmente a través del neocórtex hasta el hipocampo primordial (Akgül et al., 2016). La apoptosis y la eliminación de los procesos y la sinapsis neuronal es un fenómeno que ocurre dentro del periodo de la organización neuronal y la plasticidad

cerebral disminuye cuando este proceso se ha completado. El fenómeno “regresivo” se afecta cuando el cerebro sufre algún daño y el proceso de eliminación de procesos y sinapsis neuronal se detiene para preservar la función. En la apoptosis se permite la muerte celular sin inflamación, lo que no provoca daño a las células adyacentes debido a que no existe liberación de los contenidos celulares al espacio extracelular (Jiménez et al., 2014). La expresión embrionaria de los iGluR es particularmente intrigante dado el hecho de que el desarrollo de sinapsis glutamatérgicas funcionales no ocurre típicamente hasta los primeros días postnatales. Se desconoce si estos receptores detectan los gradientes de glutamato del entorno e impulsan la migración celular durante el desarrollo embrionario (Akgül et al., 2016).

Ahora que se entiende que glutamato y algunos de sus receptores se ven presentes en el neurodesarrollo, es necesario conocer la funcionalidad de los receptores y los tipos que presentan para entender más adelante como éstos se pueden ver involucrados en un posible daño o también como dianas terapéuticas.

Receptores

Los receptores de aminoácidos excitadores incluyen subtipos de receptores ionotrópicos (canales iónicos activados por ligandos) y metabotrópicos (receptores que implican sistemas de segundos mensajeros) (Bohlen y Dermietzel, 2006). Los receptores de glutamato son fundamentales en el patrón de desarrollo cerebral normal de fetos y neonatos. La expresión y activación de estos receptores durante el desarrollo cerebral dependen de la función y del tiempo (edad) (Egbenya et al., 2021).

Los receptores de glutamato, que pueden presentarse como estructuras homoméricas o heteroméricas, se diferencian cuatro grupos: los receptores NMDA, los receptores AMPA, los receptores a kainato y los receptores metabotrópicos, un ejemplo de receptor heteromérico es el NMDA, que es un tetraheterómero formado por dos subunidades GluN1 obligatorias y dos subunidades GluN2 y/o GluN3, que forman juntas un poro transmembrana para el influjo de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y el eflujo de K^+ . (Tab. 1) (Bohlen y Dermietzel, 2006; Kim et al., 2020).

	Receptor ionotrópico			Receptor metabotrópico
Subtipo	NMDA	AMPA	KAINATO	mGluR
Agonista selectivo	NMDA	AMPA	Kainato	Quiscualato L-AP4
Características funcionales	Activación de canales de Na ⁺ , K ⁺ y Ca ⁺²	Activación de canales de Na ⁺ y K ⁺	Activación de canales de Na ⁺ y K ⁺	Activación de fosfolipasa C, inhibición de adenilato ciclasa
Otros agonistas	Ibotenato, quinolinato	Quiscualato, kainato, domoato	Domoat, ácidos acromelicos A y B	Quiscualato, L-serina O-fosfato, ibotenato, CCG
Antagonistas competitivos	2-AP5, 2-AP7, CPP, CPG39653	CNQX, NBXQ, DNQX	GAMD, glutamilglicina	Análogos de la fenilglicina (3HPG, 4CPC, 4C3HPG)
Modulación alostérica	Glicina, D-serina, Espermina	Benzotiazida	Concavalina A (Con A)	
Antagonista en sitios de unión alostérica	5,7-diCl-Kyn, HA-966 y CNQX			
Inhibidor del canal iónico	PCP, MK-801 y Ketamina	Toxina de joro (JST)		

Tab. 1 Los receptores glutamatérgicos y sus propiedades generales. La tabla indica los diferentes tipos de receptores y sus propiedades. Se muestran algunos agonistas y antagonistas comunes. Abreviaturas: L-AP4=Ácido L-2-amino-4-fosfonobutanoico; 2-AP5=Ácido D-2-amino-5-fosfonopentanoico; 2-AP7=Ácido D-2-amino-7-fosfonoheptanoico; CCG=2-carboxiciclopropilglicina; CPG39653=ácido 2-amino-4-propil-5-fosfonopentenoico; 4C3HPG=(S)-4-carboxi-3- hidroxifenilglicina; CNQX=6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3- diona; 4CPG=(S)-4-carboxifenilglicina; CPP={3-[(+)-carboxipiperazina-4-il]prop-1-il}ácido fosfónico; 5,7-di-Cl-Kyn=ácido 5,7-diclorocinúrico; DNQX=6,7-dinitroquinoxalina-2,3-diona; =glutamilaminometilsulfona e; 3HPG=(S)-3 hidroxifenilglicina; JST=Toxina de araña de Joro; MK 801=(+)-5-metil-10,11 dihidro-5H dibenzo[a,d]ciclohepten- 5,10 imina; NBQX=2,3-dihidroxi-6 nitro-7-sulfamoilbenzo[f] quinoxalina (Bohlen & Dermietzel, 2006).

Los receptores que se activan con el quisqualato pertenecen al grupo de los receptores metabotrópicos. Implican sistemas de segundo mensajero en la transducción de señales y están acoplados a proteínas G. Los restantes receptores (NMDA, AMPA y Kainato) constituyen canales iónicos selectivos de cationes activados por ligandos y, por tanto, pertenecen a la familia de los receptores ionotrópicos (Bohlen y Dermietzel, 2006).

Receptores ionotrópicos

Los receptores ionotrópicos incluyen un canal iónico sensible al glutamato que se abre al activarse y permite la entrada de Na^+ y K^+ y/o Ca^{2+} , que posteriormente elevan respuestas excitadoras rápidas, medibles en forma de potenciales postsinápticos excitatorios (EPSP). Sin embargo, los efectos de los receptores ionotrópicos no se limitan a estas respuestas postsinápticas rápidas, sino que incluyen procesos postsinápticos y presinápticos que están implicados en cambios de larga duración en la actividad sináptica (Bohlen y Dermietzel, 2006, Akgül et al., 2019). Los receptores ionotrópicos participan en la transmisión espinal de la información nociceptiva por ejemplo (Aiyer et al., 2018). Se dividen en tres subtipos: receptores de α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA), receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores a kainato (KA). Cada subtipo de receptor comprende subunidades distintas que confieren propiedades biofísicas específicas a los receptores ensamblados (Akgül et al., 2016).

Receptores NMDA

Los receptores NMDA parecen ser los más destacados en los mamíferos. Los receptores NMDA son activados selectivamente por el fármaco NMDA y son activados menos selectivamente por el glutamato, el aspartato o el homocisteato (HC). Los receptores NMDA responden al glutamato de forma relativamente lenta. Se cree que esta lenta respuesta se debe a que el Mg^{2+} inhibe tónicamente los receptores NMDA (Bohlen y Dermietzel, 2006). Los receptores NMDA son únicos y esenciales por su papel crucial en la función sináptica y la plasticidad (Chang et al., 2020). Cada receptor NMDA está compuesto por cuatro subunidades. Hasta la fecha, se han identificado siete tipos de subunidades (GluN1, GluN2A, GluN2B,

GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B). Normalmente se localizan en la sinapsis o en el espacio peri o extrasináptico (Abdallah et al., 2015).

Los receptores NMDA se encuentran en altas densidades en la corteza cerebral, el hipocampo, los ganglios basales, el hipotálamo y el bulbo olfativo (Bohlen y Dermietzel, 2006). La activación del receptor NMDA requiere la coactivación de los sitios de glutamato y glicina del receptor, así como la despolarización de la membrana para eliminar el Mg^{2+} del canal del receptor (Abdallah et al., 2015).

El modelo topológico actual del receptor NMDA consiste en un complejo de cinco proteínas transmembrana con diferentes sitios de unión específicos asociados a un canal iónico permeable al Ca^{2+} , Na^{+} y K^{+} (Bohlen y Dermietzel, 2006). Las alteraciones de los receptores de glutamato NMDA, pueden producir una disfunción de las interneuronas inhibitorias GABAérgicas que expresan parvalbúmina (PV+), resultando en la desinhibición de las células piramidales glutamatérgicas excitatorias (las principales neuronas de la corteza cerebral, que constituyen el 80% de todas las neuronas de la misma). Las interneuronas PV+ de alta velocidad sincronizan el disparo de las neuronas piramidales, lo que subyace a la generación de oscilaciones en la banda gamma, que es fundamental para una función cognitiva óptima (Parellada et al., 2021).

Los receptores NMDA desempeñan un papel importante en la transmisión inducida por aminoácidos excitatorios y en la sinaptogénesis. En condiciones de potencial de reposo, los receptores NMDA no se activan y el canal iónico está bloqueado por el Mg^{2+} . En la despolarización, el bloqueo de magnesio se libera y el canal se abre, permitiendo así el intercambio de iones a través del poro del canal. La apertura del canal iónico del receptor NMDA aumenta la permeabilidad para el Na^{+} , el K^{+} y el Ca^{2+} (Bohlen y Dermietzel, 2006). A un potencial de membrana en reposo de unos -70 mV, el canal de Ca^{2+} del receptor NMDA está bloqueado por el Mg^{2+} . Sin embargo, la fuerte y prolongada liberación de glutamato durante la potenciación a largo plazo (LTP) desde la terminal presináptica puede activar los receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (receptores AMPA), lo que provoca una despolarización y, a partir de entonces, elimina el bloqueo por Mg^{2+} del

canal receptor NMDA y permite la entrada de iones Ca^{2+} . Esta fuerte activación de los receptores NMDA conduce a una cascada de señalización mediada por la proteína quinasa II dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII) que aumenta la fuerza sináptica. Por el contrario, una activación adecuada de los receptores NMDA induce un aumento adecuado del Ca^{2+} postsináptico y conduce a una depresión a largo plazo (LTD) mediada por fosfatasa (Chang et al., 2020). En la LTP, una estimulación de alta frecuencia de los receptor NMDA produce un aumento duradero de la transmisión de señales entre dos neuronas. Por otro lado, la estimulación repetitiva de baja frecuencia induce la LTD al debilitar sinapsis específicas, lo que contrarrestaría el fortalecimiento sináptico causado por la LTP (Adell, 2020).

Receptores AMPA

Los receptores AMPA pueden ser activados por los agonistas α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionat (AMPA), el quisqualato y el glutamato. A pesar de la ausencia de un antagonista específico para los receptores AMPA, varias sustancias muestran efectos relativamente selectivos. Entre estas sustancias se encuentran el glutamil-aminoetil-sulfonato (GAMS), la glutamiliglicina (DGG) y la 6-ciano-7-nitroquinoxalina- 2,3-dion (CNQX) (Bohlen y Dermietzel, 2006). La explicación biofísica de una baja eficacia de la activación de los AMPAR se debe a su afinidad relativamente baja por el glutamato (K_d en el rango de los mM) y a la rápida disminución de la concentración de glutamato en las proximidades del punto de liberación. Además, la modelización predice que la concentración inicial de glutamato de 4 mM en el punto de liberación desciende a 0,5 mM a 100 nm de este punto. Estos parámetros obligan a que el AMPAR se localice en las proximidades de los sitios de liberación para una activación eficiente (100- 150 nm máximo) (Choquet et al., 2020).

