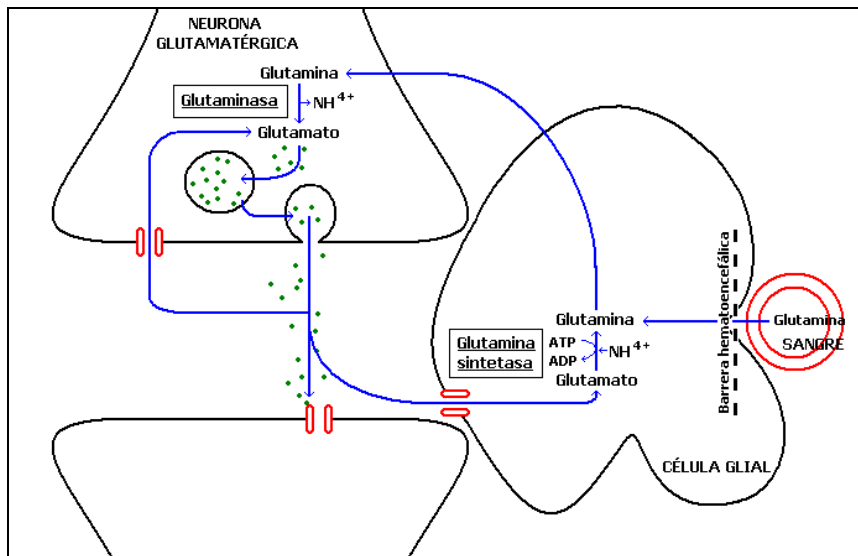


Generalidades

- ⇒ El glutamato es uno de los neurotransmisores aminoacídicos más importantes. Su importancia radica en que se trata del principal neurotransmisor excitador (lo cual depende de sus receptores) Esto supone que produce despolarizaciones en las neuronas sobre las que actúa, de modo que aproxima el V_{reposo} al V_{umbral} . Existe en grandes cantidades en el SNC, y las neuronas que lo sintetizan se denominan "neuronas glutamatérgicas".
- ⇒ El aspartato tiene funciones similares al glutamato. En el ser humano no es muy importante. No ocurre así en otros animales.

Síntesis y catabolismo

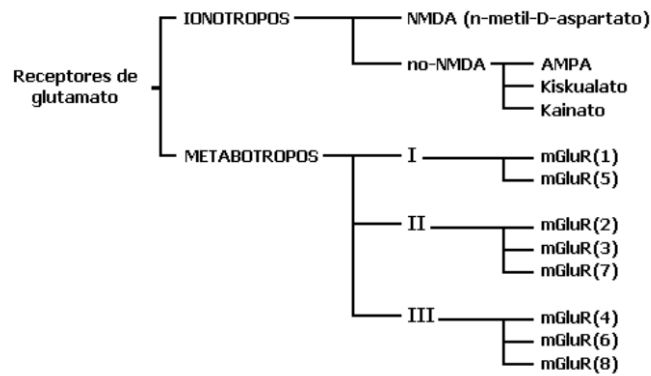
- ⇒ En la producción y posterior metabolización del glutamato intervienen de las neuronas glutamatérgicas como la glía que las acompaña:



- ⇒ Puesto que, como veremos más adelante, el glutamato es tóxico a elevadas concentraciones, la glía se encarga de retirar el exceso de la hendidura sináptica. De hecho, trata de retirar tanto como puede una vez se ha llevado a cabo la secreción.
- ⇒ El glutamato accede primero a la glía atravesando la barrera hematoencefálica. No llega en forma de glutamato, sino como glutamina, su precursor. La glutamina atraviesa la glía y llega hasta la neurona glutamatérgica, donde se produce la reacción que da lugar al glutamato propiamente dicho. Este glutamato recién formado se introduce en vesículas y espera en ellas hasta el momento de su liberación.
- ⇒ Una vez se ha liberado y se ha unido a los receptores en la neurona postsináptica, el glutamato puede reintroducirse en la neurona presináptica o en la célula glial. En ambos casos el mecanismo estará mediado por transportadores específicos.
- ⇒ Si el glutamato es recaptado por la neurona que lo ha secretado previamente, se introducirá de nuevo en vesículas y permanecerá en ellas hasta que un estímulo provoque su vertido.
- ⇒ Si se introduce en la célula glial, el glutamato será transformado rápidamente en glutamina, ya que el sistema pretende que la concentración de glutamato sea siempre la menor posible (hay que recordar que es tóxico).
- ⇒ Como hemos visto, la glía asociada a las neuronas glutamatérgicas juega un papel muy importante en el mecanismo de acción de estas sinapsis. Hoy se sabe que incluso existen receptores para el glutamato en esas células gliales. Se cree que pueden cumplir funciones de regulación sobre la recaptación del neurotransmisor o su síntesis.

