

COMUNICACIÓN NEURONAL: SINAPSIS

La característica esencial del sistema nervioso es la capacidad de remitirse información unas células a otras. Esta propiedad no es un proceso pasivo de entrega de mensajes cerrados, sino que en cada paso se realiza un análisis del mensaje, procesándolo y perfilando con exactitud sus contenidos.

El trasvase informativo entre las neuronas se produce a nivel de una unión especializada denominada sinapsis. A través de ella, la actividad eléctrica de una neurona, denominada neurona presináptica, influencia la actividad de una segunda denominada neurona postsináptica. Si la sinapsis se establece entre una neurona y un efector, sea músculo o glándula, se llama unión neuromuscular o neuroglandular.

Cada neurona establece un promedio de unas 1000 conexiones sinápticas y probablemente sobre ella recaen unas 10 veces más. Se ha estimado que si en el encéfalo existen unas 10^{11} neuronas, habrá unas 10^{14} sinapsis.

Las sinapsis que recibe una neurona se localizan en su mayor parte a nivel de las dendritas, sinapsis axo-dendríticas, en menor medida a nivel del soma, sinapsis axo-somáticas y en algunos casos en el axon, sinapsis axo-axónicas. Independientemente de donde se localicen, desde el punto de vista funcional existen dos mecanismos de transmisión sináptica; la transmisión eléctrica y química.

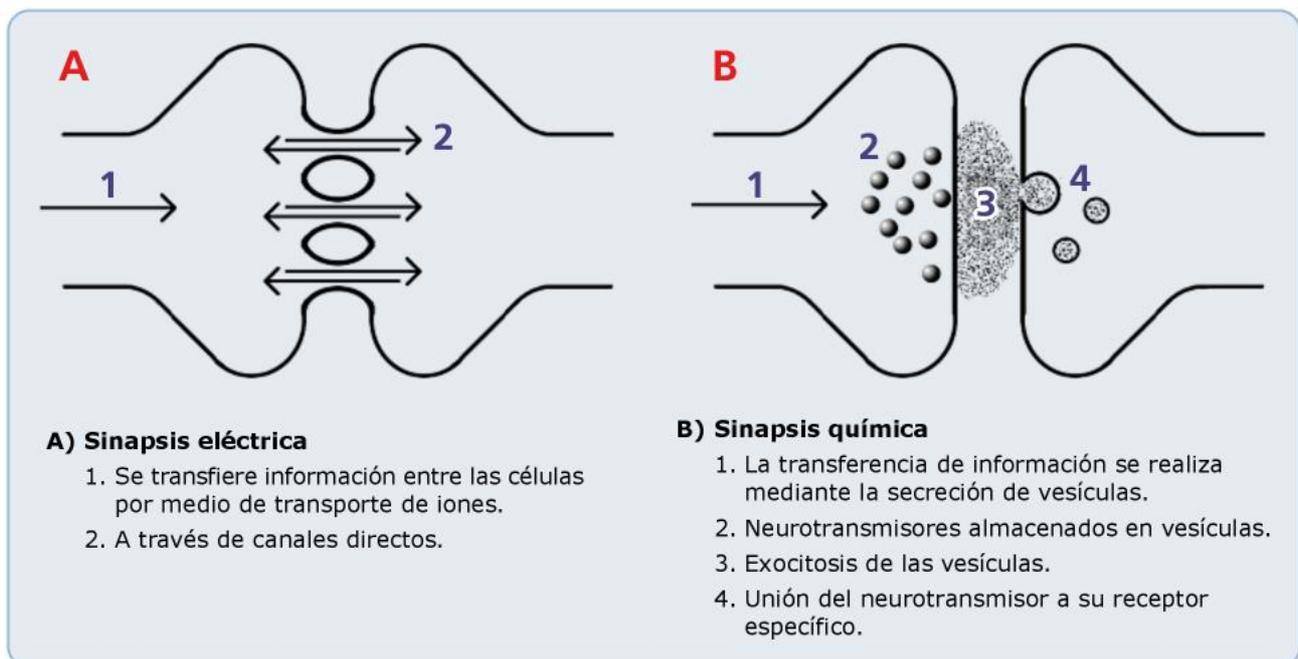
1. SINAPSIS ELÉCTRICA

En la sinapsis eléctrica las membranas de las células pre y postsinápticas están unidas por una unión tipo gap, o unión comunicante. Esta unión deja en su centro un canal de comunicación a través del cual fluye la corriente iónica de una célula a otra de forma directa.