Los receptores AMPA (AMPA) están compuestos por homómeros o heterómeros de diferentes combinaciones de cuatro subunidades, GluA1-4. En general, los AMPAR que contienen la subunidad GluA2 son impermeables al Ca^{2+} , mientras que las otras subunidades, en ausencia de GluA2, se combinan para formar AMPAR permeables al Ca^{2+} (Akgül et al., 2016). Ya en la década de 2000, se estableció

que sólo el ~25% de los AMPAR sinápticos se activan por un único evento de liberación de glutamato (Choquet et al., 2020).

Utilizando la superresolución de doble color, se observó una organización trans-sináptica (denominada nanocolumna) entre la proteína presináptica RIM1 y PSD95. RIM1 participa con Munc13 en el complejo implicado en la organización y fusión de las vesículas de glutamato. Su supresión disminuye el número de nanoclusters de Munc13. Estos parecen estar correlacionados con el número de zonas activas, y están co-localizados con la syntaxina, una proteína de enganche importante para la fusión de vesículas. Estos complejos RIM-Munc13-Syntaxina en la zona activa presináptica se enfrentan a los clusters PSD95 y, por tanto, probablemente a los nanodominios AMPAR. Esta organización trans-sináptica ha sido asignada a varias proteínas de adhesión sináptica como LRRTM, SynCAM, neuroligina o neurexina, que muestran una organización nanoclusters. Sin embargo, algunas de ellas no muestran una clara localización en el PSD, como SynCAM, que está más enriquecida en los bordes de las espinas. El papel de la neuroligina como proteína sinaptogénica, en combinación con la neurexina, se ha demostrado abundantemente. El dominio PDZ intracelular de la neuroligina es capaz de reclutar PSD95, que a su vez atrapa AMPAR. Curiosamente, la expresión transitoria de una neuroligina truncada en su dominio PDZ, o la interrupción aguda de la interacción neuroligina-PSD95 mediante un péptido, suprimen tanto la colocalización entre la neuroligina y los nanodominios de AMPAR, como entre los nanodominios de AMPAR y los grupos RIM presinápticos (Fig. 12) (Choquet et al., 2020). Los receptores AMPA están asociados a un canal iónico selectivo de cationes que es permeable a los cationes monovalentes, como el Na^+ y el K^+ . Bajo ciertas condiciones combinatorias de las subunidades del receptor, también se vuelve permeable al Ca^{2+} . (Bohlen y Dermietzel, 2006). Las sinapsis en interneuronas inhibitorias podrían expresar AMPAR carentes de GluA2 y permeables al Ca^{2+} o AMPAR que contienen GluA2 y son impermeables al Ca^{2+} . De hecho, las interneuronas del estrato lúcido CA3 localizaron AMPAR permeables al Ca^{2+} en las sinapsis invadidas por las fibras musgosas y AMPAR permeables al Ca^{2+} en las sinapsis de las fibras asociativas CA3, lo que revela una notable especificidad de la

entrada aferente en la composición sináptica de los AMPAR en las células individuales (Akgül et al., 2016).

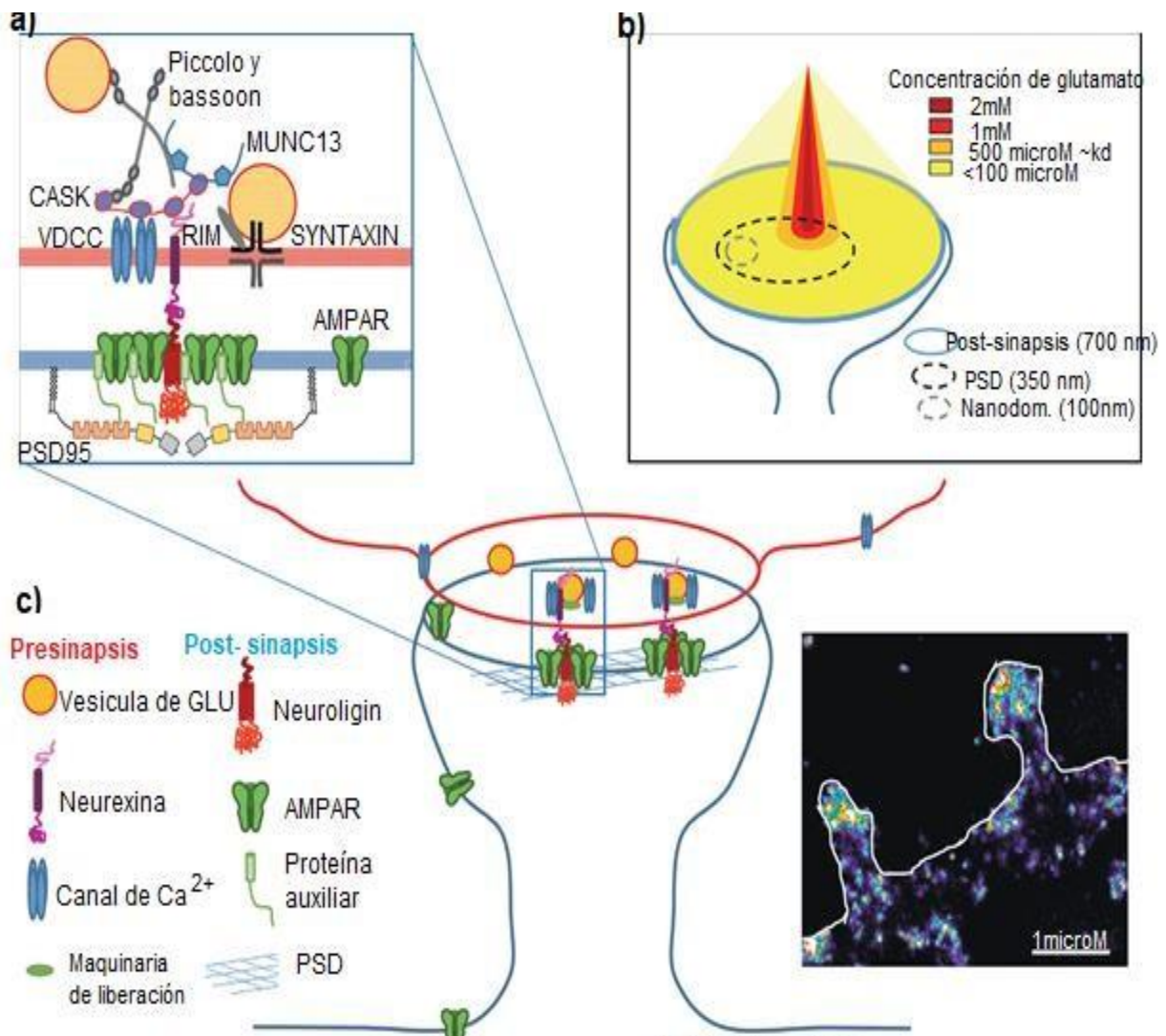


Fig. 12 Organización a nanoescala de los complejos pre y postsinápticos. (a) es un zoom sobre la maquinaria de liberación presináptica, la organización trans-sináptica a través de las proteínas de adhesión neurexina/neuroligina y los nanodominios AMPAR postsinápticos y su grupo de proteínas de andamiaje. (b) representa en código de colores la concentración de glutamato alcanzada en la postsinapsis tras la liberación de una vesícula. La línea de guiones representa a escala el tamaño de los nanodominios AMPAR (gris) y el PSD (oscuro). (c) es un esquema general de la organización sináptica en nanocolumna. (d) muestra la organización de AMPAR d-STORM en un solo color, la falta de homogeneidad de la densidad dentro de la sinapsis aparece claramente en la imagen codificada por colores de la densidad (Choquet et al., 2020).

Los perfiles de expresión de las subunidades de los iGluR están sujetos a la regulación a través de mecanismos dependientes tanto del desarrollo como de la actividad en varios tipos de células y sinapsis. Tres (GluA1-3) de las cuatro subunidades de AMPAR se expresan en etapas embrionarias de la corteza en desarrollo, mientras que la subunidad GluA4 sólo aparece en etapas postnatales. Aunque el índice de rectificación de los AMPAR cambia en las sinapsis AMPAR permeables al Ca^{2+} de las neuronas piramidales corticales neonatales a lo largo del desarrollo, no hay evidencia de la regulación del desarrollo de la expresión de GluA2 en las interneuronas en las sinapsis colaterales de Schaffer-CA1. En cambio, la expresión de la subunidad GluN2 es muy dinámica en todo el cerebro durante el desarrollo (Akgül et al., 2016). Se han identificado altas densidades de receptores AMPA en el neocórtex, el hipocampo, el septo lateral, el núcleo basolateral y el núcleo lateral de la amígdala, el caudado-putamen, el núcleo accumbens, el bulbo olfatorio y en las capas moleculares del cerebelo (Bohlen y Dermietzel, 2006).

Receptores Kainato

Los receptores a kainato pueden ser activados por el kainato y el glutamato. Al igual que los receptores AMPA, los receptores a kainato están asociados a un canal iónico permeable para los cationes monovalentes Na^+ y K^+ y para el Ca^{2+} (Bohlen y Dermietzel, 2006). Los receptores a kainato de alta afinidad están formados por diferentes subunidades, que pertenecen a dos clases estructurales. Estas dos clases consisten en los subtipos GluK1 (GluR5), GluK2 (GluR6), GluK3 (GluR7), GluK4 (KA1) o GluK5 (KA2). La homología de secuencia de ambas clases es inferior al 50% (Bohlen y Dermietzel, 2006; Akgül et al., 2016). Los receptores a kainato se ensamblan a partir de cinco subunidades (GluK1-5), mientras que los GluK1-3 (anteriormente denominados GluR5-7) pueden formar receptores homoméricos y heteroméricos, los GluK4-5 requiere un ensamblaje heteromérico con una de las subunidades GluK1-3 para formar canales funcionales (Møllerud et al., 2017).

