



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Biologiako Gradua / Grado en Biología

KOMUNIKAZIO NEURONALA.

SARE SINAPTIKOAREN FUNTZIONAMENDUA ETA AGENTE NEUROTOXIKOAK.

Egilea/Autor/a:

Irene Macías Tuñón

Zuzendaria/Director/a:

Miren Begoñe Urrutia Barandika

AURKIBIDEA

Laburpena.....	1
Abstract.....	1
Sarrera	2
Helburuak.....	3
Materialak eta metodoak.....	3
Sinapsia.....	4
Sinapsi Elektrikoa.....	5
Sinapsi Kimikoa.....	6
Agente neurotoxikoak.....	9
Kanal ionikoetan eragina duten neurotoxinak.....	10
Neurotransmisoreen hidrolisia eragotzen duten neurotoxinak.....	14
Neurotransmisoreen hartzaileetan eragina duten konposatu neurotoxikoak.....	15
Eztabaida.....	18
Bibliografia.....	20

LABURPENA

Nerbio sistemaren funtzionamenduaren inguruan hainbat hipotesi planteatu izan dira urteetan zehar, batez ere bere fisiologiaren eta komunikazio sistemari dagokionez. Gaur egun, argi dago nerbio sistemaren informazio transmisioaren oinarria zelula kitzikagarrietan ematen den ioi mugimendua eta zelula horien artean ematen diren loturak direla. Lotura hauek jarraikortasun zitoplasmatikoa ezarri dezakete edo ez. Horren arabera, sinapsi mota bi definituko dira: elektrikoa eta kimikoa.

Sinapsi kimikoetan prozesu oso konplexu eta zehatzak ematen dira, eta horregatik, hain zuzen ere, izan da sinapsi mota hau agente neurotoxiko anitzen itu gunea. Hala ere, sinapsiekin erlazionatzen ez diren beste zenbait elementu ere adierazten dute neurotoxinekiko afinitatea. Hala nola, kanal ionikoak. Egun, neurotoxina asko ezagutzen dira eta haien ekintza mekanismoen inguruko ezagutza emendatuz doa ikerketak aurreratu ahala. Hala ere, ez dago konposatu hauek era bateratu, ordenatu eta deskriptibo batean taldekatzen dituen sailkapenik. Lan honetan, erronka horri aurre eginez, agente neurotoxikoen sailkapen bat proposatzen da gaur egungo ezagumenduak jarraituz. Hau honela izanda, eta konposatuek azaltzen duten ekintza mekanismoaren arabera, hiru neurotoxina talde bereizi dira: kanal ionikoetan eragina duten neurotoxinak; neurotransmisoreen hidrolisia eragozten duten neurotoxinak eta neurotransmisoreen hartzaile espezifikoetan eragina duten neurotoxinak.

ABSTRACT

For years, many hypothesis have been proposed about the functioning of the nervous system, especially regarding its physiology and communication system. Nowadays, it is well understood that the unions between excitable cells and the ionic movement in them, are the basis for the transmission of the information. These unions can establish a cytoplasmic continuation or not. Depending on that, two synapse are described: electrical synapses and chemical synapses.

In the case of the chemical synapses, a lot of complex and accurate processes take place, the reason why this type of synapses is the target for many different neurotoxic compounds. Nevertheless, some other elements like ion channels show affinity for neurotoxins, while they are not involved in the synapses. At the moment, a considerable number of neurotoxins are known, and as the studies about them increases, their action mechanisms are better known. However, as there is no an organized and descriptive classification of those neurotoxic compounds, a classification of these compounds will be proposed in this work considering the scientific knowledge. Consequently, on the basis of their action mechanism, three neurotoxin groups can be discriminated: neurotoxins that may have influence over ion channels, neurotoxins that avoid the hydrolysis of the neurotransmitters and neurotoxins that exert influence on the specific receivers of the neurotransmitters.

SARRERA

Azken hamarkadetan nerbio sistemaren inguruko ikerketak izugarri emendatu dira. Azken finean, maila konplexua duten organismoetan milioika zelula aurkitzen dira, eta ezinbestekoa da organo eta ehun guztien arteko komunikazioa era koordinatu eta azkar batean ematea. Giza gorputza, adibidez, kokapen, funtzio, egitura eta morfologia desberdina duten 10^{12} - 10^{16} zelulez osatuta dago (Bianconi *et al.*, 2013) eta koordinazio ordenatu hori posible egiten duen egitura biologiko garatuena nerbio sistema da (Purves *et al.*, 2008). Nerbio sistema zelula mota desberdinez osatuta dago, batetik gliako zelulak (hala nola, oligodendrozitoak, mikroglia, astrozitoak, Schwann zelulak) eta bestetik neuronak (Simonsen *et al.*, 1994). Guztiek eginkizun garrantzitsua daukate haren funtzionamenduan. Hala ere, aipatutako koordinazio sistema hori, batez ere, neuronen eta zelula kitzikagarrien lanari esker dago bermatuta. Hain zuzen ere, zelula mota hauetan sortzen den ekintza potentzialari eta haien artean ematen den informazio trukeari esker (Purves *et al.*, 2008).

Ikerketa eta aurkikuntza prozesu guztietan bezala, zenbait desadostasun agertu dira historian zehar nerbio sistemaren funtzionamenduari eta fisiologiari dagokionez. Honen inguruan, gainjarriak ez ziren bi hipotesi hedatu ziren komunitate zientifikoan, mende erdi batean zehar emandako kontrobertsia sustatu zutenak: teoria erretikularra eta teoria neuronalak (Eccles 1964; Tresguerres *et al.*, 2005). Orokorrean, bi hipotesi hauen arteko desberdintasun nagusia informazioaren hedapenean oinarritzen zen. Lehenengoak jarioaren zirkuituetan baimendutako transmisio mekanismo elektriko bat proposatzen zuen bitartean, bigarrenak transmisio mekanismo kimiko bat proposatzen zuen, jarioaren zirkuituetatik gabea (Golgi, 1885; Forel, 1887).

Ramón y Cajal ikertzailearen lanari esker botoi sinaptikoen presentzia frogatu zen, teoria neuronalak indartuz eta erretikularra baztertuz (Ramon y Cajal, 1899-1904). Hala ere, nahiz eta teoria erretikularra alde batera utzi, haren barnean garatutako zenbait ideien aldeko ebidentziak zeuden. Komunikazio neuronalaren barnean, mekanismo kimikoaz aparte, mekanismo elektrikoentzako base fisiologikoak ere baitzeuden (Ramon y Cajal, 1954). Denborarekin ikusi zen, teoria neuronalak proposatzen zuen sinapsi kimikoaz aparte, sinapsi elektrikoak ere ematen direla (Duque Parra *et al.*, 1997).

Hala ere, naiz eta nerbio sisteman zeharreko informazio transmisioa neuronen lanei esker burutu, gaur egungo ikerketek adierazten dutenez, glia zelulek ere transmisio honetan parte hartu dezakete nolabait. Orain gutxira arte, glia zelulak neuronen zelula laguntzaileak zirela pentsatzen zen. Besteak beste, neuronen metabolismorako ezinbestekoak diren

substantziak eskaintzen dituzte eta informazioaren transmisioan funtzio garrantzitsua betetzen duen mielina sintetizatzen dute (Ramírez Expósito eta Martínez, 1998). Ikerketa berriek, aldiz, adierazi dute glia zelulek transmisio sinaptikoaren erregulazioan parte hartzen dutela (Eroglu eta Barres, 2010; Costa eta Neto, 2015).

Ikusi den moduan, nerbio sisteman zehar ematen den informazioaren transmisio prozedura nahiko korapilatsua izan daiteke. Hala ere, estimuluen aurrean erantzun egoki eta azkarra sortu ahal izateko, zelulen arteko komunikazioa ez ezik, zelulen barnean gertatzen diren prozesu fisiologikoak eta biokimikoak ezinbestekoak izaten dira.

Zelula kitzikagarriak (zelula muskularrak, zelula sentsozialak eta neuronak) egundoko aurrerapen ebolutiboa eskaintzen dute. Hauetan sortzen den ekintza potentzialari esker, kanpo estimuluen aurrean zenbait erantzun sor daitezke; gehienetan, erantzun hori zelula muskularren bidez gauzatzen da (Purves *et al.*, 2008). Animalia erreinuaren barnean mugitzeko gaitasuna abantaila selektibo handia da, eta horregatik neurotoxina natural gehienek mugimendu horren kontra egiten dute. Izan ere, naiz eta neurotoxinek ekintza mekanismo desberdin azaltzen duten, gehienek ondorio orokorra partekatzen dute, hots, paralisia.

HELBURUAK

Lan honen helburu nagusia nerbio sistemaren funtzionamendu egokia oztopatzen duten agente neurotoxikoen deskribapen eta sailkapen ordenatu bat egitea da. Neurotoxinek, izaera kimiko eta ekintza mekanismo oso desberdinak dituzte. Nahiz eta guztiek efektu berdina sortu, hots, neuronen arteko komunikazioa oztopatu, informazioaren transmisio bidean zehar puntu desberdinetan eragin dezakete. Irizpide hori eta haien ekintza mekanismoa kontuan hartuta, neurotoxinen sailkapen bat egingo da, erabiltzen duten ekintza mekanismoa azalduz eta proposatzen diren talde bakoitzaren baitan adibide desberdinak aipatuz.