Estos canales de las uniones gap tienen una baja resistencia (o una alta conductancia), por lo que el paso de corriente, sea de carga positiva o negativa, fluye desde la neurona presináptica a la postsináptica despolarizándola o hiperpolarizándola. Un potencial local conducido así pasivamente puede propagarse en ambos sentidos haciendo que la sinapsis sea bidireccional.

Las sinapsis eléctricas no son exclusivas de las neuronas, se encuentran también en el músculo cardíaco, liso y en los hepatocitos. Es un tipo de transmisión rápida y estandarizada, que sirve para transmitir señales sencillas, pero no para realizar transmisiones muy elaboradas o cambios a largo plazo.

La transmisión eléctrica produce una activación rápida y sincronizada de las neuronas, lo cual en determinadas situaciones presenta ventajas adaptativas, ya que permite a las células actuar acopladamente al mismo tiempo.

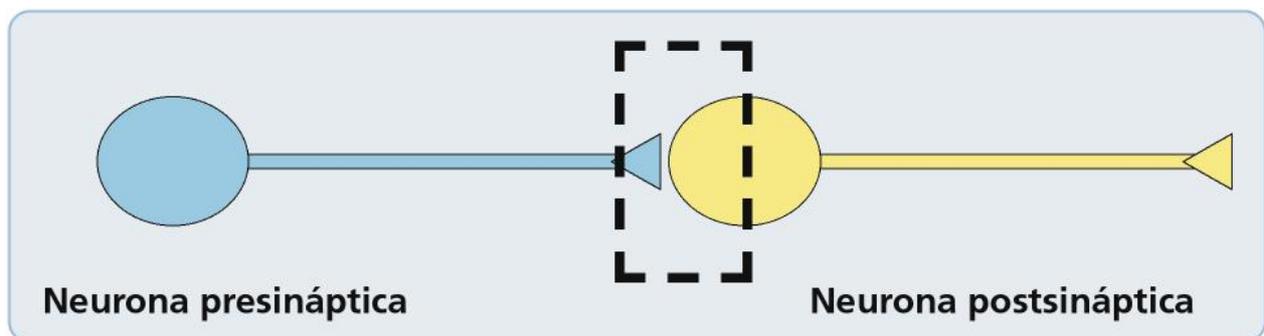


Comparación de las sinapsis eléctricas (A) y químicas (B) (© Outslider).

2. SINAPSIS QUÍMICA

En la sinapsis química, no hay continuidad entre las neuronas, la transmisión de información se produce cuando la neurona presináptica libera una sustancia química o neurotransmisor, que se une a receptores localizados en la membrana postsináptica. La unión neurotransmisor-receptor desencadena cambios en la permeabilidad de la membrana que producirán un potencial graduado, el potencial postsináptico o, sencillamente, el potencial sináptico.