Las subunidades de receptores kainato se expresan ampliamente en el cerebro y las interneuronas están particularmente enriquecidas con GluK1, GluK2 y GluK4, donde actúan para regular la actividad pre y postsináptica (Akgül et al., 2016). Cada

subunidad está formada por los dominios extracelular N-terminal (NTD), que existen como dímeros con simetría doble y están próximos a los dominios de unión a ligandos (LBD) que albergan el sitio de unión para el (S)-glutamato, un dominio transmembrana helicoidal (TMD) y un dominio intracelular C-terminal (CTD) altamente flexible. Los TMD presentan una simetría cuádruple, mientras que los LBD y los CTD presentan una simetría doble y se disponen como dímeros de dímeros. Cada LBD contiene dos subdominios, D1 y D2, que forman una estructura en forma de concha con el sitio de unión al agonista situado entre D1 y D2, y dos dominios D1 adyacentes que forman la interfaz del dímero LBD. Tras la unión del agonista, D2 se mueve hacia D1, transfiriendo una tensión conformacional al TMD, lo que promueve la apertura del canal. El receptor puede sufrir una desensibilización (interrupción de la interfaz D1-D1 con el glutamato aún unido) o una desactivación (desvinculación del glutamato), lo que conduce al cierre del canal (Larsen et al., 2017; Møllerud et al., 2017).

Se han encontrado receptores a kainato en el neocórtex, el córtex piriforme y la formación del hipocampo, así como en el caudado-putamen, el núcleo reticular del tálamo y en otras zonas del cerebro (Bohlen y Dermietzel, 2006). Hasta la fecha, se han descrito las estructuras del LBD de los tres receptores a kainato de baja afinidad, GluK1-3, mientras que no se han publicado hasta ahora las estructuras de las subunidades del receptor a kainato de alta afinidad GluK4 y GluK5. Sin embargo, recientemente hemos conseguido determinar la estructura del GluK4-LBD. El LBD está formado por una estructura en forma de concha, compuesta por dos lóbulos D1 y D2. El ligando ortostérico (S)-glutamato o sitio del receptor donde interacciona glutamato, así como los agonistas y antagonistas competitivos, se unen en un sitio situado entre los dos lóbulos. Una superposición de las estructuras LBD de GluK1-3 muestra que la arquitectura general es muy similar (Møllerud et al., 2017).

La activación de los receptores a kainato postsinápticos por agonistas exógenos despolariza las interneuronas, aumentando su tasa de disparo del potencial de acción, lo que resulta en un aumento del impulso inhibitorio en las células piramidales. Las corrientes internas evocadas por los receptores a kainato están

ausentes en las interneuronas del estrato radiado de CA3 en los ratones con pérdida de función de GluK2, pero persisten en los knockouts de GluK1, lo que es consistente con un papel prominente de los receptores a kainato que contienen GluK2 en poblaciones específicas de interneuronas, mientras que en las interneuronas del estrato radiado de CA1 el kainato podría evocar corrientes internas en cualquiera de los ratones con pérdida de función de GluK1 o GluK2, pero no en el knockout doble de GluK1/GluK2 (Akgül et al., 2016). Los sitios de unión de alta afinidad para el kainato se localizan preferentemente en las membranas presinápticas. Por lo tanto, es posible que estos receptores participen principalmente en la modulación de la liberación de aminoácidos excitadores y neurotransmisores o neuromoduladores adicionales (Bohlen y Dermietzel, 2006). El dominio N-terminal es principalmente importante para el ensamblaje del receptor tetramérico y se cree que cumple una función moduladora (Møllerud et al., 2017).

Receptores metabotrópicos

Los mGluR son una familia de receptores asociados con proteínas G y median mecanismos de señalización activando diferentes cascadas de señalización, los receptores de la familia C son inusuales porque, además del dominio 7TM que define a los GPCR, poseen dominios extracelulares (ECD) aminotermiales relativamente grandes que forman dímeros obligatorios y contienen los sitios de unión del ligando ortostérico. Se conocen 8 tipos de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR1-8), organizados en tres grupos (grupo I, II y III) teniendo en cuenta la homología de sus secuencias, la respuesta farmacológica a los agonistas y el acoplamiento a sistemas intracelulares de transducción de las señales (Fig. 13) (Albarracín et al., 2016; Koehl et al., 2019). Los receptores metabotrópicos de glutamato (Qp) están acoplados a proteínas G y en la transducción de la señal intervienen diferentes sistemas de segundos mensajeros. Los receptores metabotrópicos generan respuestas postsinápticas lentas tras un estímulo adecuado. Los receptores metabotrópicos de glutamato revelan una considerable diversidad en las vías de transducción de señales. Interactúan con el sistema de la

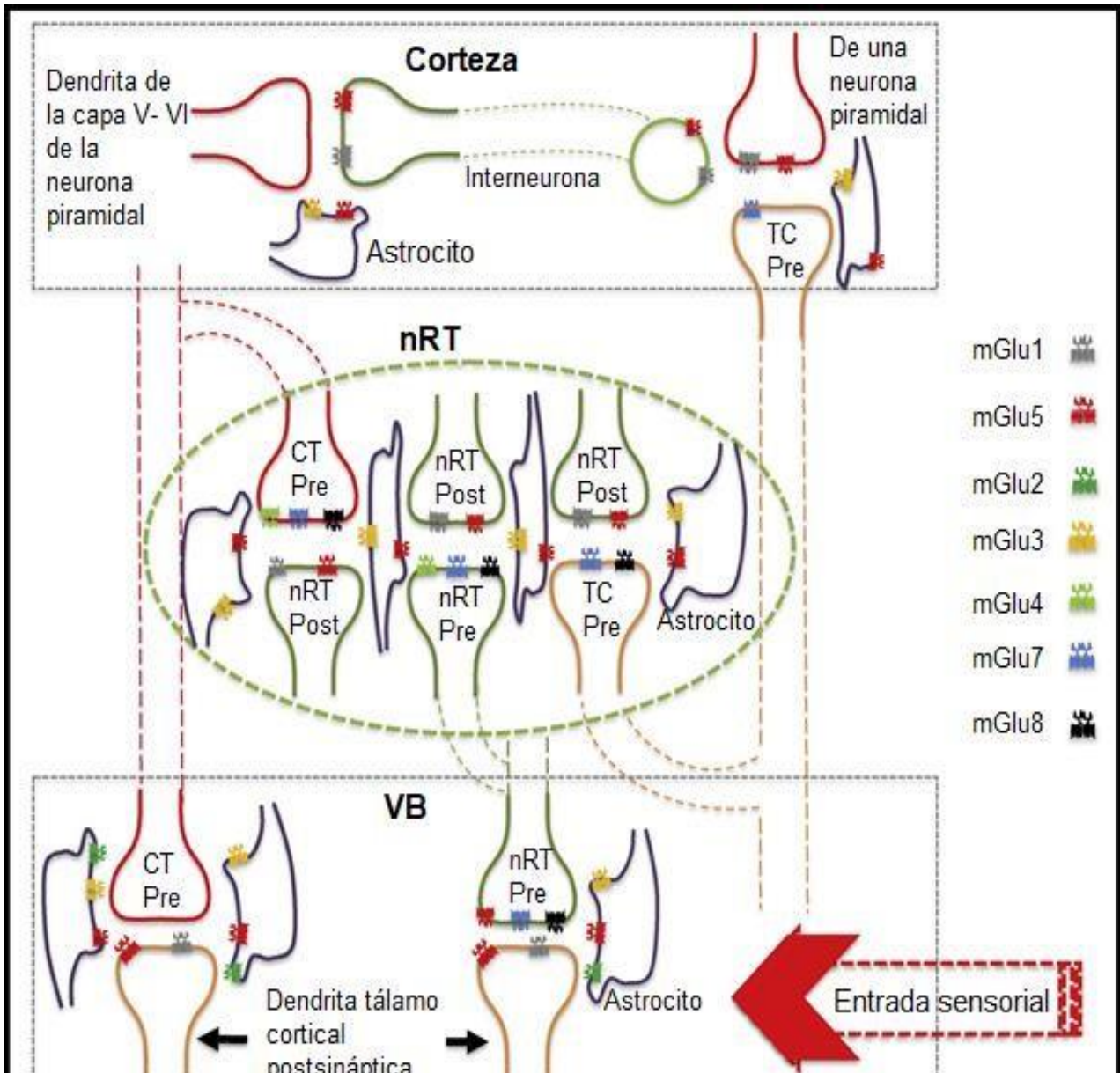


Fig. 13 Diagrama que muestra la localización sináptica de los subtipos de receptores mGlu en la modulación de las crisis de ausencia. En rojo, espina dendrítica de la célula piramidal (por ejemplo, capa IV), proyección glutamatergica cortico-talámica (CT) en el tálamo ventrobasal con colateral en el núcleo talámico reticular (nRT). La neurona talámica glutamatergica de relevo (CT) envía una proyección (en naranja) a las capas profundas de la corteza (por ejemplo, la capa VI) y colateral al nRT. La neurona GABAérgica de la nRT, en verde, envía una proyección al VB y colateralmente a la nRT. Las sinapsis están rodeadas en su mayoría por procesos astrocíticos (en púrpura) que expresan distintos subtipos de receptores de mGlu (principalmente mGlu3 y mGlu5), como se indica en los diferentes colores. Los receptores mGlu1 y mGlu5 (también presentes en los astrocitos) se localizan perisinápticamente en las sinapsis excitatorias. Los receptores del grupo II (mGlu2 y 3) están presentes en las terminales sinápticas corticales y talámicas. Los receptores mGlu3 se expresan en los astrocitos, y la actividad de mGlu2 se ha identificado recientemente en los astrocitos mediante una combinación de métodos electrofisiológicos y farmacológicos. Los subtipos de mGlu4, 7 y 8 suelen localizarse presinápticamente en regiones activas (Ngomba et al., 2018).

adenilato ciclasa o con el sistema de la proteína quinasa C (Bohlen y Dermietzel,

2006).