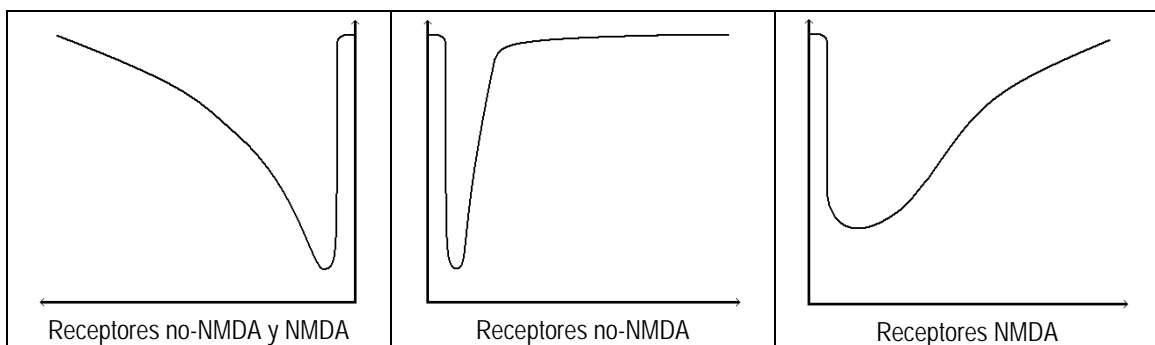
Receptores

- ⇒ El glutamato es uno de los neurotransmisores con más receptores, por lo que su clasificación es compleja. Los dividimos en 2 grandes grupos: ionotrofos y metabotrofos. Estos, a su vez los dividimos en:

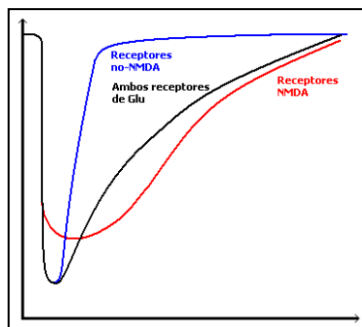


⇒ IONOTROPOS

⇒ A los receptores ionotropos NMDA se les llama también "lentos" y a los no-NMDA "rápidos". Si observamos el fenómeno de despolarización producido por el glutamato al actuar sobre estos receptores ionotropos, se obtiene la siguiente gráfica:



- ⇒ Si se emplea un fármaco que inhiba la actividad de los receptores NMDA se observa que la pendiente de repolarización se vuelve más acusada, por lo que la neurona se repolarizará antes. Es por esto que a los receptores no-NMDA (los que en este caso no han sido bloqueados) se les denomina receptores ionotropos rápidos de Glu.
- ⇒ Por otra parte, si bloqueamos los receptores no-NMDA dejando únicamente activos los NMDA, se observa que la curva resultante se corresponde con una repolarización mucho más lenta, por lo que se les llama receptores ionotropos lentos de Glu.
- ⇒ De este modo, la curva que se observa mientras ambos tipos de receptores están activos es una intermedia entre ambos:



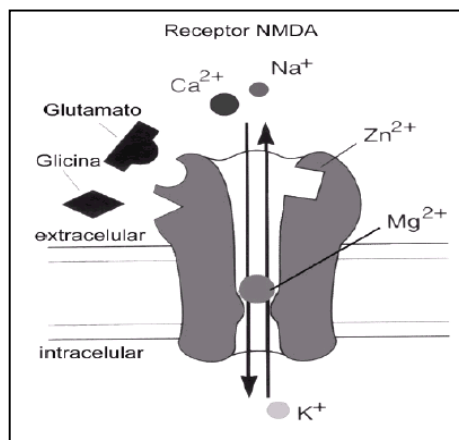
⇒ Estos receptores son permeables a cationes, fundamentalmente a Na^+ y K^+ . Sin embargo, no son muy permeables a Ca^{2+} .