2.1 Elementos de una sinapsis química



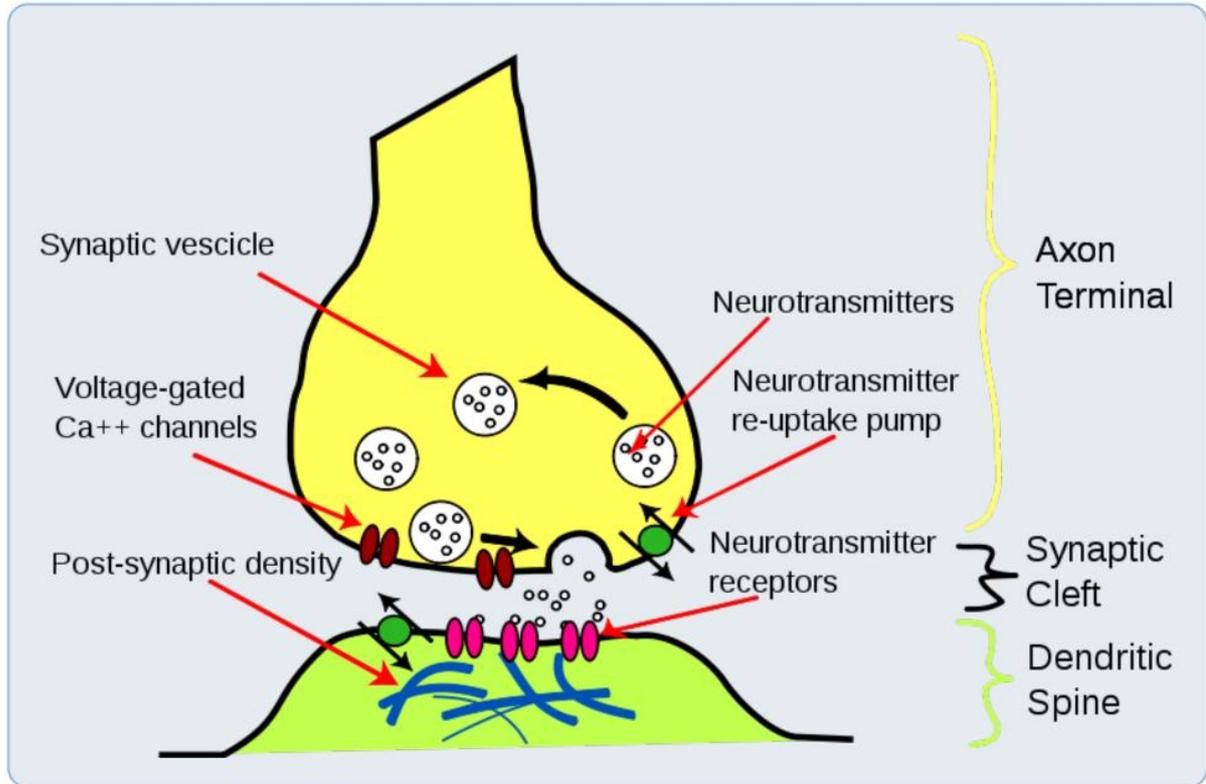
- Elemento presináptico, botón terminal o botón sináptico. En la terminación del axón se encuentran almacenadas las vesículas sinápticas en cantidades variables. En el interior de las mismas se acumulan las moléculas de neurotransmisor en número fijo que puede ir desde 10.000 a 50.000 por vesícula, dependiendo del neurotransmisor analizado.
- Hendidura sináptica o espacio extracelular existente entre las membranas de la neurona pre y postsináptica. Este espacio puede ir desde los 20 nm hasta los 50 nm.
- Elemento postsináptico o receptores de membrana. En la membrana de la neurona postsináptica se acumulan los receptores para los neurotransmisores. La unión del neurotransmisor con el receptor dará lugar a través de diferentes mecanismos a modificaciones del potencial de membrana de la neurona postsináptica.

2.2 Secuencia de acontecimientos en el desarrollo de una sinapsis química

En el desarrollo de una sinapsis química se diferencian tres etapas:

- Liberación del neurotransmisor.**
- Unión con el receptor.**
- Transducción en la neurona postsináptica: potenciales postsinápticos.**

a) Liberación del neurotransmisor



(© Surachit).

Aunque la salida del neurotransmisor puede realizarse a veces de manera espontánea, la mayor parte de las veces se produce sólo cuando un potencial de acción alcanza el terminal axónico. En la membrana del botón sináptico el número de canales de Ca^{++} dependientes de voltaje es 10 veces más alto que en otras partes de la membrana neuronal y cuando el potencial de acción despolariza esta membrana, abre estos canales y el Ca^{++} difunde masivamente al interior del axon. La concentración intracelular de Ca^{++} llega ser de esta forma 1000 veces mayor en cuestión de unos pocos cientos de microsegundos. Este incremento tan fuerte y tan rápido facilita la sincronización en la liberación del neurotransmisor.