MATERIALAK ETA METODOAK

Lan honen izaera bibliografikoa dela eta, informazioa lortzeko bilaketa metodo desberdinak erabili izan dira hainbat artikulua, liburu eta *review* desberdin aztertuz.

Alde batetik, *Google académico* izeneko bilatzailea eta PubMed datu basea erabili dira gaiaren inguruko hitz gakoak baliatuz. Lantzeko material kantitate nabarmenaren aurrean, ezinbestekoa izan da hautaketa metodo bat zehaztea. Horretarako, artikuluen tituluei eman zaie garrantzia batez ere, hauek baitira jorratutako lanaren inguruko laburpenik zehatzena.

Bestalde, liburuen inguruko bilaketa egin da Euskal Herriko Unibertsitateko liburutegi nagusiaren neurologia sailean. Jakina, kasu gehienetan, liburu bakoitzeko kapitulu bat edo bi baino ez ziren interesgarriak lan honek duen helburua betetzeko, eta beraz, horiek izan dira hain zuzen ere hautatuak izan direnak informazio jatorri bezala.

Beraz, guzti hau kontuan hartuta, 1885-tik 2015-ra arte argitaratutako hainbat liburu, artikulua eta aldizkari aztertu dira, sinapsia, nerbio sistema, agente neurotoxikoak eta hainbat ikuspuntu desberdinei buruzko azalpenak jorratzen zituztenak.

Naiz eta lan honen izaera bibliografikoa izan, garrantzitsua da ulertzea zeintzuk diren, neurotoxikologia laborategietan jarraitzen diren protokolo edo metodoak. Beraz, irakurritako artikuluetan jorratutako metodologia ere aztertu zen. Konposatu neurotoxiko bat sailkatzeko, lehenik eta behin neurotoxina bat dela egiaztatu beharra dago. Prozedura oso orokorra izaten da, nahiz eta konposatuak oso desberdinak izan. Gehienetan konposatu batek nerbio sisteman eragina duen ala ez jakiteko seinale elektrikoaren hedapena eta transmisioa aztertzen da. Elektro-diagnosia da beraz neurotoxinekin lan egiterakoan erabiltzen den metodologiarik ohikoena. Ekintza potentzialen transmisioak edo transmisioaren abiadurak inguruan dauden konposatu kimikoen eraginari buruzko informazioa eskaintzen dute. Hau neurtzeko, elektrodoak erabiltzen dira. Elektrodo pare batek, axoiaren mintz potentziala neurtuko du gune zehatz batean. Bigarren batek distantzia jakin batera dagoen gunearen mintz potentziala neurtuko du. Sinapsi kimikoetan kokatuz gero, lehenengo elektrodoa neurona presinaptikoan kokatzen da eta bigarren elektrodoa neurona edo zelula postsinaptikoan. Prestaketa gunea aztertzen ari den konposatuarekin harremanetan jartzean, seinale elektrikoaren hedapenean edo haren abiadura aldaketak emanez gero, konposatu hori neurotoxikoa dela esan daiteke (World Health Organization, 1986).

SINAPSIA

Konposatu neurotoxikoek gune desberdinetan izan dezakete eragina, aurrerago ikusiko den moduan, itu gune horiek eta azaltzen duten ekintza mekanismoak izango dira sailkapenean erabiliko diren irizpide nagusienak. Neurotoxina askok ekintza potentzialaren eraketa prozesuak eta prozesu sinaptikoak oztopatzen dituzte. Beraz, proposatuko den sailkapena ulertzeko, lehenik eta behin ekintza potentzialaren eta, batez ere, sinapsiaren inguruko zenbait oinarri finkatu beharra daude.

Neuronek, gainontzeko zelula kitzikagarriak bezala, informazioa sortu eta transmititzeko erantzun elektriko aktiboak sor ditzakete. Hots, ekintza potentziala edo nerbio

bulkada (Aidley eta Ashley, 1998). Estimulu baten aurrean zelulen mintzetan dauden kanal ionikoen iragazkortasuna aldatu daiteke mintz potentzialean aldaketak sortuz. Kitzikagarriak diren zelulen mintzean, tentsioaren menpekoak diren kanal ionikoei esker gerta daitezke informazioa transmititzea ahalbidetzen duten ekintza potentzialak. Batzuk, nerbio bulkadaren eraketan parte hartzen duten bitartean (tentsioaren menpeko K^+ eta Na^+ kanalak), beste batzuk neurotransmisoreen askapen prozesuan parte hartzen dute (tentsioaren menpeko Ca^{+2} kanalak). Tentsioaren menpeko potasio eta sodio kanal hauei esker, eta despolarizazioak atari maila gainditzen duenean, nerbio bulkada sor daiteke. Ondorioz, informazioa gutxipenik gabe transmitituko da. Behin fluxu elektrikoak zelula osoa zeharkatu duela, informazioa zelula batetik bestera pasatuko da sinapsi kimiko edo elektriko bidez (Tresguerres *et al.*, 2005). Prozesu hau, bai bide aferentean zein eferentean errepikatu egiten da neuronen barneko ioi fluxuak eta sinapsiak gertatuz. Bai bide aferente edo eferente horretan neurotoxinak agertuz gero, informazioaren transmisio egokia oztopatuko da.

Sinapsiak neuronen artean, edota neurona eta zelula efektoreen artean ematen diren lotura une funtzionalak dira, zeini esker potentzial elektriko edo informazioa zelula batetik bestera igarotzen den (Purves *et al.*, 2008).

Sinapsi terminoa Sir Charles Scott Sherrington neurofisiologoak barneratu zuen komunitate zientifikoan 1906an argitaratutako *The integrative action of the nervous system* lanari esker (Sherrington, 1906; Guggel *et al.*, 2004). Hitzak jatorri grekera du, hizkuntza zeinetan "lotura estua" esanahia duen eta beraz Sherrington-ek *aldamenean dauden neuronen arteko lotura une anatomikoa* definitzeko erabili zuen (Escobar eta Pimienta, 2006).

Informazio truke puntu honetan beraz, zelula bikote bat gutxienez agertu behar da. Seinalea igortzen duen neurona (eta beraz sinapsiaren alde proximalean kokatzen dena) *neurona presinaptiko* izendatzen da. Aldiz, seinalea jasotzen duen zelulak (eta beraz sinapsiaren alde distalean kokatzen dena) *neurona postsinaptiko* izena hartuko du (Purves *et al.*, 2008).

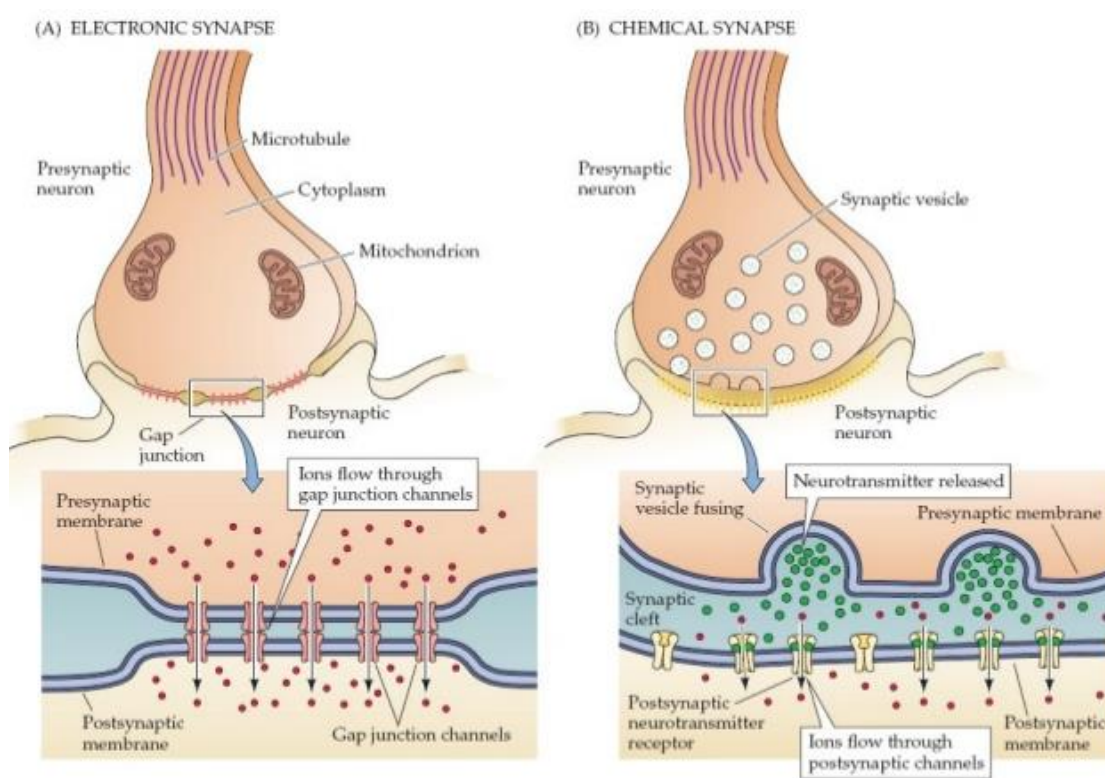
Sinapsiaren izaera fisiologikoaren arabera edo transmisio mekanismoaren arabera, bi sinapsi mota bereizi daitezke: Sinapsi kimikoa eta sinapsi elektriko (Escobar eta Pimienta, 2006; Purves *et al.*, 2008).