En la subfamilia mGlu, el ECD está compuesto por un dominio Venus flytrap (VFT) conservado y de unión a ligandos y un CRD. El VFT está conectado al dominio 7TM por medio del CRD, que proporciona un enlace semirrígido entre los dominios de unión al ligando y 7TM (de señalización). Los trabajos estructurales anteriores sobre los VFT aislados han demostrado que la unión del agonista conduce a dos cambios estructurales importantes en la conformación del dímero. El primero es el cierre de los dos lóbulos de la VFT. Los estudios de señalización en células vivas han sugerido que el cierre de la VFT es esencial para la activación, siendo el cierre de uno de los lóbulos suficiente para la señalización, mientras que el cierre de ambos lóbulos es necesario para la plena eficacia. El segundo cambio conformacional implica una reorientación intersubunitaria que acerca los CRDs de los VFTs adyacentes (Fig. 14) (Niswender et al., 2010; Koehl et al., 2019). Además, también

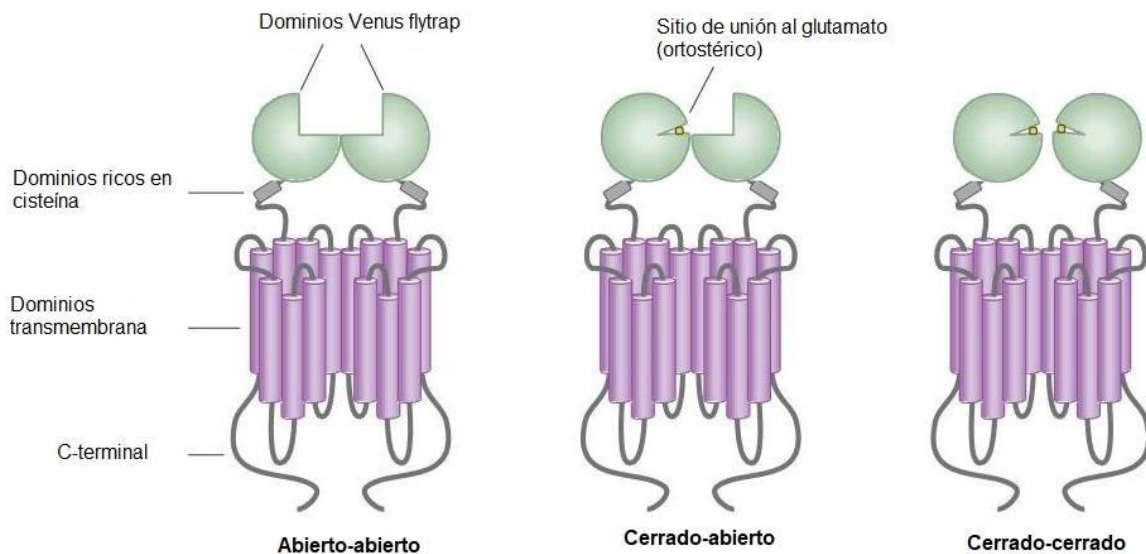


Fig. 14 Diagrama esquemático del dímero mGluR en diferentes estados de actividad. Los dímeros mGluR contienen dos grandes dominios extracelulares llamados dominios Venus flytrap (VFD), que se unen al glutamato y otros ligandos ortostéricos. El dominio rico en cisteína vincula los VFD con siete dominios transmembrana; el extremo C-terminal mira intracelularmente y, a menudo, está sujeto a empalmes alternativos para generar diferentes colas de proteína C-terminal. El estado abierto-abierto (izquierda) es el estado inactivo y puede ser estabilizado por antagonistas. Uno o dos VFD pueden unirse al glutamato, lo que da como resultado conformaciones de receptores activos (Niswender et al, 2010).

puede producirse un acoplamiento directo de las proteínas G a los canales de cationes, ya que la activación de los receptores metabotrópicos puede influir en los canales de K^+ y Ca^{2+} activados por voltaje (Bohlen y Dermietzel, 2006).

Los ocho receptores se han clasificado en tres grupos en función de su vinculación con los sistemas de segundo mensajero y su farmacología: el grupo I (mGluR1 y mGluR5) actúa a través del sistema de la fosfolipasa C, mientras que el grupo II (mGluR2 y mGluR3) y el grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) inhiben la adenilato ciclasa (Tab. 2). Los grupos II y III difieren en su afinidad a varios agonistas. Los receptores metabotrópicos del grupo II pueden ser activados por CCG, mientras que los receptores del grupo III se unen a los agonistas L-serina-O-fosfato y 2-AP4 (Bohlen y Dermietzel, 2006; Niswender et al., 2010). La clasificación de los receptores de mGlu en grupos se basa en sus propiedades farmacológicas y en el perfil de homología de la secuencia de aminoácidos. Estos receptores están acoplados a diferentes proteínas G y modulan las respuestas neuronales postsinápticas lentas, ya sea a través de la maquinaria presináptica o postsináptica o mediante la modulación de la función de los astrocitos (Ngomba et al., 2018).

Los subtipos de receptores mGlu1 y mGlu5 son miembros del grupo I y están acoplados a las proteínas Gq/G11, que al activarse desencadenan la hidrólisis del polifosfite que conduce a la producción de inositol-1,4,5-trifosfato y diacilglicerol. Estos receptores también son capaces de regular la actividad de diferentes tipos de canales de Ca^{2+} y K^+ (Ngomba et al., 2018). Los receptores mGluR1 se encontraron en altas densidades en las siguientes áreas: el hipocampo, el tálamo, el septo lateral, el bulbo olfativo y en las células de Purkinje del cerebelo. Parece que se localizan postsinápticamente, y los receptores mGluR5 se encuentran en la corteza cerebral, el hipocampo (áreas CA1-CA4, subículo, giro dentado), el tabique lateral, el caudado-putamen, el núcleo accumbens y en el bulbo olfativo (Bohlen y Dermietzel, 2006). Los mGluR5 están compuestos por un gran dominio extracelular N-terminal que contiene el sitio de unión al glutamato y segmentos transmembrana de siete hélices (7TM) que pueden conectarse a la mayoría de los agonistas del glutamato, como los moduladores alostéricos positivos (PAM) y los moduladores

alostéricos negativos (NAM). Se localizan en las dendritas postsinápticas de las neuronas talámicas y en las interneuronas GABAérgicas de la corteza. Las células gliales que expresan receptores mGlu5 también pueden modular las sinapsis dentro del tálamo, particularmente en las entradas al tálamo somatosensorial ventrobasal (VB). Como el mGluR5 se asocia con los receptores NMDA mediante la unión física

Tabla 2. Características clave de los mGluR (Niswender et al., 2010)

<i>Grupo</i>	Variantes de empalme/Receptor	Expresión del SNC	Localización sináptica	Vías de señalización del grupo
<i>Grupo I</i>	mGluR1 Sabor mGluR1	Extendido en las neuronas Papilas gustativas	Predominantemente postsináptico	Estimulación de la fosfolipasa C Estimulación de adenilil ciclasa (Algunos sistemas) Fosforilación de MAP quinasa
	MGLuR5	Extendido en neuronas, astrocitos		
<i>Grupo II</i>	mGluR2	Extendido en las neuronas	Presináptico y postsináptico	Inhibición de adenilil ciclasa Activación de canales de K ⁺ Inhibición de canales de Ca ⁺²
	MGLuR3 GRM3A2 GRM3A4 GRM3A2A3	Extendido en neuronas, astrocitos		
<i>Grupo III</i>	mGluR4	Extendido en las neuronas, alto en el cerebro	Predominantemente presináptico	Inhibición de adenilil ciclasa Activación de canales de K ⁺ Inhibición de canales de Ca ⁺²
	Prueba mGluR4	Papilas gustativas		
	mGluR6	Retina	Postsinápticos en células retinales ON-bipolares	Estimulación de cGMP fosfodiesterasa (mGluR6)
	MGLuR7	Extendido en las neuronas	Zona activa de terminales presinápticas	
	mGluR8	Expresión más baja y más restringida que mGluR4/7	Predominantemente presináptico	

y las proteínas de andamiaje, y la activación del mGluR5 mejora la función de los receptores NMDA, es razonable postular que el mGluR5 modula la PPI (prepulse inhibition paradigms) mediada por los receptores NMDA (Wu et al., 2018; Ngomba et al., 2018).

Los receptores del grupo II (mGlu2 y mGlu3) están acoplados a las proteínas Gi/Go, que inhiben la actividad de la adenil ciclasa y de los canales de Ca²⁺ sensibles al voltaje (VSCC). El análisis molecular muestra que los receptores mGlu3 tienen una mayor expresión en los terminales GABAérgicos de la TRN que en las sinapsis glutamatérgicas. Estos receptores también están presentes en los axones de la capa VI cortical. Los receptores mGlu3 son expresados por las células gliales, y se ha identificado la actividad de los receptores mGlu2 en los astrocitos de los núcleos talámicos ventrobasales (Ngomba et al., 2018). Los receptores mGluR2 se han mostrado en la corteza entorrinal, la corteza parasubicular, el giro dentado, los bulbos olfatorios accesorios y en las células de Golgi del cerebelo, donde parecen estar localizados principalmente en sitios presinápticos mientras que los receptores mGluR3 están más ampliamente distribuidos que los mGluR2 en el cerebro. Se han demostrado en la corteza cerebral, el giro dentado, el núcleo reticular del tálamo, el caudado-putamen y en el núcleo supraóptico. Además, se han encontrado receptores mGluR3 en la glía (Bohlen y Dermietzel, 2006).

El grupo III comprende los receptores mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8, que también están acoplados a proteínas Gi/Go, de forma similar a los receptores del grupo II. Todos, excepto el mGlu6, se expresan en la red cortico-tálamo-cortical. Los receptores mGlu4 se encuentran en los terminales glutamatérgicos de la TRN y en la VB, mientras que los mGlu7 y mGlu8 están presentes también en las neuronas de la TRN (Ngomba et al., 2018). La expresión de los receptores mGluR4 es prominente en el giro dentado, el área CA3 del hipocampo, la corteza entorrinal, el tabique lateral, el tálamo, el bulbo olfativo, el núcleo pontino y en las células granulares del cerebelo (Bohlen y Dermietzel, 2006). Los receptores mGlu del grupo III parecen ser importantes en los mecanismos que subyacen al inicio de las crisis

de ausencia. Diferentes estudios relacionan el gen del receptor humano mGlu4 con las epilepsias generalizadas genéticas/idiopáticas (Ngomba et al., 2018).

Los receptores mGluR6 parecen estar ausentes de los tejidos cerebrales, pero se expresan en las células bipolares de la retina (Bohlen y Dermietzel, 2006). Los otros receptores del grupo III (a saber, mGlu7 y mGlu8) están implicados en la modulación de la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria. El receptor mGlu7 tiene una afinidad muy baja por el glutamato, lo que permite el reclutamiento selectivo del receptor durante niveles altos de actividad sináptica. Por el contrario, la activación agonista prolongada del receptor mGlu7 también puede activar una vía de señalización mediada por la fosfolipasa C que aumenta la liberación de glutamato (Ngomba et al., 2018). Se ha encontrado expresión de mGluR7 en la corteza cerebral, el hipocampo, el tálamo, el caudado-putamen y en el bulbo olfativo, y los receptores mGluR8 están más restringidos localmente y se encuentran en el bulbo olfativo, el tubérculo olfativo y en los cuerpos mamilares (Bohlen y Dermietzel, 2006).