La entrada de Ca^{++} produce la fusión y apertura de las vesículas situadas en la zona activa o compartimento disponible, y la movilización de las vesículas de un segundo compartimento de almacenamiento. A medida que entra más Ca^{++} en el terminal presináptico, mayor es la cantidad de vesículas sinápticas que llevan a cabo la exocitosis, y por lo tanto la cantidad de neurotransmisor vertido a la hendidura sináptica. La liberación del neurotransmisor se realiza de forma cuántica, es decir en cuantos (quanta) o paquetes, ya que cada vesícula contiene una cantidad fija de neurotransmisor y la liberación se hace por vesículas y no por moléculas de neurotransmisor. Así si una vesícula da lugar a la liberación de por ejemplo 10.000 moléculas de neurotransmisor, la exocitosis de dos o tres las liberará una cantidad de neurotransmisor doble o triple.

b) Unión con el receptor

El neurotransmisor difunde en la hendidura sináptica de una forma muy rápida, y una parte del mismo se une con los receptores postsinápticos. El efecto de los neurotransmisores sobre la célula postsináptica no depende de las propiedades químicas de éste, sino de las propiedades de los receptores a los que se une. Un mismo neurotransmisor puede causar efectos antagónicos sobre dos células, de lo que se deduce que es el receptor y no el ligando el responsable de la respuesta.

Dentro de los receptores sinápticos hay dos sistemas básicos:

- Un tipo de receptores que activa directamente canales iónicos, ya que el propio receptor es una proteína canal, denominados receptores ionotropos, y
- Un segundo tipo que activa canales de forma indirecta a través de múltiples mecanismos de transducción que permiten que sea un segundo mensajero quien active el canal, denominados receptores metabotropos.

Esta unión, abra directa o indirectamente canales iónicos, modifica la permeabilidad de la membrana y produce una corriente de iones específicos a través de la membrana, generando la respuesta sináptica.

La corriente iónica a través de los canales iónicos cesa cuando se produce la **eliminación del neurotransmisor**. Si el neurotransmisor permaneciese indefinidamente en la hendidura impediría nuevas comunicaciones sinápticas.

Existen varios mecanismos para llevar a cabo este proceso:

- Difusión del neurotransmisor lejos del receptor a través del líquido extracelular.
- Degradación enzimática: como la unión del neurotransmisor con el receptor es disociable, las moléculas disociadas son degradadas a través de reacciones simples que convierten el neurotransmisor en una sustancia inactiva.
- Recaptación del neurotransmisor por la neurona presináptica y por las células gliales.

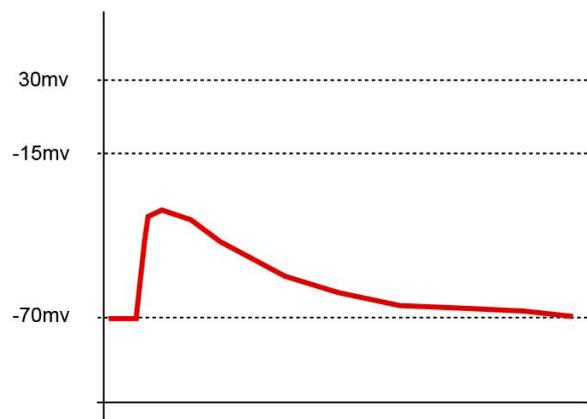
3. TRANSDUCCIÓN EN LA NEURONA POSTSINÁPTICA: POTENCIALES POSTSINÁPTICOS

Hay dos tipos de sinapsis químicas:

- 1) **Sinapsis excitatoria:** la unión del neurotransmisor al receptor produce una despolarización de la membrana postsináptica llamada potencial excitatorio postsináptico, PEPS. El PEPS es un potencial electrotónico o graduado; su amplitud depende del número de canales abiertos y se propaga con decremento.
- 2) **Sinapsis inhibitoria:** la unión del neurotransmisor al receptor produce una hiperpolarización de la membrana postsináptica llamada potencial inhibitorio postsináptico, PIPS. El PIPS es igualmente un potencial graduado.