SINAPSI ELEKTRIKOA

Oinarri elektrikoak duten sinapsi motaren aldeko lehenengo egiaztapen funtzionala 1959an eman zen Furshpan eta Potter zientzialarien esku (Furshpan eta Potter, 1959). Nahiz

eta proportzionalki sinapsi elektrikoaren presentzia, kimikoekin alderatuz, murriztagoa den, nerbio sistema mota guztietan aurki daiteke. Batez ere ornogabe eta ornodun ez konplexuetan (Barr eta Kiernan, 1986; Connors eta Long, 2004).

Sinapsi elektrikoetan (1. Irudia) korrante elektrikoaren fluxua zelula batetik bestera era zuzen eta pasibo batean ematen da zelula horien artea agertzen diren zubi zitoplasmatikokoak direla eta (Tresguerres *et al.*, 2005; Purves *et al.*, 2008). Zelulen arteko zubi zitoplasmatikoko hauek *gap junction* izena hartzen duen lotura motari esker sortzen dira. Hauetan zehar ioien fluxua berehalakoa da, eta beraz, korrante elektrikoaren transmisioa atzerapenik gabekoa izaten da (Geijo, 1992; Anadón Alvarez 1995).



1. irudia: Sinapsi elektriko (A) eta kimiko (B) baten irudi eskematikoak, zeinetan bien arteko antzekotasun eta desberdintasun nagusienak azaltzen diren. Sinapsi elektrikoetan *gap junction* loturen bidezko zitoplasmaren jarraikortasuna bermatzen da, karga elektrikoaren garraioa zuzena, pasiboa eta aldirikoa izanik. Sinapsi kimikoetan, aldiz, ez da jarraikortasun zitoplasmatikorik ematen, eta, beraz, zelula presinaptikoak askatzen dituen neurotransmisoreak dira informazioaren transmisioaz arduratzen direnak. Hauek, zelula postinaptikoetan dauden hartzaile espezifikoetara lotzen dira kanal ioinikoen konformazioa aldatuz (Itxiz edo irekiz) eta korrante elektrikoak sortuz zelula post sinaptikoan (Purves *et al.*, 2008).

SINAPSI KIMIKOA

Sinapsi kimikoaren aldeko lehenengo ebidentzia 1914an agertu zen Dale-ren lanaren esku. Sinapsi mota honen egiturak ez du zer ikusirik sinapsi elektrikoan ematen denarekin alderatuz. Kasu honetan, ez da jarraikortasun zitoplasmatikorik ematen zelula presinaptikoaren eta postinaptikoaren artean. Hauek, bananduta agertzen dira haien artean

arraildura sinaptiko izeneko gune estua (30-50nm) agertuz (Tresguerres *et al.*, 2005). Hau dela eta, informazioa zelula batetik bestera igarotzeko, neurotransmisoreen ekintza guztiz beharrezkoa izaten da.

Neurona presinaptikoek axoien estaldura mielinikoa galtzen dute alde sinaptikoan, botoi sinaptikoa izeneko hanpadura moduko egitura deskribatuz (Tresguerres *et al.*, 2005) (1.irudia). Bukaera presinaptiko honetan, neurotransmisore mota bakarra edo desberdinak paketatzen dituzten besikula sinaptikoak agertzen dira gune elektrodentsoen agerpena sustatuz. Neurotransmisore hauek dira, hain zuzen ere, informazioaren garraioa bideratuko duten konposatu kimikoak (García-Cazorla *et al.*, 2015).

Ekintza potentziala bukaera presinaptikora heltzerakoan, bertan dauden tentsioaren menpeko Ca^{+2} kanalak ireki egingo dira kaltzioaren sarrera baimenduz. Izan ere, zelulen barneko Ca^{+2} kontzentrazioa 10^{-7} M-ekoa den bitartean, kanpo kontzentrazioa 10^{-3} M-etakoa da, eta beraz, kontzentrazio gradienteak kaltzioaren sarrera bideratuko du. Zelularen barneko Ca^{+2} kontzentrazio emendioari esker, besikula sinaptikoen migrazioa aktibatuko da mintz plasmaticoarekin fusionatuko direlarik. Besikula eta mintzaren arteko fusioa dela eta, besikularen barnean dauden neurotransmisoreak arraildura sinaptikora askatu egingo dira (Purves *et al.*, 2008).

Besikulen migrazio mugimendu honetan, hainbat entzima eta egitura proteiko jarduten dute. Adibidez, besikulen mintzetan agertzen den sinapsina I eta II izeneko proteinek bukaera sinaptikoaren zitoeskeletora lotzen dituzte besikula sinaptikoak, zitoeskeletoaren proteinekin elkar eragiten baitute. Kaltzioa sartzen denean, kalmodulina izeneko proteinarekin batzen da kaltzio-kalmodulina (CaCM) konplexua eratuz (Mansilla-Olivares, 2004). Ondoren, ioi honen menpekoak eta kalmodulinaren menpekoak diren kinasa mota desberdinak aktibatzen dira, hala nola, CaMK I eta CaMK II. Entzima hauek sinapsina I eta sinapsina II proteinak fosforilatzen dituzte, haien egitura desegonkortuz eta zitoeskeletoarekiko loturak apurtuz. Honek besikula sinaptikoen migrazioa ahalbidetzen du (Flores Soto eta Segura Torres, 2005).

Esan bezala, neurotransmisoreak exozitosi prozesu baten bidez askatzen dira. Beraz, besikulak botoi sinaptikoaren mintzarekin fusionatzerakoan, mintz horren azalera emendatzen da. Mintz fusio hau, eboluzioan zehar oso ondo kontserbatua izan den SNARE proteina konplexuari ezker burutzen da (Fasshauer, *et al.*, 1998). Hala ere, emendio hau behin behinekoa da. Denbora tarte labur batean soberan dagoen mintz plasmaticoa inbagnetuko da endozitosi prozesua bati esker, besikulak berreskuratuz edo birziklatuz. Ikerketa berrien aburuz, besikula sinaptikoek minutu batean betetzen dute haren zikloa (Purves *et al.*, 2008).

Neurotransmisoreak, arraildura sinaptikoan zehar barreiatuak izango dira zelula postsinaptikoaren mintz plasmatikokoan zehar aurkitzen diren hartzaile espezifikoekin fusionatu arte. Neurotransmisore-hartzaile lotura honek kanal ionikoen iragazkortasunean eragingo du (itxiz edo irekiz), zelularen mintz potentziala aldatuz, eta informazioa zelula batetik beste batera igaroz (Purves *et al.*, 2008). Aipatzekoa da sinapsi mota honetan, informazioaren garraioa norantza bakarrekoa dela, eta eta milisegundu bateko atzerapenak egon daitezkeela (Anadón Alvarez, 1995). Halaber, botoi sinaptiko anitzek zelula bakar baten gainean jardun dezakete. Hau da, neurona bakoitzak ehundaka amaiera sinaptiko jaso ditzake (Tresguerres *et al.*, 2005).

Lotura neuromuskularraren ezaugarri anatomikoak direla eta, haren inguruko ikerketa histokimiko eta elektrofisiologiko anitz egin dira, sinapsi kimikoaren eredu azertuena bihurtuz (Duque Parra *et al.*, 1997). Kasu honetan, zelula presinaptikoa neurona bat den bitartean, zelula postsinaptikoa muskulu zelula bat izango da.

Hala ere, nahiz eta sinapsi kimiko eta elektrikoaren arteko desberdintasunak hain nabarmenak izan, bada bien arteko koexistentzia baimentzen dituzten adibideak, hala nola, oilarraren ganglio ziliarra. Bertan, sinapsi kimikoa eta elektrikoa ematen dira aldi berean. Izan ere, kasu honetan, sinapsi kimikoan jarduten duen neurona presinaptikoa, zenbait puntutan zelula postsinaptikoaren mintzarekiko kontaktu azalera handiak aurkezten ditu. Beraz, korrontearen parte bat era zuzenean igaro daiteke zelula batetik bestera sinapsi elektrikoaren gertatuz (Tresguerres *et al.*, 2005).

NEUROTRANSMISOREAK ETA HARTZAILE ESPEZIFIKOAK

Esan bezala, neurotransmisoreak sinapsi kimikoaren oinarri funtzionala dira. Substantzia bat neurotransmisore bezala definitu ahal izateko, substantzia bera eta horren sintesirako makinaria guztia neurona presinaptikoaren zitoplasman agertu behar da. Gainera, substantzia bera Ca^{+2} -k eragindako despolarizazioaren ondorioz izan behar da askatuta, eta zelula postsinaptikoan substantzia horrekiko espezifikoak diren hartzaileak agertu behar dira (Purves *et al.*, 2008).

Irizpide hauen finkapena dela eta, denborarekin, ehun neurotransmisore baino gehiago deskribatu izan dira azken urteotan, hala nola, acetilkolina eta norepinefrina neurotransmisore periferikoak; dopamina eta serotonina amina biogenikoak; noradrenalina; adrenalina; histamina; GABA eta glizina neurotransmisore inhibitzaileak edo glutamatoa, nerbio sistema zentralaren neurotransmisore kitzikatzailea (Anadón Alvarez, 1995).

Aipatu den moduan, behin neurotransmisoreak arraildura sinaptikora askatu direla, neurona postsinaptikoan txertatuta dauden hartzaile espezifikoetara lotu behar dira informazioak bere bidea jarrai dezan. Izan ere, neurotransmisore-hartzaile loturari esker, neurona postsinaptikoaren iragazkortasuna eraldatzen da mintza despolarizatuz edo hiperpolarizatuz (Cooper *et al.*, 2003).