Transportadores

Los transportes de glutamato son proteínas transmembrana que se traducen a partir de las familias de genes transportadores de solutos, como SCL 1, SCL 7, SCL 17 y SCL25. La familia SCL 1 incluye siete miembros. Cinco de ellos son transportadores de aminoácidos excitatorios (EAAT) que transportan glutamato. A través de los EAAT que regula esta captación desde el espacio extracelular hacia las neuronas o la glía, el glutamato se elimina activamente de la hendidura sináptica y luego se transporta al citosol (Fig. 15). Hasta la fecha, se ha identificado una familia de cinco miembros diferentes de los transportadores de aminoácidos excitatorios (EAAT): EAAT1/GLAST, EAAT2/GLT-1, EAAT3/EAAC1, EAAT4 y EAAT5 (Bohlen y Dermietzel, 2006; Chang et al., 2020).

El EAAT4 se localiza en las células de Purkinje del cerebelo, mientras que el EAAT5 se localiza en la retina. GLAST y GLT-1 se expresan principalmente en los astrocitos, EAAC1 se localiza principalmente en las neuronas postsinápticas (Chang et al., 2020). Los transportadores son esenciales en la terminación de la señal

excitatoria y reducen los niveles de glutamato extracelular por debajo de los umbrales que podrían inducir daños excitotóxicos. Una reducción de la capacidad de transporte se asocia a un aumento concomitante de la neurotoxicidad (Bohlen y Dermietzel, 2006). También otra forma de transportar glutamato es transformándolo en glutamina. El citosol astrocítico contiene altos niveles de glutamina sintasa, que

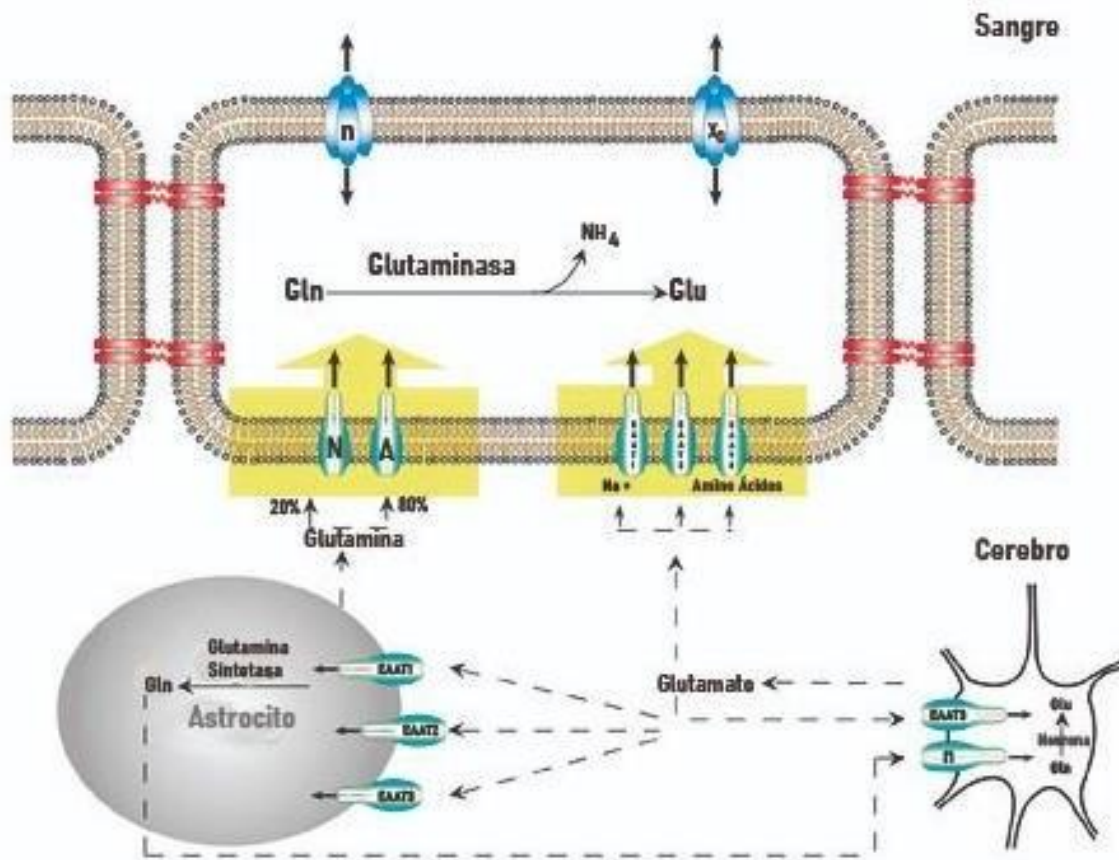


Fig. 15 Mecanismo de transporte del glutamato entre la sangre y el cerebro con el uso de transportadores (Schultz et al., 2019).

lo transforma. Una vez formada la glutamina, se transporta al líquido extracelular. Las neuronas captan la glutamina y la convierten en glutamato mediante la deaminasa. Este transporte y metabolización previene los altos niveles de glutamato extracelular que resultan en la excitotoxicidad de las neuronas (Chang et al., 2020).

Enfermedades

Se observó que la exposición prenatal al estrés materno afecta al neurodesarrollo de la descendencia, a la función neurocognitiva, al procesamiento cerebral, a la conectividad funcional y estructural del cerebro que implica a la amígdala y a la corteza prefrontal, y al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Todos estos cambios aumentan el riesgo de problemas de comportamiento y salud mental más adelante en la vida (Miguel et al., 2019). Se ha propuesto que la alteración del sistema de glutamato o la desregulación de la homeostasis del glutamato es un factor común que contribuye a una amplia variedad de enfermedades neurológicas. Como principales reguladores de la homeostasis del glutamato, no es de extrañar que las EAAT estén implicadas en la patología de estas enfermedades (Suárez-Pozos et al., 2020).

Las funciones cruciales de glutamato en la neurotransmisión excitatoria indican que la interrupción de la señalización normal a través de los iGluR está implicada en una amplia gama de trastornos y enfermedades neuropatológicas, como la epilepsia, el daño cerebral, la EA, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple y la esquizofrenia, lo que convierte a los iGluR en importantes dianas farmacológicas con fines terapéuticos (Chang et al., 2020). Varios resultados clínicos obtenidos mediante imágenes por resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPET) han revelado ligeras alteraciones en el contenido de glutamato en el cerebro de pacientes con Enfermedad de Parkinson que indican un aumento de la neurotransmisión de glutamato. Una posibilidad es que, con la progresión de la enfermedad, la excitación glutamatérgica sostenida de las neuronas sustancia negra pars compacta causada por la desinhibición de núcleo subtalámico pueda promover aún más la pérdida neuronal dopaminérgica (Fig. 16) (Iovino et al., 2020). Por ejemplo las disfunciones de la actividad de los receptores NMDA en las neuronas inhibitorias provocan la desinhibición de las neuronas glutamatérgicas, lo que aumenta los niveles de glutamato extracelular en la hendidura sináptica, especialmente en la corteza prefrontal (CPF). En estudios postmortem previos en

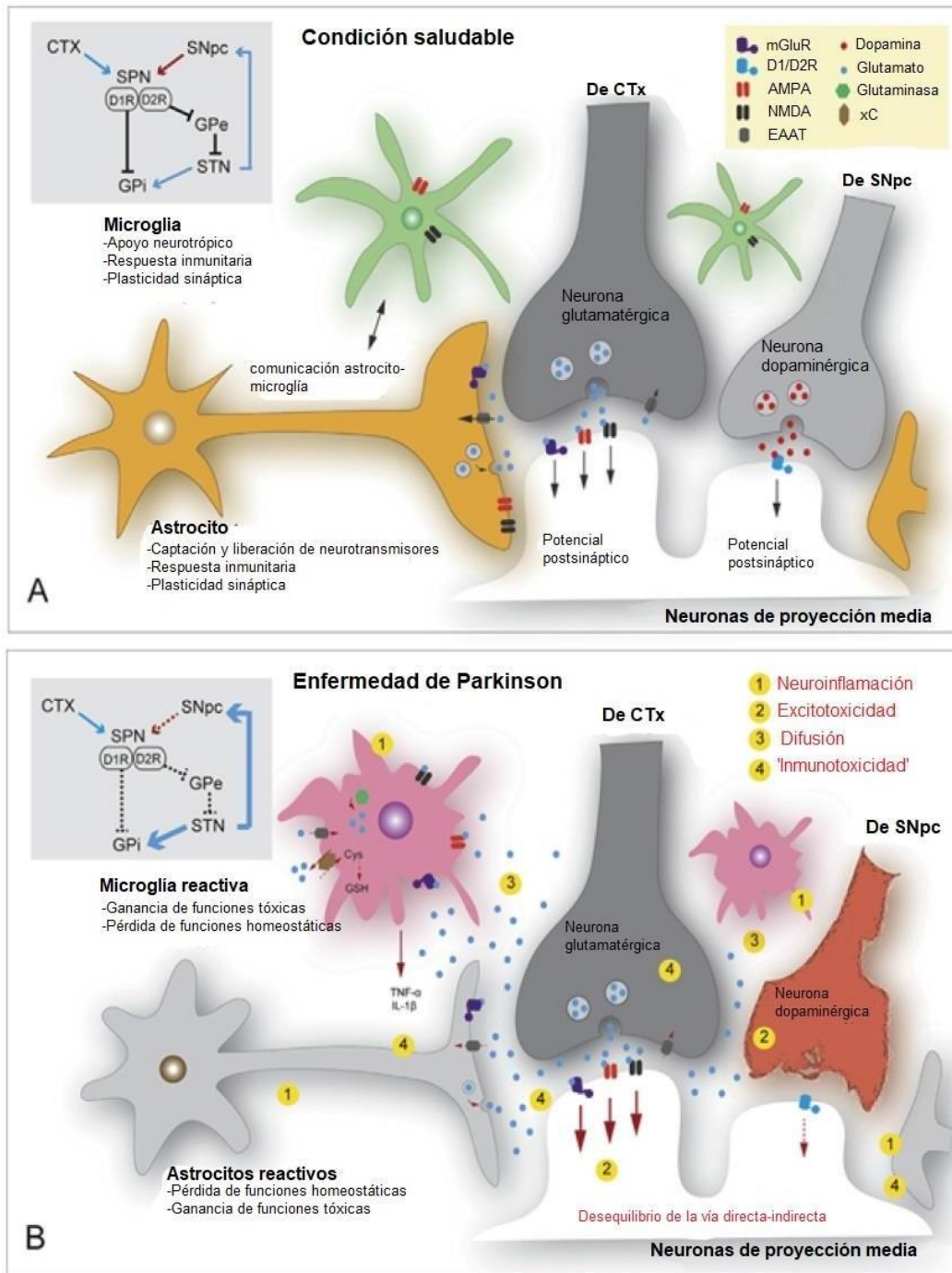


Fig. 16 Manejo del glutamato en el estriado y el papel de las células gliales. Se detallan los acontecimientos en el estriado en condiciones de salud, centrándose en las funciones de los astrocitos y la microglía (A). Impacto de la pérdida o ganancia de funciones de los astrocitos y la microglía en la captación de glutamato, el derrame y la inflamación, lo que resulta en una neurodegeneración exacerbada (B). Circuitos fronto-basales implicados en la modulación de los movimientos voluntarios y el deterioro de la conectividad causado por la degeneración de la DA en la EP (recuadro gris) (Iovino et al., 2020).

pacientes con esquizofrenia, se han detectado tanto cambios morfológicos en las

neuronas glutamatérgicas como cambios en la síntesis y expresión de la glutamina en la corteza cerebral (Wu et al., 2018). La primera pista de la implicación de los receptores NMDA en la esquizofrenia resultó de las observaciones de que los bloqueadores de los receptores NMDA, como la fenciclidina (PCP) y la ketamina, inducían en individuos sanos síntomas psicóticos y negativos, así como deterioro cognitivo, que se asemejan a los presentes en la esquizofrenia y exacerbaban estos síntomas en los pacientes esquizofrénicos (Adell, 2020).