⇒ **Receptores NMDA:**

⇒ IONOTROPOS

⇒ Se trata de canales proteicos muy complejos. Poseen muchos sitios de unión para diversas sustancias. Son muy permeables al Na^+ . Se ha observado que la entrada de Ca^{2+} está relacionada con señales de 2º mensajero Ca^{2+} -dependientes.

- ⇒ Sólo funciona en presencia de glicina, lo cual es extraño, ya que la glicina es un NT inhibitor (se opone a la acción del glutamato) Este es el único caso descubierto de un NT que requiere la acción de otro para funcionar.
- ⇒ Se activa tanto por ligando como por voltaje (una despolarización o hiperpolarización modulan la apertura del canal)
- ⇒ Por todo ello consideramos que se trata de un receptor extremadamente regulado.
- ⇒ En un principio, la excitación por parte del glutamato depende de receptores del tipo no-NMDA. A medida que se va instaurando la despolarización juega un papel importante el Mg^{2+} , que mantiene cerrado el canal. La despolarización, al positivizar la membrana, provoca la repulsión del Mg^{2+} , lo que permite la apertura de estos canales y el paso de sustancias a través suyo.
- ⇒ Cuando la célula se estimula por estos receptores, permanece despolarizada mucho tiempo, lo que genera el fenómeno LTP (potenciación a largo plazo), que es muy importante en procesos relacionados con la memoria. Consiste en la estimulación de la postsinapsis durante tiempos por encima de los segundos, lo que genera el mantenimiento de conexiones sinápticas prolongadas.



⇒ METABOTROPOS

- ⇒ Existen al menos 8 tipos distintos de receptores metabotropos de glutamato. Se clasifican en 3 grupos: I, II y III. Se les denomina mGluR (m de metabotropo, Glu de glutamato y R de receptor)

Grupo	Receptor	Acción
I	mGluR1	[+] Fosfolipasa C → [↑] (IP ₃ / DG)
	mGluR5	
II	mGluR2	[-] Adenilato ciclasa → [↓] AMPc
	mGluR3	
	mGluR7	
III	mGluR4	[-] Adenilato ciclasa → [↓] AMPc
	mGluR6	
	mGluR8	

- ⇒ Estos receptores también producen efectos a largo plazo, lo que provoca la aparición de fenómenos LTP.

Excito-toxicidad

- ⇒ El glutamato a elevadas concentraciones produce un aumento tal en la concentración de Ca^{2+} que produce muerte neuronal por apoptosis.
- ⇒ En condiciones fisiológicas lo normal es que el Na^+ entre en la célula, debido a que la membrana le es más permeable. No obstante, cuando existe un exceso de glutamato, se incrementa la entrada de Ca^{2+} . El Ca^{2+} activa a las caspasas (que se encuentran en la célula como enzimas inactivas o "cimógenos") Las caspasas producen una cascada de reacciones, lo que activa las proteasas necesarias para que se inicie la apoptosis.
- ⇒ Este fenómeno se produce, por ejemplo, a causa de los ictus (muerte neuronal masiva) Cuando un vaso se obstruye en el cerebro, el O_2 no puede llegar a las neuronas irrigadas por dicho vaso. Esas neuronas, ante la

falta de O_2 sufren un proceso necrosis que les lleva a la muerte. Cuando mueren, liberan las sustancias que contenían en su interior, entre ellas glutamato. El Glu se encuentra ahora en exceso en el líquido extracelular que rodea a las neuronas cerca de la zona del ictus. Si la glía es capaz de recaptar ese glutamato, el territorio afectado se circunscribirá al marcado por la zona de isquemia. Si no es así, el glutamato se diseminará y, por entrada excesiva de Ca^{2+} , inducirá la apoptosis de las neuronas cercanas (zona de penumbra):