Orokorrean, bi hartzaile mota bereiz daitezke: ionotropikoak eta metabotropikoak. Hartzaile ionotropikoen kasuan, neurotransmisorearekin espezifikoki lotuko den molekula berak kanal moduan jarduten duen bitartean, metabotropikoen kasuan, hartzaileak ez du zuzenean kanal modura jokatzeko, baizik eta kanal baten jardura erregulatuko du. Lehen motatako hartzaileak erantzun azkarrak sortzen dituzten bitartean, bigarrenak erantzun geldoagoak sortzen dituzte (Cooper *et al.*, 2003).

Neurotransmisoreak arraildura sinaptikora askatu eta denbora tarte bat pasa ondoren, hidrolizatu behar dira informazio berriaren transmisioa ahalbidetzeko (Anadón Alvarez, 1995).

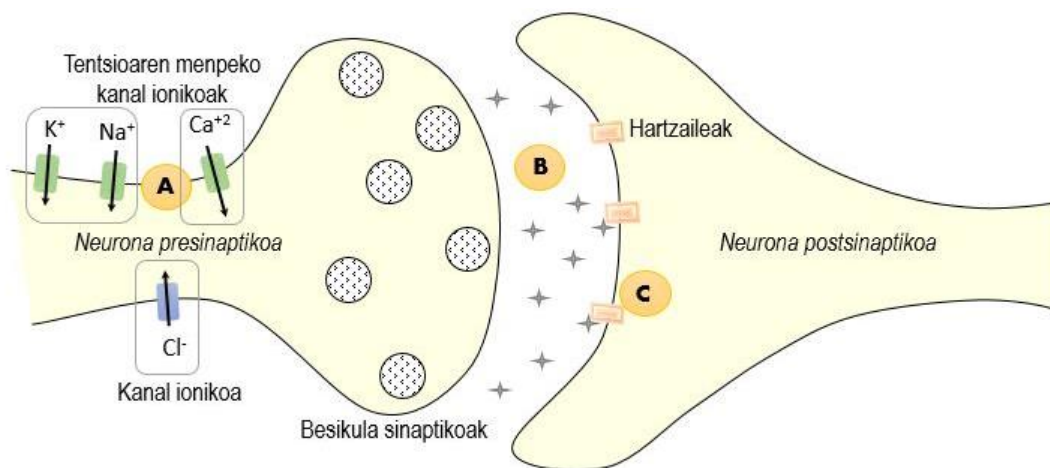
AGENTE NEUROTOXIKOAK

Neurotoxinak nerbio sisteman zehar aldaketa funtzionalak edo estrukturalak sortzen dituzten konposatu kimikoak dira, biologikoki zein kimikoki sintetizatu daitezkeenak. Hau da, nerbio sistemaren funtzionamendu egokia oztopatzen duten substantziak dira. Substantzia hauek ingestioz, inhalazioz, edo larruazalarekiko kontaktu zuzenaren ondorioz bereganatzen dira. Baita konposatu neurotoxikoak sintetizatzen dituzten animalien ziztada edo haginkada dela medio (Harris eta Blain, 2004).

Gaur egun, nerbio sisteman eragina duten 350 konposatu baino gehiago identifikatu dira, naturalak zein sintetikoak. Konposatu hauek disfuntzio desberdinak sortzen dituzte, muskulu paralisia izanik ondorio nagusia kasu gehienetan. Disfuntzio hauek adierazten dituzten datu klinikoetan oinarrituz sailkatzen dira. Hala ere, gaur egun arte ez da konposatu neurotoxikoen klasifikaziorik egin, eta hori da hain zuzen ere lan honen helburu bezala planteatutako erronka.

Konposatu neurotoxikoen sailkapena egiteko, haien iturria eta azaltzen duten mekanismoa erabiliko da irizpide nagusi bezala. Hau honela izanda, lehenik eta behin, bi talde nagusitan banandu daitezke. Lehenengoak, zelula kitzikagarrietan jarduten duten konposatu kimikoak izango dira. Hau da, informazioa sortzea eta bidaltzea oztopatzen duten substantziak. Bigarrenak, zelulatik zelularako komunikazioan eragina duten konposatuak izango dira. Hots, informazioa era egokian jasotzea oztopatzen duten substantziak. Hauek,

informazioa jasotzen duten zeluletan zein arraildura sinaptikoan jardun dezakete. Lehenengo taldearen barnean, beraz, kanal ionikoetan eragina duten neurotoxinak sartuko litzateke. Bigarren taldean, aldiz, neurotransmisoreen hidrolisia eragozten duten neurotoxinak eta neurotransmisoreen hartzaile espezifikoetan eragina duten neurotoxinak (2. Irudia) (1. Taula).



2. irudia: Agente neurotoxikoen sailkapena kaltetzen duten itu gunearen arabera: Kanal ionikoetan eragina duten neurotoxinak (A); Neurotransmisoreen hidrolisia eragozten duten neurotoxinak (B) eta neurotransmisoreen hartzaile espezifikoetan eragina duten neurotoxinak (C).

A-KANAL IONIKOETAN ERAGINA DUTEN NEUROTOXINAK.

Talde honen barnean sailkatutako konposatuak zelula kitzikagarrietan eragina duten konposatuak dira. Zehazki, zelula hauetan aurkitzen diren kanal ionikoetan eragingo dute. Hala ere, garrantzitsua da hiru talde desberdintzea: tentsioaren menpeko Na^+ eta K^+ kanaletan jarduten dutenak; tentsioaren menpeko Ca^{+2} kanaletan jarduten dutenak eta Cl^- kanaletan jarduten dutenak. Izan ere, tentsioaren menpeko Na^+ eta K^+ kanalen funtzionamendu egokia eragozten duten neurotoxinek, nerbio bulkadak sortzeko ahalmena galaraziko dute, eta beraz sinapsi kimiko zein elektrikoarekin erlazionatzen dira. Baita sinapsi gunetatik kanpo dauden neurona atalekin ere. Tentsioaren menpeko Ca^{+2} kanalekin lotzen direnak, aldiz, sinapsi kimikoetan soilik agertuko dira, honen espezifikoak diren neurotransmisoreen askapenean eragina dutelako. Eta, azkenik, Cl^- kanaletan jarduten dutenak organismo batean aurki daitezkeen zelula mota guztietan jardun dezakete, ez baitira tentsioaren menpeko kanalak.

Beraz, esan bezala, hiru azpitalde bereiziko dira: nerbio bulkadan eragina duten neurotoxinak (tentsioaren menpeko Na^+ eta K^+ kanalekin erlazionatutako konposatuak), neurotransmisoreen askapenean eragina duten neurotoxinak (tentsioaren menpeko Ca^{+2} kanalekin erlazionatuta) eta Cl^- kanaletan eragina duten neurotoxinak.

Nerbio bulkadan eragina duten neurotoxinak.

Talde honetan, jatorri biologiko desberdina duten konposatu ugari sailkatzen dira. Hauek, ikerkuntza arloan interes berezia sustatu dute. Izan ere, kanal ionikoen blokeoa dela medio, haien funtzioa ikertu daiteke era espezifiko batean (Purves *et al.*, 2008).

Esan bezala, konposatu hauek, neurona eta zelula desberdinetan aurki daitezkeen tentsioaren menpeko sodio eta potasio kanalekiko espezifikotasuna erakusten dute. Horrela, sodio eta potasio kanalen funtzionamendua eraldatzen dituzten agente neurotoxikoak desberdindu daitezke.

I- Tentsioaren menpeko Na⁺ kanaletan eragiten duten neurotoxinak.

Egun, hainbat ekintza mekanismo mota desberdindu daitezke sodio kanalekin erlazioa duten neurotoxinen artean. Izan ere, toxinek eragindako ondorio fisiologikoak desberdinak izango dira kanalarekiko erakusten duten lotura gunearen arabera. Eta beraz, lotura gune horietan oinarrituz burutu izan da taldekapena.

1 lotura gunera lotzen diren neurotoxinek, Na⁺ kanalen poroa zuzenean blokeatzen dute. Ondorioz, ezin da ekintza potentzialik eman paralisi muskularra gertatuz. Honen adibide dira tetraodontidae arrain familiako kideak sintetizatzen duten tetrodotoxina (TTX), dinoflagelatuak ekoizten duten saxitoxina edo *Conus geographus* animalia itsastarra ekoizten duen μ konotoxina (Salceda eta Ortega, 2009).

2 lotura gunera batzen diren neurotoxinek, sodio kanalen aktibazio iraunkorra sortzen dute, atari maila balio negatiboagotara desplazatzen dutelako eta kanalaren inaktibazioa blokeatzen dutelako. Talde honetan sartzen dira *Rhododendron* generoan eta Ericaceae familian sailkatutako zenbait landareek ekoizten duten grayanotoxinak; *Veratrum* eta *Aconitum* landareek ekoiztiko beratidina eta akonitina; edo *Phyllobates* generoko apoek ekoiztiko batrakotoxina (Salceda eta Ortega, 2009).

3 lotura gunera batzen diren neurotoxinek, ekintza potentzial baten ondoren ematen den Na⁺ kanalen inaktibazio prozesua motelitzen dute, akzio potentzialak luzatuz eta informazio fluxu egokia trabatuz. Adibidez, eskorpioiek ekoizten duten α toxinak (Gurevitz *et al.*, 1998; de Roodt, 2015).