3.1 Características de los potenciales postsinápticos

- a) **Amplitud:** los potenciales postsinápticos son de pequeña amplitud, ya que pueden medir entre 0,2 a 0,4 mV. Normalmente se requieren múltiples potenciales postsinápticos para que la neurona postsináptica alcance el umbral.
- b) **Duración:** a diferencia de los potenciales de acción que tienen un desarrollo temporal muy rápido, los potenciales postsinápticos presentan una duración muy larga, por término medio pueden durar unos 15 mseg.
- c) **Retardo o retraso sináptico:** desde la llegada del potencial de acción al terminal presináptico hasta que se producen los cambios de potencial en la membrana postsináptica hay una latencia de 0,3 a 0,5 ms.
- d) **Fatiga sináptica:** la respuesta postsináptica va declinando en amplitud pudiendo llegar a desaparecer si la frecuencia de potenciales de acción de la neurona presináptica es muy alta. Esto es debido al agotamiento del neurotransmisor, ya que si se aplica externamente la sinapsis responde.
- e) **Dependencia del medio externo,** las sinapsis química por el hecho de utilizar una sustancia que ha de recorrer el espacio extracelular está sometida a las influencias que se puedan producir en dicho medio.



The depolarization caused by a synaptic response is called an excitatory postsynaptic potential (EPSP) (© Nrets).

3.2 Bases iónicas de los potenciales postsinápticos

La generación de un PEPS puede obtenerse normalmente mediante la apertura de canales de Na^+ y K^+ , la fuerza de conducción es mucho mayor para el Na^+ que para el K^+ , lo cual provoca un flujo neto de entrada de Na^+ despolarizando la membrana. También la apertura de canales de Ca^{++} o el cierre de canales de K^+ da lugar a un respuesta excitatoria. La generación de un PIPS puede realizarse bien por apertura de canales de Cl^- o K^+ y también por el cierre de canales de Na^+ .

3.3 Activación de la neurona postsináptica o la neurona postsináptica como un integrador

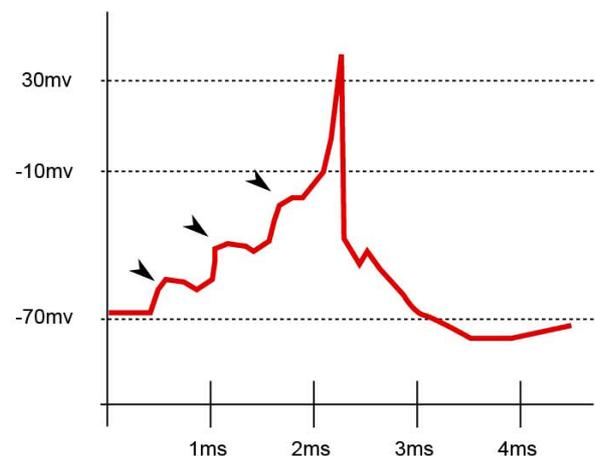
La mayoría de las neuronas tiene miles de sinapsis sobre su membrana, y probablemente, cientos de ellas están activas simultáneamente. En un momento dado, por tanto, el potencial de membrana de una neurona depende del número de sinapsis activas, tanto excitatorias como inhibitorias.

Los potenciales postsinápticos presentan una amplitud muy pequeña. Para que la membrana de una neurona se despolarice hasta el valor umbral (de 15 a 25 mV. más positivo que el valor de reposo) y genere un potencial de acción, es necesario que se "sumen" los efectos de muchas sinapsis de tipo excitador. Así sobre la membrana postsináptica se van produciendo procesos sumatorios que permitirá (o no) que el potencial de membrana alcance el umbral de despolarización y se genere un potencial de acción.