Una señalización sináptica inadecuada de los receptores NMDA puede perjudicar la supervivencia de las células neuronales, mientras que una señalización excesiva de los receptores NMDA puede causar neurotoxicidad. La estimulación anormal de la señalización glutamatérgica puede dañar o matar a las neuronas. La evidencia acumulada ha demostrado que la excitotoxicidad del glutamato puede estar asociada con una neurodegeneración retardada y de evolución lenta (Chang et al., 2020). El exceso de glutamato precipita la excitotoxicidad, la alteración de la fuerza sináptica, la reducción de la densidad de las espinas dendríticas, la retracción dendrítica y la reducción de la ramificación dendrítica en el CPF (Abdallah et al., 2015). Esto ocurre cuando se liberan grandes cantidades de glutamato o aspartato en el espacio extracelular con la consecuencia de la hiperactivación de los receptores de glutamato. El efecto excitotóxico está relacionado con la entrada masiva de Ca^{2+} en las células como consecuencia de la activación sostenida de los receptores de glutamato. El aumento excesivo del Ca^{2+} intracelular, se da principalmente a través de los receptores NMDA, porque la permeabilidad de los receptores NMDA es considerablemente mayor para los iones de Ca^{2+} que otros iGluR. La despolarización adecuada de la membrana postsináptica y otros factores que eliminan el bloqueo de Mg^{2+} pueden activar leve y crónicamente los receptores NMDA, provocando una entrada prolongada de Ca^{2+} en la neurona postsináptica. La estimulación excesiva de la señalización de Ca^{2+} provoca la pérdida gradual de la función sináptica, la perturbación de las proteínas del citoesqueleto, la activación de proteasas y fosfolipasas y finalmente la muerte de la neurona. Además de su actividad proteolítica y lipolítica, estas enzimas dan lugar a la formación de radicales libres que dañan las células (Bohlen y Dermietzel, 2006, Chang et al., 2020).

La tormenta de glutamato y la sobrecarga de Ca^{2+} , a través de los receptores de glutamato, desencadenarían la neurotoxicidad y la poda dendrítica acelerada a través de la activación local de la vía de la apoptosis mitocondrial y de la cascada de la caspasa-3, lo que llevaría a la pérdida de densidad de las espinas dendríticas. La apoptosis es una forma de muerte celular programada que está regulada por una compleja cascada de proteínas proapoptóticas (Bax) y antiapoptóticas (Bcl-2 y Bcl-XL) en la que las caspasas son los ejecutores finales y los impulsores clave del programa apoptótico (Parellada et al., 2021). Se ha estudiado también que la activación inmunitaria materna también provoca una hipofunción de los receptores NMDA en el hipocampo de la descendencia. Por ejemplo, la provocación materna con lipopolisacáridos provocó breves alteraciones en la actividad sináptica de los receptores NMDA en el hipocampo. Esta interferencia materna también aumentó la capacidad de respuesta de la función sináptica mediada por receptores NMDA y la depresión a largo plazo en la región CA1 del hipocampo en ratas adolescentes (Wu et al., 2018). La exposición a F durante las etapas embrionaria y de lactancia perjudicó la capacidad de aprendizaje y memoria de las crías de ratón, al inhibir la expresión de ARNm de las subunidades del receptor de glutamato, incluyendo GluR2, NR2B y mGluR2, entre las cuales GluR2 fue la molécula más sensible en el hipocampo (Sun et al., 2018b).

Tratamiento con medicación

Memantina

La memantina bloquea los sitios del receptor NMDA con sus propiedades no competitivas. Con modelos de ratas, los estudios han demostrado que la memantina tiene propiedades antinociceptivas con respecto a la inflamación, y también se ha demostrado que previene la hiperalgesia en modelos de ratas artríticas (Aiyer et al., 2018). Se ha postulado que la memantina ejerce su efecto terapéutico a través de su acción como antagonista de los receptores NMDA de baja a moderada afinidad, no competitivo (canal abierto), no selectivo y dependiente de voltaje, que se une preferentemente a los canales de Ca^{2+} operados por los receptores NMDA (Matsunaga et al., 2018). Este agente farmacológico es un antagonista parcial del

receptor NMDA, es relativamente ineficaz para bloquear el receptor a niveles bajos de actividad y sólo se vuelve más eficaz a una mayor concentración de sobreactivación del glutamato. Durante la actividad sináptica normal, los canales NMDA se abren por término medio durante unos pocos milisegundos y la memantina tiene un impacto mínimo sobre este receptor. Sin embargo, en condiciones excitotóxicas, cuando el receptor tiene una activación prolongada, la memantina se convierte en un antagonista más eficaz. Además de las propiedades del agente de afinidad baja a moderada, la memantina actúa sobre el canal iónico del receptor NMDA con una cinética rápida y una alta dependencia del voltaje (Aiyer et al., 2018).

Ketamina

Se sabe que la ketamina, se une por igual a los subtipos 2A a 2D de NMDA, es un antagonista del receptor NMDA de alta afinidad, por lo que tiene efectos de bloqueo a largo plazo del receptor y una fuerte inhibición de la hiperexcitabilidad neuronal que se produce en el dolor neuropático. Se ha demostrado que la ketamina supera fácilmente la capacidad fisiológica de la compuerta de voltaje dependiente del magnesio del receptor NMDA para bloquear el flujo de iones a través del canal del receptor (Aiyer et al., 2018). El antagonismo de la ketamina sobre el receptor glutamatérgico NMDA es el primer paso de una cascada de acontecimientos que incluye un rápido aumento de la liberación de glutamato presináptico, una mayor actividad regional en las redes excitatorias y, en última instancia, marcados cambios en la plasticidad y la conectividad sinápticas (Abdallah et al., 2015). La ketamina se une de forma no competitiva al sitio de unión de la fenciclidina de los receptores NMDA y modifica los receptores mediante mecanismos alostéricos (Fig. 17) (Aiyer et al., 2018). Más concretamente, una serie de estudios recientes en roedores ha demostrado que la administración de dosis bajas de ketamina desencadena rápidamente tres acontecimientos consecutivos en primer lugar, una desinhibición presináptica de las neuronas glutamatérgicas, que conduce a un aumento del glutamato; en segundo lugar, una mayor activación del receptor de glutamato AMPA, combinada con el bloqueo de los receptores NMDA extrasinápticos; y en

tercer lugar, una activación postsináptica de las vías de señalización relacionadas con la neuroplasticidad que implican al BDNF y al mTORC1, lo que da lugar a una sinaptogénesis y una potenciación sináptica general (Abdallah et al., 2015).

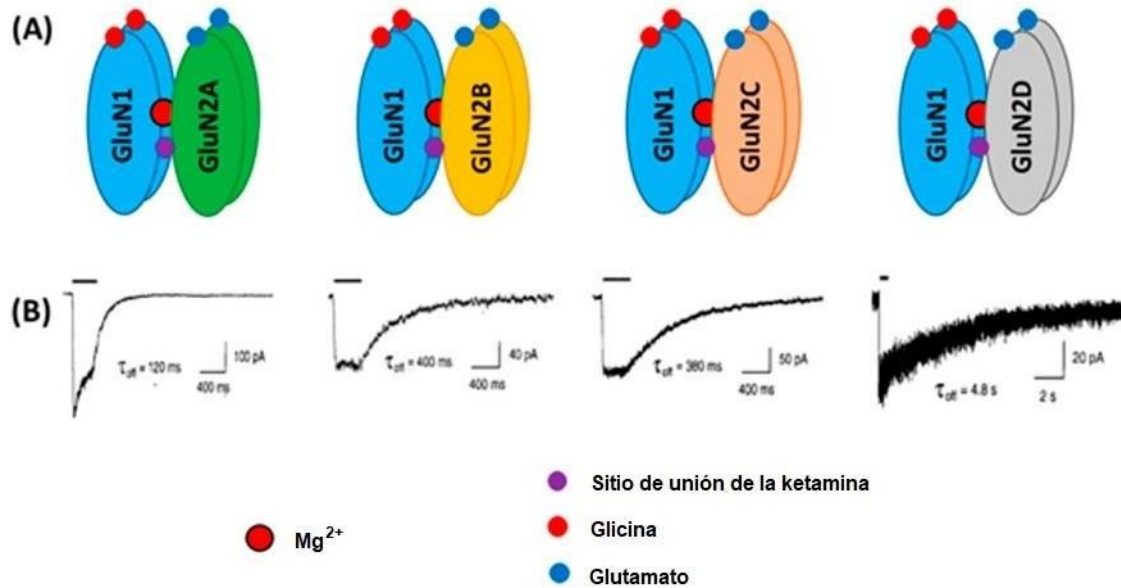


Fig. 17 Ilustración esquemática de los receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) que contienen *GluN1* y diferentes subtipos de *GluN2* (A). Los trazos inferiores (B) indican los registros de patch-clamp de células enteras de las respuestas de la aplicación breve de glutamato (1 ms de 1mMglutamato) a los subtipos de receptores NMDA diheteroméricos recombinantes expresados en células HEK293 (Adell, 2020).

CHPG, el DFB, el CDPPB y MK-801

La normalización del exceso de glutamato extracelular se consigue con agonistas de los mGluR (por ejemplo, mGluR2/3, mGluR5) y puede utilizarse para la terapia de la esquizofrenia. Se ha sugerido que tanto los agonistas de los receptores de glutamato metabotrópicos como los inhibidores de la captación de glicina son útiles para el tratamiento de la esquizofrenia. En los últimos años, varios ensayos clínicos han constatado que tanto los inhibidores de la glicina como los ligandos del glutamato no tuvieron éxito, aunque esto no excluye su potencial en el futuro para el tratamiento de los trastornos mentales. En particular, se han diseñado algunos grupos novedosos de fármacos relacionados con los mGluR, como los agonistas del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5), que se centran más en

múltiples receptores y se espera que tengan mejores efectos terapéuticos (Wu et al., 2018). Por ejemplo, se ha usado la DHPG como agonista sustituto para todos los experimentos neuronales. Aunque el DHPG es un agonista no selectivo del grupo I del mGlu y puede activar tanto el mGlu1 como el mGlu5, se ha demostrado previamente que el mGlu1 no contribuye significativamente a las respuestas del DHPG en las neuronas corticales (Hellyer et al., 2019).