4 eta 5 lotura gunera batzen diren neurotoxinek, Na⁺ kanalek ioi horrekiko duten dependentzia erlazioa desplazatzen dute, eta ondorioz, Na⁺ kanalak potentzial askoz negatiboetan ireki egingo dira ekintza potentzialen eraketa egokia eragotziz. 4 lotura gunera

batzen diren konposatuaren artean *Centruroides* generoko eskorpioiek ekoizten duten β toxinak aurkitzen dira (Gurevitz *et al.*, 1998; de Roodt, 2015). 5 lotura gunera batzen direnen artean, aldiz, *Ptychodiscus spp.* eta *Gambierdiscus toxicus* dinoflagelatuek sintetizatzen duten brebetoxina (BTX) eta ziguatoxina (CTX) aurkitzen dira (Salceda eta Ortega, 2009). BTX-ren eragina igeri egitean toxinarekin kontaktu zuzenean egotearen ondorioz somatzen da. CTX-ren intoxikazio kasuak, aldiz, ingurune tropikaletan agertzen diren arrainen kontsumoarekin erlazionatzen dira (Pino, 2007).

II-Tentsioaren menpeko K^+ kanaletan eragiten duten neurotoxinak.

K^+ kanalei dagokionez, egitura hauek zuzenean blokeatzen dituzten toxinak aurkitu eta aztertu egin dira soilik. Hau da, momentuz, ez dira ezagutzen kanal ioniko hauen irekitze edo ixte prozesua geldo arazten, bizkortzen edo orokorrean eraldatzen duten toxinarik.

Talde honen barnean sailkatu daitezke, liztorren eta manben dendrotoxina, erleen apamina, eskorpioieen caribdotoxina eta tetraetilamonio (TEA) izeneko konposatu kimikoa (Purves *et al.*, 2008).

TEA-ri dagokionez, potasio kanal ionikoen azterketan oso erabilia izan den konposatua izan da. Badirudi TEA-ren betetze egitura potasio ioiaren atzekoa dela, eta horrek ematen diola kanal hauek blokeatzeko ahalmena (Stanfield, 1983).

Neurotransmisoreen askapenean eragina duten neurotoxinak.

Berez, eta aurreko ataletan azaldu den bezala, sinapsietan ematen diren exozitosi prozesuak oso konplexuak dira. Neurotransmisoreen askapena ondo gerta dadin, pausu guztiak burutu behar dira era egoki eta ordenatu batean. Talde honen barnean sailkatzen diren toxinen ekintzek oinarri desberdina izan dezakete, guztiek tentsioaren menpeko Ca^{+2} kanaletan eragiten dutelarik. Oztokatzen duten exozitosi pausua arabera neurotransmisoreen jarioa edo jario honen blokeoa eragotzi dezakete.

Alde batetik, beraz, neurotransmisoreen askapenaren blokeoa eman daiteke. Hau, batez ere, exozitosi prozesuan jarduten duen SNAP proteina konplexuaren banatzearekin erlazionatuta dago. Konplexu horren parte diren sintaxina, sinaptobrebina eta SNAP-25 proteinen arteko loturak apurtuz gero, ezin izango da neurona presinaptikoaren mintz plasmaticoaren eta besikula presinaptikoaren mintzaren arteko fusioa eman. Beraz, ez da emango neurotransmisoreen askapenik, nerbio informazioaren transmisioa eragotziz. Honen adibide zuzena dira *Clostridium* generoko bakterioek ekoizten dituzten toxina botulinikoa eta tetanikoa (Purves *et al.*, 2008).

Hala ere, bi toxina mota hauen ekintza mekanismoa berdina izan arren, sortzen dituzten ondorio kaltegarriak oso desberdinak dira. Toxina botulinikoak sinapsi neuromuskularrean eta organo desberdinen muskulu leuna kontrolatzen duen sinapsian jarduten duen bitartean, tetanikoak mugimendua gelditzeko seinalea adierazten duten neurotransmisore inhibitzaileen jariora oztopatzen du. Hau da, toxina botulinikoaren itu zelulak motoneuronak dira, eta tetanikoaren kasuan interneuronak. Ondorioz, sortzen duten paralisi mota guztiz antagonikoa da. Botulismoan paralisia kitzikapen ezaren ondorioz ematen den bitartean, tetanosaren kasuan, gehiegizko kitzikapen baten ondoriozkoa da (Montecucco eta Schiavo, 1994).

Bestalde, neurotransmisoreen etengabeko jariora eman daiteke. Kasu honetan, neurotoxinek Ca^{+2} kanaletara lotzen dira haietan nolabaiteko konformazio aldaketa sortuz. Honen ondorioz, Ca^{+2} kanalak era masibo batean irekitzen dira neurotransmisoreen exozitosi etengabea gertatuz. Beraz, nerbio bulkaden transmisio etengabea ematen da, muskulu paralisia gertatuz. Honen adibide izango litzateke *Larodectus* generoko armiarmek ekoizten duten latrotoxina (LTX) familia desberdinak (Meldolesi *et al.*, 1986).

Gaur egun, ezaguna da zenbait animalia desberdinek (sugegorriak, armiarmak, barraskiloak...) ekoizten dituzten toxinek neurotransmisoreen askapen prozesuarekin erlazionatzen direla. Hala ere, ez da haien ekintza mekanismo zehatzen inguruko ikerketa espezifikorik egin (Purves *et al.*, 2008). Beraz, ikerketak aurrera joan ahala, gerta daiteke orain arte deskribatu ez diren ekintza mekanismo berriren bat azaltzea.

Cl⁻ kanaletan eragina duten neurotoxinak.

Kanal hauek ez dira tentsioaren menpeko kanalak baizik eta mintz potentzialean eragiten duten kanal arruntak. Kasu honetan, deskribatu den konposatu kopurua oso murrizta da. *Leiurus quinquestratus* eskorpioiek ekoizten dituzten klorotoxinak (CTX) azpimarratu daitezke (Debin, Maggio eta Strichartz, 1993). Konposatu hauek, Cl⁻ kanalak blokeatu egiten dituzte eta aktibitate zitolitikoa erakusten dute (Soroceanu *et al.*, 1999; Pereañez eta Vargas, 2009). Gaur egun, ez dago argi zein izan daitekeen konposatu hauen eragina nerbio bulkadaren transmisio prozesuan zehar, haien inguruko ikerketak esparru medikoarekin lotzen baitira eta ez neurotoxikologiaren arloarekin. Izan ere, konposatu hauek, batez ere, glioma zeluletako kloruro kanalekiko espezifikotasuna adierazten dute. Tarte infragorritik gertu dauden argi fotoiak igortzen dituen molekula izanik, tumore hauen identifikazio prozesua errazten dute (Fernández, 2007).

Beraz, ikusten den moduan, gaur egun arte Cl⁻ kanaletan eragiten duten neurotoxinak izan dira gutxien aztertu diren konposatuak (de Roodt, 2015). Denborarekin eta teknikak berriro ahala, konposatu hauei buruzko informazio gehiago bildu daiteke talde honen inguruko sailkapen eta deskripzio osatuago bat lortzeko.

B-NEUROTRANSMISOREEN HIDROLISIA ERAGOZTEN DUTEN NEUROTOXINAK.

Sinapsiaren atalean azaldu den bezala, neurotransmisoreak arraildura sinaptikora askatu eta berehala hidrolizatu behar dira informazio berriaren transmisioa ahalbidetzeko (Anadón Alvarez, 1995). Edozein konposatuk neurotransmisore horien hidrolisia eragotziz gero, ondorio kaltegarriak sortuko lirake nerbio sistematan. Hori da, hain zuzen ere, talde honetan sailkatutako neurotoxinak burutzen duten jardura. Hala ere, egun, azetilkolina (ACh) neurotransmisorearen hidrolisi prozesua eragozten duten neurotoxinak deskribatu izan dira soilik. Hau da, azetilkolinesterasa (AChE) entzimaren inhibizio eraginkorra egiten duten toxinak (Pita *et.al.*, 2003).

Egoera arrunt batean, azetilkolina (ACh) neurotransmisorea arraildura sinaptikora askatzen da, neurona edo zelula post sinaptikoan dauden hartzailletara lotu ahal izateko. Ondoren, informazioa igaro dela, AChE entzimak neurotransmisorea hidrolizatuko du kolina eta azetatoa sortuz. Aldiz, arraildura sinaptikoan talde honetan sailkatutako edozein konposatu agertuz gero, AChE-ren funtzioa eragotzi egingo da. Sinapsi gunean ACh kontzentrazioa gehiegi emendatuko da nerbio sistemaren gehiegizko estimulazioa sortuz (Hernández eta Olarte, 2011). AChE-ren funtzioa modu desberdinetan oztopatu daiteke honen araberako azpitalde desberdinak sortuz.

Toxina batzuk, AChE-ren gune aktiboan kokatzen den triada katalitikoaren serina aminoazidoa fosforilatzen dute. Horrela, gune aktiboa eraldatzen da funtzio entzimatikokoaren inhibizioa gertatuz (Pita, Anadón eta Martínez-Larrañaga, 2003). Hala ere, inhibizio hau itzulezina edo itzulgarria izan daiteke. Adibidez, *Anabaena flos-aquae* zianobakterioak ekoiztatutako anatoxina-a(s) AChE-ren inhibitzaile itzulezin bat da (Hyde eta Carmichael, 1991). Organofosfatoek, aldiz, entzimaren inhibizio itzulgarria zein itzulezina eragiten dute. Izan ere, entzima-inhibitzaile konplexua espontaneoki degradatu daiteke edota inhibizio itzulezina suposatzen duen zahartze prozesua (dealkilazio erreakzioa) gerta daiteke (El-Naggar *et.al.*, 2009). Bestalde, Karbamatoek inhibizio guztiz itzulgarria eragiten dute, hauek ez dutelako zahartze prozesurik jasaten (Paul eta Mannathukaran, 2005).