Mecanismos de integración sináptica

Existen varios mecanismos mediante los cuales una neurona postsináptica puede realizar la integración de las entradas sinápticas:

- 1) **Sumación.** Este proceso implica que la neurona postsináptica esta realizando un proceso continuo de suma de los potenciales sinápticos que llegan hasta ella. Existen dos tipos de sumación.
 - a) Espacial: cuando los potenciales sinápticos se producen de forma simultánea en diferentes regiones de la membrana neuronal.
 - b) Temporal: cuando los potenciales sinápticos se producen en la misma región de membrana, pero se suman en el tiempo ya que aprovechando su larga duración se genera un potencial sináptico sin haber concluido el anterior, es decir sin que la membrana haya vuelto a su valor de reposo.



Synaptic Integration Diagram shows electrical response of a neuron to multiple synaptic inputs. Synaptic responses summate in order to bring the postsynaptic neuron to fire an action potential (© Nrets).

- 2) Facilitación e inhibición presináptica.** Se puede variar la eficacia sináptica a corto plazo mediante modificaciones en la entrada y acumulación de Ca^{++} en el terminal presináptico, afectando lógicamente de esta manera a la cantidad de neurotransmisor liberado. Este tipo de modulación se realiza a través de sinapsis axo-axónicas, las cuales permiten cambiar el potencial de membrana en reposo de la neurona presináptica, pudiendo así hacer inoperante una sinapsis eficaz; o, por el contrario, obtener una gran eficacia en una sinapsis débil.

4. PLASTICIDAD SINÁPTICA

Con este término se describe la capacidad de cambio a largo plazo que pueden experimentar las sinapsis. La base de la plasticidad son las modificaciones sinápticas que se generan como respuestas adaptativas ante determinados estímulos. Cuando una neurona actúa insistentemente sobre otra, se establece un mecanismo de reforzamiento sináptico entre ellas, lo que hace más fácil y probable su siguiente interacción.

Estos cambios pueden ser de forma genérica de dos tipos:

4.1 Cambios morfológicos, que conllevan un cambio estructural permanente como:

- Incremento de la superficie sináptica.
- Formación de nuevas sinapsis.
- Traslocación de contactos sinápticos, etc.

Afectan al número y a la localización de las sinapsis y son el sustrato de funciones tales como la memoria, el aprendizaje o el entrenamiento. En el sistema nervioso hay redes neuronales estables y otras muy plásticas en las que el aprendizaje permite modificar en un porcentaje muy elevado la arquitectura del sistema nervioso.

4.2 Cambios neuroquímicos, no apreciables microscópicamente pero que afectan al funcionamiento de la sinapsis, como:

- Cantidad de neurotransmisor liberado.
- Número de receptores postsinápticos.
- Cambios en la velocidad de eliminación del neurotransmisor.
- Cambios en la cascada de los segundos mensajeros, etc.

Dentro de los mecanismos de plasticidad en los mamíferos, los mejor conocidos son:

- Potenciación a largo plazo: se describe con este término al incremento en la eficacia de la respuesta sináptica después de una estimulación repetida de la misma que persiste días o semanas.
- Depresión a largo plazo: fenómeno opuesto al anterior, en el que se observa que ante una estimulación repetida, disminuye la eficacia sináptica obteniéndose menores respuestas e incluso la desaparición total.

5. NEUROTRANSMISORES

Los neurotransmisores son sustancias químicas que liberan los terminales axónicos. Se unen a receptores de membrana postsináptica. Un gran número de sustancias han sido identificadas como neurotransmisores, una clasificación de los mismos lo más simple posible los divide en dos grupos: transmisores de pequeño tamaño molecular y transmisores de tamaño grande (Péptidos).

5.1 Neurotransmisores de pequeño tamaño

Constituyen un grupo muy heterogéneo desde el punto de vista químico, ya que su único punto en común, que además da nombre al grupo es que presentan un tamaño molecular pequeño.