Se han comparado diferentes agonistas de mGluR5 y PAMs entre los diferentes impedimentos de la IPP inducidos por los antagonistas del receptor NMDA. Se investigó cómo tres agonistas de mGluR5, a saber, CHPG, 3,3-difluorobenzaldazine (DFB) y CDPPB, interactuaron con tres antagonistas del receptor NMDA, a saber, ketamina, ácido D-2-amino-5-fosfonoaléico (D-APV) e ifenprodil. Se descubrió que el CHPG, el DFB y el CDPPB invertían los efectos supresores de la ketamina sobre los potenciales de campo mediados por receptores NMDA. Sin embargo, a diferencia de la CHPG y el CDPPB, el DFB no impidió el bloqueo de los receptores NMDA inducido por la D-APV. Del mismo modo, otro ha demostrado que el CHPG y el DFB tenían eficacias distintas en la atenuación de los déficits de IPP inducidos por la ketamina (Wu et al., 2018). Los ligandos ortostéricos mGlu5 glutamato y DHPG fueron agonistas completos para la movilización de Ca^{2+} y posteriormente desensibilizaron la movilización de mGlu5 Ca^{2+} inducida por el glutamato con potencias y efectos máximos similares entre sí (Hellyer et al., 2019).

Aunque los efectos del ACPD sobre diversos comportamientos dependen de la tarea, la mayoría de los estudios muestran que la locomoción y las funciones cognitivas superiores no se ven alteradas por este fármaco cuando se inyecta solo (Vales et al., 2010). Los receptores NMDA y el mGluR5 han sido implicados en el modelo de deficiencia de vitamina-D de la esquizofrenia. Se ha demostrado que el agonista de mGluR5 CHPG normalizó completamente la habituación al tablero de agujeros en los animales deficientes, mientras que la administración del antagonista del receptor NMDA MK-801 a las ratas deficientes de vitamina D provocó un aumento de la locomoción en la tarea de tablero de agujeros y una mayor respuesta auditiva, pero no hubo alteraciones en la IPP, lo que sugiere que la depleción de

vitamina D no perjudicó el gating sensoriomotor (Wu et al., 2018). En estudios anteriores se aplicó MK-801 a la dosis de 0,1 mg/kg, que provoca un déficit cognitivo sin un aumento de la actividad de locomoción. Esta configuración permite estudiar el efecto de los fármacos sobre la cognición por separado del efecto sobre la hiperlocución (Vales et al., 2010).

Los receptores NMDA contienen al menos una subunidad NR1, junto con diferentes combinaciones de NR2 y NR3. La subunidad NR2 comprende cuatro componentes, a saber, NR2A-D, y la subunidad NR3 contiene los componentes NR3A y NR3B. Dentro del canal de los receptores NMDA, hay un sitio de unión, que es el objetivo del antagonista de los receptores NMDA (por ejemplo, ketamina, MK-801), y un segundo sitio en la subunidad NR1 para la glicina/D-serina, que debe combinarse con el glutamato para abrir este canal. Estos dos sitios de unión interactúan estrechamente con el mGluR5, actuando como potenciales dianas farmacológicas en el tratamiento de la esquizofrenia (Wu et al., 2018). Se ha observado que la ketamina y el MK-801 reducen la frecuencia y la potencia de las oscilaciones θ en el hipocampo (Adell, 2020).

La metadona es un agonista opiáceo sintético que es al mismo tiempo un potente antagonista de los receptores NMDA. La metadona es única comparada con los otros agentes en el sentido de que tiene un pase de distribución rápido y activo con una vida media de acción corta (alfa), de aproximadamente 3 horas, pero luego es seguida por una fase de eliminación prolongada (beta) que va de 12 a 60 horas. Por consiguiente, se considera un agente de acción prolongada en general. Se ha demostrado que mejora la alodinia mecánica y fría en modelos experimentales de dolor neuropático tanto periférico como central (Aiyer et al., 2018).

Amantadina

El mecanismo de acción de la amantadina para inhibir el NMDA es bastante único en comparación con los demás antagonistas del receptor NMDA. En lugar de bloquear los canales, la amantadina actúa como antagonista en determinadas puertas. Los estudios revelan que el principal mecanismo por el que la amantadina estabiliza el cierre de los canales es mediante la aceleración del cierre de los

canales en un factor importante. Los estudios también muestran que la amantadina estabiliza el cierre del canal a través de una mayor aceleración del cierre del canal. Después de la despolarización, en el canal, la amantadina ayuda a desbloquearse debido a un cambio repentino de voltaje que confirma la idea de que la unión acelera el cierre del canal (Aiyer et al., 2018).

Dextrometorfano

El dextrometorfano (DM) es un antagonista del receptor NMDA no competitivo que bloquea los receptores NMDA de forma dependiente de la dosis. Se cree que desempeña un papel esencial en las afecciones que expresan excitotoxicidad por glutamato (como la esclerosis lateral amiotrófica), ya que el agente tiene la función de suprimir la sobreactividad del sistema del glutamato en el sistema nervioso central. Los estudios in vitro indican que tanto la DM como su principal metabolito (el dextrorfano) antagonizan el NMDA en el sistema nervioso central y en las regiones de la columna vertebral, además de demostrar que inhiben las convulsiones inducidas por el NDMA y atenúan la lesión neuronal por hipoglucemia (Aiyer et al., 2018).

Conclusión

Glutamato es un aminoácido no esencial que cumple funciones diversas en todo el organismo por lo que es aceptable considerarlo como un biomarcador, para concordar con esa idea es necesario saber que este aminoácido tiene representación por sus componentes en diversas zonas, sus receptores pueden ser encontrados en la lengua, en el intestino, lugar donde hay mayor concentración, o en páncreas, por mencionar algunos, gracias a sus enzimas este aminoácido puede ser transformado en más compuestos que tienen funciones importantes como la obtención de energía, la producción y eliminación de más compuestos fuera del organismo, en conclusión por su diversa ubicación y por su diverso uso puede ser visualizado como un posible medio para desarrollar diversas dianas terapéuticas.

A pesar de que en sistema nervioso central, glutamato es considerado el principal neurotransmisor excitador es imposible ignorar que la existencia de más neurotransmisores inhibidores, excitadores o moduladores, ya que juegan un papel importante para lograr “un trabajo en equipo” con la finalidad de mantener la homeostasis en el sistema. Anteriormente enfermedades como la de Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, o la depresión estaban asociados al cambio de un solo neurotransmisor, pero tras años de investigación se ha ido cambiando esa idea, es importante reconocer que un neurotransmisor puede ser el principal generador de un cambio, pero existe toda una vía de comunicación que se verá afectada en donde puede haber más neurotransmisores, un ejemplo de ello es en la enfermedad de Parkinson, donde las neuronas dopaminérgicas eran las que se consideraban la prioridad pues al tener una muerte lenta lo que provocaba la pérdida del control del movimiento las hacían el único blanco, pero con las investigaciones recientes se ha encontrado que una posibilidad es que por la excitotoxicidad generada por el fallo en la liberación y recapturación de glutamato, además de su sobreactivación de receptores, esta pueda ser una causa de esa muerte celular, gracias esta nueva información se han logrado desarrollar nuevos tratamientos. En conclusión es importante continuar con el estudio específico de neurotransmisores y sus componentes, pero también es importante estudiar el trabajo en conjunto para

conocer qué afecta a qué, para lograr desarrollar más tratamientos o dianas terapéuticas.

Perspectivas

- El estudio continuo para obtener nueva información que es publicada es un paso más a lograr entender un a glutamato como neurotransmisor, pero no solo eso, el enfoque puntual sobre sus receptores es la principal base para encontrar medidas certeras para tratar patologías.
- El estudio de múltiple enfoque con el fin de obtener más información que no solo se base en un solo neurotransmisor, sino que se investigue en un medio compartido puede esclarecer más dudas.
- La continua investigación de los fármacos más la mejora de los mismos es un punto clave, pero la investigación de la funcionalidad de transportadores o recapturadores y la investigación de degradadores que controlen la excitotoxicidad puede ser una forma más de tratamiento.
- Al ser la excitotoxicidad un daño que puede ocurrir desde los primeros momentos de vida neonatal es correcto desarrollar más tratamientos para evitar daño en el tejido neuronal que pueda afectar a corto o largo plazo.

Bibliografía

1. Jiménez, J. M., Ruíz, G. A. A., Rosa Ivone Martínez Vázquez Oscar Rolón Lacarriere, Cortés, M. M. M., Ochoterena, C. A. H., Cázares, R. M. V., Vázquez, R. E. M., Navarro, A. M. M., & Aguayo, B. S. (2014). NEURODESARROLLO Y ESTIMULACIÓN TEMPRANA EN PEDIATRÍA. Confederación Nacional de Pediatría de México A.C.
2. Medina Alva, M. del P., Caro Kahn, I., Muñoz Huerta, P., Leyva Sánchez, J., Moreno Calixto, J., & Vega Sánchez, S. M. (2015). Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 32(3), 565. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2015.323.1693>
3. Carlson, B. M. (2019). *Embriología Humana Y Biología del Desarrollo* (6a ed.). Elsevier.
4. Brosnan, J. T., & Brosnan, M. E. (2013). Glutamate: a truly functional amino acid. *Amino Acids*, 45(3), 413–418. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1280-4>
5. Tapiero, H., Mathé, G., Couvreur, P., & Tew, K. D. (2002). II. Glutamine and glutamate. *Biomedecine & Pharmacotherapie [Biomedicine & Pharmacotherapy]*, 56(9), 446–457. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(02\)00285-8](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(02)00285-8)
6. Albarracin, S. L., Baldeon, M. E., Sangronis, E., Petruschina, A. C., & Reyes, F. G. R. (2016). L-glutamate: a key amino acid for sensory and metabolic functions. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 66(2), 101–112.
7. Cynober, L. (2018). Metabolism of dietary glutamate in adults. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 73 Suppl 5(Suppl. 5), 5–14. <https://doi.org/10.1159/000494776>
8. Schultz, J., Uddin, Z., Singh, G., & Howlader, M. M. R. (2020). Correction: Glutamate sensing in biofluids: recent advances and research challenges of electrochemical sensors. *The Analyst*, 145(12), 4369–4371. <https://doi.org/10.1039/d0an90050h>
9. Takahashi, H., Yokoi, N., & Seino, S. (2019). Glutamate as intracellular and extracellular signals in pancreatic islet functions. *Proceedings of the Japan*

- Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, 95(6), 246–260.
<https://doi.org/10.2183/pjab.95.017>
10. Kavalali, E. T. (2015). The mechanisms and functions of spontaneous neurotransmitter release. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(1), 5–16.
<https://doi.org/10.1038/nrn3875>
 11. Cifuentes, F., & Morales, M. A. (2021). Functional implications of neurotransmitter segregation. *Frontiers in Neural Circuits*, 15, 738516.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2021.738516>
 12. Von Bohlen, O., & Von Bohlen, H. (2006). *Neurotransmitters and neuromodulators: Handbook of receptors and biological effects*. Wiley Vch.
 13. Chang, C.-H., Lin, C.-H., & Lane, H.-Y. (2020). D-glutamate and gut Microbiota in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2676.
<https://doi.org/10.3390/ijms21082676>
 14. Matsunaga, S., Kishi, T., Nomura, I., Sakuma, K., Okuya, M., Ikuta, T., & Iwata, N. (2018). The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Safety*, 1–9.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1524870>
 15. Weber, L. A., Tomiello, S., Schöbi, D., Wellstein, K. V., Mueller, D., Iglesias, S., & Stephan, K. E. (2022). Auditory mismatch responses are differentially sensitive to changes in muscarinic acetylcholine versus dopamine receptor function. *ELife*, 11. <https://doi.org/10.7554/elife.7483>
 16. Barker, R. A., & Barasi, S. (2010). *Neurociencia en esquemas*. CTM Servicios Biblio.
 17. Panula, P. (2021). Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 180, 377–387.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820107-7.00023-9>
 18. Miguel, P. M., Pereira, L. O., Silveira, P. P., & Meaney, M. J. (2019). Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 61(10), 1127–1133.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.14182>

19. Wu, Z., Yang, Z., Zhang, M., Bao, X., Han, F., & Li, L. (2018). The role of N-methyl-D-aspartate receptors and metabotropic glutamate receptor 5 in the prepulse inhibition paradigms for studying schizophrenia: pharmacology, neurodevelopment, and genetics. *Behavioural Pharmacology*, *29*(1), 13–27. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000352>
20. Suárez-Pozos, E., Thomason, E. J., & Fuss, B. (2020). Glutamate transporters: Expression and function in oligodendrocytes. *Neurochemical Research*, *45*(3), 551–560. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-02708-x>
21. Parellada, E., & Gassó, P. (2021). Glutamate and microglia activation as a driver of dendritic apoptosis: a core pathophysiological mechanism to understand schizophrenia. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 271. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01385-9>
22. Sun, Z., Zhang, Y., Xue, X., Niu, R., & Wang, J. (2018b). Maternal fluoride exposure during gestation and lactation decreased learning and memory ability, and glutamate receptor mRNA expressions of mouse pups. *Human & Experimental Toxicology*, *37*(1), 87–93. <https://doi.org/10.1177/0960327117693067>
23. Abdallah, C. G., Sanacora, G., Duman, R. S., & Krystal, J. H. (2015). Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annual Review of Medicine*, *66*(1), 509–523. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-053013-062946>
24. Aiyer, R., Mehta, N., Gungor, S., & Gulati, A. (2018). A Systematic review of NMDA receptor antagonists for treatment of Neuropathic Pain in clinical practice. *The Clinical Journal of Pain*, *34*(5), 450–467. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000547>
25. Akgül, G., Abebe, D., Yuan, X. Q., Auville, K., & McBain, C. J. (2019). The Role of AMPARs in the Maturation and Integration of Caudal Ganglionic Eminence-Derived Interneurons into Developing Hippocampal Microcircuits. *Scientific reports*, *9*(1), 5435. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41920-9>
26. Akgül, G., & McBain, C. J. (2016). Diverse roles for ionotropic glutamate receptors on inhibitory interneurons in developing and adult brain: Diverse roles

- for ionotropic glutamate receptors on inhibitory interneurons. *The Journal of Physiology*, 594(19), 5471–5490. <https://doi.org/10.1113/jp271764>
27. Choquet, D., & Hosy, E. (2020). AMPA receptor nanoscale dynamic organization and synaptic plasticities. *Current Opinion in Neurobiology*, 63, 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.04.003>
28. Larsen, A. P., Fièvre, S., Frydenvang, K., Francotte, P., Pirotte, B., Kastrup, J. S., & Mulle, C. (2017). Identification and Structure-Function Study of Positive Allosteric Modulators of Kainate Receptors. *Molecular pharmacology*, 91(6), 576–585. <https://doi.org/10.1124/mol.116.107599>
29. Koehl, A., Hu, H., Feng, D., Sun, B., Zhang, Y., Robertson, M. J., Chu, M., Kobilka, T. S., Laeremans, T., Steyaert, J., Tarrasch, J., Dutta, S., Fonseca, R., Weis, W. I., Mathiesen, J. M., Skiniotis, G., & Kobilka, B. K. (2019). Structural insights into the activation of metabotropic glutamate receptors. *Nature*, 566(7742), 79–84. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0881-4>
30. Ngomba, R. T., & van Lujtelaar, G. (2018). Metabotropic glutamate receptors as drug targets for the treatment of absence epilepsy. *Current Opinion in Pharmacology*, 38, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.012>
31. Iovino, L., Tremblay, M. E., & Civiero, L. (2020). Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 144(3), 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2020.07.011>
32. Møllerud, S., Frydenvang, K., Pickering, D. S., & Kastrup, J. S. (2017). Lessons from crystal structures of kainate receptors. *Neuropharmacology*, 112, 16–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.05.014>
33. Vales, K., Svoboda, J., Benkovicova, K., Bubenikova-Valesova, V., & Stuchlik, A. (2010). The difference in effect of mGlu2/3 and mGlu5 receptor agonists on cognitive impairment induced by MK-801. *European Journal of Pharmacology*, 639(1–3), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.11.067>
34. Hellyer, S. D., Albold, S., Sengmany, K., Singh, J., Leach, K., & Gregory, K. J. (2019). Metabotropic glutamate receptor 5 (mGlu5)-positive allosteric

- modulators differentially induce or potentiate desensitization of mGlu5 signaling in recombinant cells and neurons. *Journal of Neurochemistry*, 151(3), 301–315. <https://doi.org/10.1111/jnc.14844>
35. Adell, A. (2020). Brain NMDA receptors in schizophrenia and depression. *Biomolecules*, 10(6), 947. <https://doi.org/10.3390/biom10060947>
36. Albarracín, S., Baldeón, M., Sangronis, E., Petruschina, A., Reyes, F. (2016b). L-Glutamato: un aminoácido clave para las funciones sensoriales y metabólicas. *ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICIÓN*, 101–112.
37. Zárate, C. B. (2005a). *El glutamato: de nutriente cerebral a neurotóxico*. 25–30.
38. Egbenya, D. L., Aidoo, E., & Kyei, G. (2021). Glutamate receptors in brain development. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 37(9), 2753–2758. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05266-w>
39. Kim, J.-H., Marton, J., Ametamey, S. M., & Cumming, P. (2020). A review of molecular imaging of glutamate receptors. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), 4749. <https://doi.org/10.3390/molecules25204749>
40. Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010). Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 50(1), 295–322. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533>

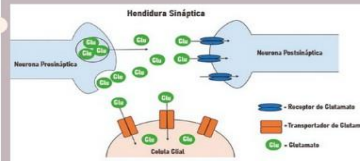


GLUTAMATO: UN NEUROTRANSMISOR MULTIFACÉTICO

El glutamato posee diversas funciones en el organismo, participa en diversas vías metabólicas: como precursor para la formación de otros compuestos, y forma parte de la mayoría de las proteínas. Sin embargo, en el sistema nervioso central, además de estas funciones, su principal papel es facilitar y agilizar la comunicación entre diversas células nerviosas (neuronas) a través de contactos conocidos como sinapsis.

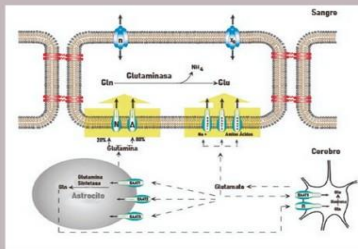
GLUTAMATO COMO AMINOÁCIDO

Se calcula que una persona adulta ingiere diariamente en la dieta aproximadamente 28 g de glutamato, mientras que todas las células del organismo pueden producir de forma endógena un valor cercano a 50 g por día. El glutamato ingerido será metabolizado en el intestino y una de sus funciones es como precursor para la síntesis de otros aminoácidos, también se ve involucrado en el ciclo de Krebs, una vez metabolizado tendrá presencia en diferentes zonas como los islotes pancreáticos y el riñón.



GLUTAMATO COMO NEUROTRANSMISOR

Participa en la transmisión sináptica rápida, provocando una despolarización postsináptica, como se ha indicado anteriormente. Es responsable de muchas actividades cognitivas, motoras, sensoriales y autonómicas, otras características funcionales comprenden: funciones de regulación neuroendocrina al influir en la secreción de hormonas hipofisarias, que desempeñan un papel en el ciclo reproductivo; participación en la migración neuronal en algunas áreas cerebrales durante el desarrollo; participación en la recepción y el procesamiento de estímulos ambientales y en el comportamiento motor.



RECEPTORES Y TRANSPORTADORES

Conclusiones

Glutamato es un aminoácido que tiene función en diversas áreas del organismo. A pesar de que en sistema nervioso central, glutamato es considerado el principal neurotransmisor excitador es imposible ignorar que la existencia de más neurotransmisores, ya que juegan un papel importante para lograr "un trabajo en equipo" con la finalidad de mantener la homeostasis en el sistema, pero cuando esta homeostasis se ve afectada las posibilidades de desarrollar enfermedades neurológicas incrementan. En conclusión es importante continuar con el estudio específico de neurotransmisores y sus componentes, pero también es importante estudiar el trabajo en conjunto para conocer qué afecta a qué, para lograr desarrollar más tratamientos o dianas terapéuticas.

Los receptores ionotrópicos NMDA, AMPA y kainato constituyen canales iónicos selectivos de cationes activados por ligandos. Los receptores metabotrópicos son una familia de receptores asociados con proteínas G y median mecanismos de señalización activando diferentes cascadas de señalización, se conocen 8 tipos de receptores metabotrópicos de glutamato. Los transportes de glutamato son proteínas transmembrana, a través de los EAAT que regula esta captación desde el espacio extracelular hacia las neuronas o la glía, el glutamato se elimina activamente de la hendidura sináptica y luego se transporta al citosol.