Bai anatoxina-a(s) zein karbamatoak, organofosfatoak ez bezala, molekula polarrak dira, eta beraz ezin dute hesi hematoentzefalikoa igaro. Beraz nerbio sistema periferikoan soilik jardun dezakete (Pita, *et al.*, 2003; Hernández eta Olarte, 2011).

Beste toxina mota batzuk, ez dira gune aktiboaren triada katalitikora batzen, baizik eta inhibizio ez konpetitibo bat burutzen dute entzimaren gune periferiko anionikora batuz eta entzimaren gune aktiboaren sarrera blokeatuz (Harel *et al.*, 1995). Honen adibide dira *Dendroaspis* generoko manbek sintetizatzen dituzten fastikulinak: FAS-1, FAS-2 eta FAS-3 (Pita, *et al.*, 2003).

Azkenik, oraindik ikertu beharreko beste azpitalde bat aurki daiteke. Izan ere, hainbat ikerketek adierazi dutenez, *Onchidella* generoko zeinbait moluskuk ekoizten duten onchidal izeneko neurotoxinak AChE-ren inhibizio itzulezina burutzen du. Egun, jakina da aipatutako aurreko bi mekanismoak jarraitzen ez dituela, baina oraindik ez da aurkitu zein den konposatu honek jarraitzen duen ekintza mekanismoa. Behatu da onchidalak AChE-ren substratu bezala jarduten duela bi konposatu hauek batzerakoan azetikoa sortzen delako (Abramson *et al.*, 1989). Honek, onchidala "substratu suizida" bezala jokatzeko duelaren aukera planteatzen du (Walsh, 1984), AChE-k bideratutako hidrolisi prozesuan, entzimaren jarduera era itzulezin batean inhibitu litzakeen tarteko konposatu bat sortuz (Abramson *et al.*, 1989).

C-NEUROTRANSMISOREEN HARTZAILEETAN ERAGINA DUTEN KONPOSATUAK.

Neurotransmisoreen hartzaileetara lotzen diren neurotoxinen artean sailkapen dikotomiko bat egin dezakegu: hartzaileak aktibatzen dituzten konposatuak eta hartzaileak blokeatzen dituztenak. Lehenengoak konposatu agonista bezala ezagutzen dira eta bigarrenak konposatu antagonistak bezala (Luna *et al.*, 1990). Beraz, hartzaile postsinaptikoetara lotzen diren neurotoxinen sailkapena egiteko, konposatuek duten itu hartzaile eta horretan eragiten duten aldaketa erabiliko dira irizpide moduan.

Agonista eta antagonista kolinergikoak.

Azetilkolinaren agonistak diren substantziak hartzaile kolinergikoetara lotzen dira hauek aktibatuz. Hau da, nerbio sistema estimulatzen dute. Honen adibide dira hain ezaguna den nikotina (Micó *et al.*, 2000) eta betel hazietan aurki daitekeen arekolina (Raffaele *et al.*, 1991). Bi hauen kontsumoak mendekotasuna sortzen du.

Azetilkolinaren antagonistak diren substantziak, aldiz, lotura neuromuskularretan ematen den nerbio transmisioa blokeatzen dute, sinapsi kolinergikoetan eragiten baitu. Neurotoxina hartzaile kolinergikoetara batzen da hartzaile-azetikolina (ACh) lotura oztopatuz.

Ondorioz, kanal ionikoa ez da irekitzen, nerbio bulkada ez da transmititzen eta paralisi orokorra ematen da (Purves *et al.*, 2008).

Bungarus fasciatus sugedorriak ekoizten duen α -bungarotoxina da ekintza mekanismo honen adibiderik adierazgarriena. Izan ere, neurotoxina honen jardura dela eta, ACh hartzailen funtzionamendua sakonago aztertu ahal izan da. Hala ere, badira beste adibide batzuk, hala nola, erabutoxina, kobren α neurotoxina, konotoxinak, atropina, mekamilamina edo eskopolamina (Purves *et al.*, 2008).

Konposatu hauen eraginkortasunaren adierazle da historian zehar izan duten erabilgarritasuna ehizaren esparruaren barnean. Hego Amerikako indioek eta indigenek *Curare* izeneko substantzia erabiltzen dute haien geziak bustitzeko, ehizatu nahi zituzten animalien paralisi azkarra eragiten zutelako. *Curare* izeneko substantzia hau, talde honetan sailkatutako toxinen nahastea baino ez da. Gehienetan, δ -tubo kurarina alkaloidean aberatsak diren toxina begetalak erabiltzen zituzten (Tincusi, 1999).

NMDA hartzailen agonistak eta antagonistak

NMDA hartzaila, glutamatoaren hartzaila ionotropiko mota bat da. Kanal hauek NMDA izena hartzen dute haien aktibazioa eragiten duten konposatuak N-metil-D-aspartato edo NMDA bezala ezagutzen delako (Purves, 2008). Beraz, NMDA konposatu agonista baten adibide zuzen bat da, hartzailaetara batzean aktibazio bat eragiten baitu.

NMDA hartzailen antagonistak, glutamato hartzailarekin erlazionatzen diren kanalen blokeoa eragiten duten konposatuak dira, hala nola, DAP5 konposatua (Gholmieh *et al.*, 2003).

AMPA hartzailen agonistak eta antagonistak.

Aurreko kasuan bezala, AMPA hartzailak glutamatoaren hartzaila ionotropiko beste mota bat dira. Haren konposatu agonistak α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA) konposatuak ematen dio izena. Hala ere, badaude beste agonista batzuk, kainatoa adibidez, eta hauek hartzailaetara batzerakoan, aktibatzen dituzte (Purves, 2008).

AMPA hartzailak blokeatzen dituzten konposatuen artean, hots, antagonistak, DNQX (6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione) eta CNQX (6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione) aurki ditzakegu (Andreasen *et al.*, 1989). Hauek AMPA hartzailaetara lotzerakoan, kanala blokeatzen dute erantzun postsinaptikoaren sorrera oztopatuz.

GABBA hartzailen agonistak eta antagonistak.

Aurreko guztietan ez bezala, GABBA hartzailak sinapsi inhibitzaileekin erlazionatzen diren hartzailak dira (Gholmieh *et al.*, 2003). Hau da, agonista den konposatu bat GABBA hartzailaetara batuz gero, kanalaren aktibazioa emango da eta beraz potentzial postsinaptiko inhibitzaileak sortuko dira. Ondorioz, nerbio transmisio guztia eragin duen estimuluarekiko erantzuna zailago emango da. Hau da, talde honetan agertzen diren substantziak konposatu depresoreak izango dira. Honen adibide izan daiteke *Amanita muscaria* onddoak sortzen duen muszimola edo baklofenoa (Naik *et al.*, 1976).

Aurreko kasuan gertatzen den bezala, GABBA hartzailen aktibazioa potentzial postsinaptiko inhibitzailea sortzen duen bitartean, antagonistek bidezko blokeoak potentzial horren sorrera oztopatuko du, eta beraz estimulu batekiko erantzuna errazago gertatuko da. Hau gertatzen da, adibidez, *Anamirta* generoko zenbait landareek ekoizten duten pikrotoxinaren edo TMPP-ren presentzian (Gholmieh *et al.*, 2003).

1. taula: Agente neurotoxikoen sailkapena kaltetzen duten iturri guztiaren arabera eta talde bakoitzaren barnean aurki daitezkeen konposatu neurotoxiko ezagunenak.

Zelula kitzikagarrietan eragina duten neurotoxinak			Zelulatik zelularako komunikazioan eragina duten neurotoxinak	
A			B	C
Kanal ionikoetan eragina duten neurotoxinak			Neurotransmisoreen hidrolisia eragozten duten neurotoxinak	Hartzaila espezifikoetan eragina duten neurotoxinak
Nerbio bulkadan eragina duten neurotoxinak	Neurotransmisoreen askapenean eragina duten neurotoxinak	Cl ⁻ kanaletan eragina duten neurotoxinak		
Na⁺ kanaletan* <i>Tetrodotoxina</i> <i>Saxitoxina</i> <i>μ konotoxina</i> <i>δ konotoxina</i> <i>Grayanotoxina</i> <i>Beratidina</i> <i>Aconitina</i> <i>Batracotoxina</i> <i>α toxinak</i> <i>β toxinak</i> <i>BTX</i> <i>ZTX</i>	<i>T. botulinikoa</i> <i>T. tetanikoa</i> <i>Latrotoxina</i> <i>ω Konotoxina</i>	<i>Klorotoxina</i>	<i>Anatoxina-a(s)</i> <i>Organofosfatoak</i> <i>Karbamatoak</i> <i>Fastikulinak</i> <i>Onchidala</i>	<i>Nikotina</i> <i>Muskarina</i> <i>α bungarotoxina</i> <i>Erabutoxina</i> <i>α neurotoxina</i> <i>α konotoxinak</i> <i>Atropina</i> <i>Mekamilamina</i> <i>Eskopolamina</i> <i>δ-tubo kurarina</i> <i>NMDA</i> <i>DAP5</i> <i>AMPA</i> <i>Kainatoa</i> <i>DNQX</i> <i>CNQX</i> <i>Muszimola</i> <i>Baklofenoa</i> <i>Pikrotoxina</i> <i>TMPP</i>
K⁺ kanaletan* <i>Dendrotoxina</i> <i>Apamina</i> <i>Karibdotoxina</i> <i>Tetraetlamonio</i> <i>Penitrem A</i>				