- Monoaminas

- 1) *Acetilcolina*: Es utilizada por el sistema nervioso central y periférico, en sinapsis excitatorias e inhibitorias. A nivel periférico en la unión neuromuscular es siempre excitatoria. Las neuronas que utilizan esta molécula se denominan neuronas *colinérgicas*.

Los receptores colinérgicos son de dos tipos: *nicotínicos* y *muscarínicos*, denominados así por las sustancias (nicotina y muscarina) que se utilizaron para su distinción farmacológica. El receptor nicotínico al unir acetilcolina cambia de conformación dando lugar a que su porción de canal se abra permitiendo la entrada de Na^+ y la consecuente despolarización. El receptor muscarínico, que dispone de cinco subtipos (M_1 a M_5) ejerce sus efectos a través de proteínas G, pudiendo producir despolarizaciones o hiperpolarizaciones.

- 2) Catecolaminas:** Contienen un anillo catecol. La síntesis se realiza a partir del aminoácido tirosina que dependiendo del tipo neuronal dispondrá (o no) de unos enzimas que le permitirán llevar más lejos la ruta biosintética que sería:



Las neuronas que forman dopamina se denominan *dopaminérgicas* y existen cinco tipos de receptores dopaminérgicos (D_1 a D_5) que están ligados a proteínas G.

Los receptores adrenérgicos unen adrenalina y noradrenalina y son de dos tipos: receptores α (alfa) y β (beta). Después de su liberación a la hendidura sináptica las catecolaminas son degradadas por dos enzimas: la monoaminoxidasa (MAO) que separa el grupo amino del resto de la molécula y por la catecol-O-metiltransferasa (COMT) que metila un grupo del anillo catecol. Los productos de la degradación se excretan a través de la orina. Sin embargo la mayoría (80%) de la noradrenalina es recaptada rápidamente por el terminal presináptico. En el interior se almacena en vesículas y se recicla.

- 3) Serotonina o 5-hidroxi-triptamina (5-HT):** La actividad de las neuronas *serotoninérgicas* es alta durante los estados de alerta y disminuye durante el sueño. Su síntesis se realiza a partir del aminoácido triptófano. Se une a varios subtipos (14) de receptores (5-HT_1 - 5-HT_7).
- 4) Histamina:** la mayor parte de las neuronas *histaminérgicas* están concentradas en el hipotálamo y suelen utilizar otros neurotransmisores además de la histamina. Existen tres tipos de receptores para la histamina (H_1 , H_2 , H_3) ligados a proteínas G.

- Aminoácidos

1) Inhibitorios.

- GABA: es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Las neuronas *gabaérgicas* son las interneuronas inhibitorias más abundantes en el SNC.
- Glicina: es menos utilizado que el GABA, se encuentra en número limitado en las sinapsis inhibitorias en la médula espinal y en el tronco del encéfalo.

2) Excitatorios.

Glutamato y aspartato son aminoácidos que se interconvierten fácilmente entre sí, y los dos estimulan a los mismos receptores.

- Nucleótidos y nucleósidos purícos

El ATP y la adenosina actúan como neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico. El primero presenta acciones excitadoras y se ha comprobado su coliberación con otros neurotransmisores (nordrenalina en el sistema vegetativo); la adenosina sin embargo presenta acciones inhibitoras.

- Oxido nitrico (NO)

Además de su función como mediador local en muchas células, el NO funciona como neurotransmisor en el sistema nervioso central y en el periférico. Se diferencia en que no se almacena en vesículas, ya que al ser un gas, en el momento en que se forma se libera por difusión.

- Esteroides

Además de los efectos hormonales manifiestos a largo plazo, los esteroides presentan acciones a corto plazo desarrollados a través de la membrana neuronal. Los receptores para el desarrollo de estas acciones pueden ser específicos o utilizar los de otros neurotransmisores, aunque también es posible que su acción no esté asociada a la activación de ningún receptor.