*Tentsioaren menpeko kanal ionikoak

EZTABAIDA

Aipatutako guztia kontuan hartuta, eta batez ere neurotoxinen inguruko edukia buruan izanda, argi ikusten da nahiko zaila dela konposatu hauen sailkapen ordenatu eta zehatz bat egitea. Izan ere, konposaketa kimiko, ekintza mekanismo eta itu gune oso desberdinak hartu behar dira kontuan. Toxinak oso espezifikoak izan ohi dira eta nerbio sistema oso konplexua. Beraz, talde nagusiak egin arren, beti aurkituko dira azpitaldeak egitera behartzen dituzten konposatuak, edota salbuespenak aipatzera bultzatzen dituztenak. Gainera, egungo jakintza zientifikoa erabiltzen diren metodoetara mugatuta dago, eta baliteke gai honen inguruan egindako aurkikuntza berriek aipatutako sailkapena baliogabetzea.

Neurotoxinen inguruan hitz egiterakoan, adibide bezala burura etortzen diren konposatu gehienak animalien pozoietan agertzen diren substantziak dira. Animalia askok erabiltzen dituzte neurotoxinek eskaintzen dituzten ahalmenak. Izan ere, askoz errazagoa da paralizatuta dagoen jaki bat hiltzea edo jatea. Beraz, oso garrantzitsua da toxinen ekintza, izaki bizidun askoren harraparitza estrategiaren oinarria baitira. Hala ere, kontuan hartu beharra dago, eboluzioak faboratutako toxina desberdinen erabilpena ez dela bakarrik animali erreinuaren barnean eman, baizik eta landare, onddo, protisto eta monera erreinuan zehar ere. Hau da, ezagutzen diren erreinu guztietan badaude toxinak ekoizten dituzten izaki bizidunen adibideak. Honek aditzera ematen du nolakoa den konposatu hauen garrantzia. Gainera, organismo batek sintetizatzen duen pozoian neurotoxina mota bakarra edo ehunka toxina mota desberdinen nahastea aurki daiteke (Purves *et al.*, 2008).

Beste arlo batera joanda, azken urteotan burututako zenbait ikerketek, neurotoxinen esparrua osasun kontuekin era berritzaile batean lotzen dute. Seguruenik, epilepsia, arazo neuropsikiatriko, adimen desgaitasuna edo mugimendu arazoak sortzen dituzten gaixotasun neuropediatriko gehienak, disfuntzio sinaptikoarekin erlazionatzen dira, zuzenean zein zeharka (García-Cazorla *et al.*, 2015). 2014ean Grandjean eta Landrigan ikertzaileen lanean adierazi zen, gaur egun TDAH edo autismoa sortzen duten arazoaren %30-40 soilik sortzen direla faktore genetikoaren menpekoak. Gainerako %70-60-a konposatu neurotoxikoekin erlazionatuta daudela diote, fetua kaltegarriak diren konposatu hauekin kontaktuan egon izanaren ondorioz sortzen baitira.

Lan honekin, toxinen munduari dagokion garrantzi intrintsekoa azpimarratu nahi da bide batez. Ez bakarrik osasun kontuekin erlazionatzen direlako, baizik eta komunitate zientifikorako aukera paregabea eskaintzen dutelako. Izan ere, organo, zelula edo egitura proteiko baten funtzioa ezagutzeko moduetako bat, haren ekintza aktiboki galaraztea izan

daiteke, ondorioz sortutako arazoak edo egoera desberdinak aztertuz. Neurotoxinak beraz, nerbio sistemaren fisiologia, eta batez ere sinapsiaren funtzionamendua, era zehatz eta kontrolatu batean ezagutzeko erabili daitezke, eta, izatez, erabiltzen dira. Hala ere, neurotoxinei aipatutako funtzio edo rol zientifiko hori esleitu ahal izateko, haien inguruko ezagutza zehatz eta ordenatu bat izatea ezinbestekoa da.

Baina ez hori bakarrik, toxinei balio terapeutikoa ere esleitu diezaioke haien erabilera era kontrolatu batean egiten den bitartean. Beraz, toxinen munduan murgildu eta hobeto ezagutu ahala, baliteke gizartearen osasun arazoaren esparruan premiazkoak diren hainbat aurrerapen egitea. Honen adibide zuzena da toxina botulinikoa. Toxina honek sortzen duen paralisi edo erlaxamendu muskularrari erabilgarritasun terapeutikoa eman zaio hiperhidrosi, estrabismo, hipertrofia eta distonia muskularra bezalako gaixotasunak tratatzeko (Moguel-Ancheita, 2000; Erbguth, 2004). Beti ere, toxinen dosia eta aplikazio puntuak egokiak izanda. Horrez gain, hain hedatuak diren parkinson eta glioma eritasunekin ere lotu daitezke konposatu neurotoxikoak. Frogatu izan da TEA-k parkinson gaixotasunaren garapena mugatzen duela (Haghdoust-Yazdi *et al.*, 2011). Gliomen kasuan, aipatu den moduan, toxinen erabilpena ez da sendatze prozesuekin lotzen bakarrik, baizik eta diagnosi prozesuekin ere. Izan ere, Cl kanaletara lotzen diren klorotoxinak gliomekiko afinitate handia erakutsi dute. Glioma zelulen hazkuntza eta metastasia inhibitzen dute tumoreen apoptosi prozesua bizkortuz, eta gliomen identifikazio prozesua errazten dute. Hala ere, teknika hauek garapen prozesuan aurkitzen dira oraindik (Cheng *et al.*, 2014).

Beraz, orokorrean, esan daiteke neurofisiologia eta neurotoxikologiaren inguruan badagoela asko ikasteko eta ikertzeko. Arlo hauek ideia eta aukera berri asko dituzte eskaintzeko oraindik, eta, beharbada, gaur egun lotura zuzena ez duten zenbait kausa-ondorio edota zenbait gaixotasunen azalpena aurki daiteke.

BIBLIOGRAFIA

ABRAMSON, S.N., RADIC, Z.O.R.A.N., MANKER, D.E.N.I.S.E., FAULKNER, D.J. ETA TAYLOR P.A.L.M.E.R. (1989). Onchidal: a naturally occurring irreversible inhibitor of acetylcholinesterase with a novel mechanism of action. *Molecular pharmacology*; 36(3), 349-354.

AIDLEY, D.J. ETA ASHLEY, D.J. (1998). *The physiology of excitable cells*. Cambridge: Cambridge University Press.

ANADÓN ALVAREZ, R. (1995). Estructura de las neuronas naturales. *Computación neuronal*. Universidad de Santiago de Compostela; 15-35.

ANDREASEN, M., LAMBERT, J.D., ETA JENSEN, M.S. (1989). Effects of new non-N-methyl-D-aspartate antagonists on synaptic transmission in the in vitro rat hippocampus. *The Journal of physiology*, 414, 317.

BARR, M.L. ETA KIERNAN, J.A. (1986). *El sistema nervioso humano. Un punto de vista anatómico*. Harla; 28-29.

BIANCONI, E., PIOVESAN, A., FACCHINI, F., BERAUDI, A., CASADEI, R., FRABETTI, F., VITALE, L., PELLER, MC., TASSANI, S., PIVA, F., PEREZ-AMODIO, S. ETA STRIPPOLI, P. (2013) An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of Human Biology, Early online*; 1-11.

CHENG, Y., ZHAO, J., QIAO, W., ETA CHEN, K. (2014). Recent advances in diagnosis and treatment of gliomas using chlorotoxin-based bioconjugates. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 4(5), 385-405.

CONNORS, B.W. ETA LONG, M.A. (2004). Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu Rev Neurosci.*; 27, 393-418.

COOPER, J.R., BLOOM, F.E. ETA ROTH, R.H. (2003). *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press, USA.

COSTA, F.A.L. ETA NETO, F.L.M. (2015). Células gliales satélite de ganglios sensoriales: su papel en el dolor. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 65(1), 73-81.

DE ROODT, A.R. (2015). Veneno de escorpiones (alacranes) y envenenamiento. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*; 49(1), 55-71.

DEBIN, J.A., MAGGIO, J.E. ETA STRICHARTZ, G.R. (1993). Purification and characterization of chlorotoxin, a chloride channel ligand from the venom of the scorpion. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*; 264(2), C361-C369.

DUQUE PARRA, J. E., MORALES PARRA, G. ETA DUQUE PARRA, C. A. (1997). La sinapsis. *Revista médica*; 46, 41-48.

ECCLES, JC. (1964). *The physiology of Synapses*. 1. kapituluak: The development of ideas on the synapse. Academic press.

EL-NAGGAR, A.E.R., ABDALLA, M.S., EL-SEBAEY, A.S. ETA BADAWY S.M. (2009). Clinical findings and cholinesterase levels in children of organophosphates and carbamates poisoning. *European journal of pediatrics*; 168(8), 951-956.

ERBGUTH, F.J. (2004). Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Movement Disorders*; 19(S8), S2-S6.

EROGLU, C. ETA BARRES, B.A. (2010). Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature*, 468(7321), 223-231.

ESCOBAR, M.I. ETA PIMIENTA, J.H. (2006). *Sistema nervioso*. Colección Ciencias Físicas, Exactas y Naturales, 2. Edizioa. Universidad del Valle.

FASSHAUER, D., SUTTON, R.B., BRUNGER, A.T. ETA JAHN, R. (1998). Conserved structural features of the synaptic fusion complex: SNARE proteins reclassified as Q- and R-SNAREs. *Proceedings of the national academy of sciences*; 95(26), 15781-15786.

- FERNÁNDEZ, M. (2007). Demarcación intraoperatoria entre cáncer y tejido sano mediante clorotoxina: cy 5.5 (modelo animal). *Revista chilena de cirugía*, 59(6), 475-476.
- FLORES SOTO, M.E. ETA SEGURA TORRES, J.E. (2005). Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Rev Mex Neuroci*; 6(4), 315-326.
- FOREL, A. (1887). Einige hirnanatomische Betrachtungen und Ergebnisse. *Arch. Psychiat. Nervenkr*; 18, 162–198.
- FURSPAN, E.J. ETA POTTER, D.D. (1959). Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *The Journal of Physiology*; 145(2), 289.
- GARCÍA-CAZORLA, A., CORTÈS SALADELAFONT, E. ETA DUARTE, S. (2015). Comunicación neuronal y metabolismo sináptico en epilepsia infantil. *Rev Neurol.*; 219-228.
- GAUGGEL, S., RIEGER, M. ETA FEGHOFF, T-A. (2004). Inhibition of ongoing response in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75:539–544.
- GEIJO, E. (1992). Transmisión sináptica. *Fisiología humana. Interamericana Mc Graw Hill*; 43-62.
- GHOLMIEH, G., COURELLIS, S., FAKHERI, S., CHEUNG, E., MARMARELIS, V., BAUDRY, M., ETA BERGER, T. (2003). Detection and classification of neurotoxins using a novel short-term plasticity quantification method. *Biosensors and Bioelectronics*, 18(12), 1467-1478.
- GOLGI, C. (1885). *Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso*. S. Calderini.
- GRANDJEAN, P. ETA LANDRIGAN, P.J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology*; 13(3), 330-338.
- GUREVITZ, M., FROY, O., ZILBERBERG, N., TURKOV, M., STRUGATSKY, D., GERSHBURG, E. ETA SHAANAN, B. (1998). Sodium channel modifiers from scorpion venom: structure–activity relationship, mode of action and application. *Toxicon*; 36(11), 1671-1682.
- HAGHDOOST-YAZDI, H., FARAJI, A., FRAIDOUNI, N., MOVAHEDI, M., HADIBEYGI, E., ETA VAEZI, F. (2011). Significant effects of 4-aminopyridine and tetraethylammonium in the treatment of 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease. *Behavioural brain research*; 223(1), 70-74.
- HAREL, M., KLEYWEGT, G.J., RAVELLI, R.B., SILMAN, I., ETA SUSSMAN, J.L. (1995). Crystal structure of an acetylcholinesterase–fasciculin complex: interaction of a three-fingered toxin from snake venom with its target. *Structure*; 3(12), 1355-1366.
- HARRIS, J.B. ETA BLAIN, P.G. (2004). Neurotoxicology: what the neurologist needs to know. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 75(suppl 3), iii29-iii34.
- HERNÁNDEZ, D.C.P. ETA OLARTE, M.F. (2011). Intoxicación por inhibidores de la colinesterasa (organofosforados y carbamatos) en niños y adolescentes: revisión de la literatura y guía de manejo. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*; 11(1), 26-33.
- HYDE, E.G. ETA CARMICHAEL, W.W. (1991). Anatoxin-a (s), a naturally occurring organophosphate, is an irreversible active site-directed inhibitor of acetylcholinesterase (EC 3.1. 1.7). *Journal of Biochemical Toxicology*; 6(3), 195-201.

- LUNA, P., MOLINA, J., LESPRÓN, M.C., ROMERO, J. BELTRÁN, U ETA GONZÁLEZ-CHON, O. (1990). Bloqueadores beta y anestesia. *Rev. Mex. Anest.*; 13, 215-223.
- MANSILLA-OLIVA, A. (2004). El calcio, átomo detonante de la vida y la función celular. *Cirugía y Cirujanos*; 72(2), 139-152.
- MELDOLESI, J., SCHEER, H., MADEDDU, L. ETA WANKE, E. (1986). Mechanism of action of α -latrotoxin: the presynaptic stimulatory toxin of the black widow spider venom. *Trends in Pharmacological Sciences*; 7, 151-155.
- MICÓ, J.A., BREA, M.M., VINARDELL, A.R. CORRALES, M.R. ETA ALVARO, A.O. (2000). Neurobiología de la adicción a nicotina. *Prevención del tabaquismo* vol. 2 nº 2.
- MOGUEL-ANCHEITA, S. (2000). Tratamiento del estrabismo con toxina botulínica. *Rev Mex Pediatr*; 67(4), 166-171.
- MONTECUCCO, C. ETA SHIAVO, G. (1994). Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins. *Molecular microbiology*; 13(1), 1-8.
- NAIK, S.R., GUIDOTTI, A., ETA COSTA, E. (1976). Central GABA receptor agonists: comparison of muscimol and baclofen. *Neuropharmacology*; 15(8), 479-484.
- PAUL, N ETA MANNATHUKKARANM, T.J. (2005). Intermediate syndrome following carbamate poisoning. *Clinical Toxicology*; 43(7), 867-868.
- PEREAÑEZ, J.A., ETA VARGAS, L.J. (2009). Neurotoxinas de invertebrados como alternativas terapéuticas y herramientas en investigación básica. *Vitae*, 16(1), 155-163.
- PINO, B.P. (2007). Producción de YTX por cultivos de *Protocera reticulatum*: Variabilidad en el perfil de toxinas de diferentes cepas. Tesis doctoral. Universidad de Vigo.
- PITA, R., ANADÓN, A. ETA MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M.R. (2003). Neurotoxinas con actividad anticolinérgica y su posible uso como agentes de guerra. *Medicina clínica*; 121(13), 511-517.
- PURVES, D., AUGUSTINE, G. J., FITZPATRICK, D., HALL, W. C., LAMANTIA, A., MCNAMARA, J. O. ETA WILLIAMS, S. M. (2008). *Neurociencia*, 3. Edizioa, 4,5 eta 6. Kapituluak. Panamericana.
- RAFFAELE, K.C., BERARDI, A., ASTHANA, S., MORRIS, P., HAXBY, J.V. ETA SONCRANT, T.T. (1991). Effects of long-term continuous infusion of the muscarinic cholinergic agonist arecoline on verbal memory in dementia of the Alzheimer type. *Psychopharmacology bulletin*.
- RAMÍREZ EXPÓSITO, M.J. ETA MARTÍNEZ J.M. (1998). Estructura y funciones de la macroglía en el sistema nervioso central. Respuesta a procesos degenerativos. *Rev Neurol*, 26(600), 11.
- RAMON Y CAJAL, S. (1899-1904). *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados*. Nicolas Moya. Madrid.
- RAMON Y CAJAL, S. (1954). *Neuron theory or reticular theory? Objective evidence of the anatomical unit of nerve cells*. Consejo superior de investigaciones científicas.

SALCEDA, E. ETA ORTEGA, A. (2009). Neurotoxinas: significado biológico y mecanismos de acción. *Elementos*; 74, 29-37.

SHERRINGTON, C.S. (1906). The integrative action of the nervous system. *Charles Scribner's Sons*.

SIMONSEN, L., JOHNSEN, H., LUND, S.P., MATIKAINEN, E., MIDTGRAD, U. ETA WENNERBERG, A. (1994). Methodological approach to the evaluation of neurotoxicity data and the classification of neurotoxic chemicals. *Scand J Work Environmental Health*; 20, 1-12.

SOROCEANU, L. MANNING, T.J. ETA SONTHEIMER, H. (1999). Modulation of glioma cell migration and invasion using Cl⁻ and K⁺ ion channel blockers. *Journal of Neuroscience*, 19(14), 5942-5954.

STANFIELD, P. R. (1983). *Tetraethylammonium ions and the potassium permeability of excitable cells* (pp. 1-67). Springer Berlin Heidelberg.

TINCUSI, B.M. (1999). *Metabolitos secundarios bioactivos de la flora medicinal iberoamericana: Piper elongatum, Copaifera paupera, Crossopetalum tonduzii y Maytenus cuzcoina*. Doctoral dissertation, Universidad de La Laguna.

TRESGUERRES, J.A.F., ARIZNAVARRETA, C., CACHOFEIRO, V., CARDINALI, D., ESCRICH ESCRICHE, E., GIL-LOYZAGA, P., LAHERA JULIÁ, V., MORA TERUEL, F., ROMANO PARDO, M. ETA TAMARGO MENÉNDEZ, J. (2005). *Fisiología Humana*, 3. Ed., Transmisión sináptica. McGraw-Hill Interamericana.

WALSH, C.T. (1984). Suicide substrates, mechanism-based enzyme inactivators: recent developments. *Annual review of biochemistry*; 53(1), 493-535.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (1986). Principles and methods for the assessment of neurotoxicity associated with exposure to chemicals.