

CAPITULO 18. TRANSMISIÓN SINÁPTICA

La transmisión sináptica es el proceso por el que las células nerviosas se comunican entre sí. Esta capacidad no es exclusiva de las neuronas pero sí lo es la rapidez con que se hace este proceso en las células nerviosas. Aunque el número de conexiones entre neuronas es inmenso, éstas se realizan básicamente de dos formas: mediante **transmisión eléctrica** y mediante **transmisión química**.

CONEXIONES ENTRE NEURONAS: SINAPSIS

Los contactos funcionales entre células nerviosas o entre neuronas y células efectoras como células secretoras o fibras musculares se denominan **sinapsis**. Gracias al mecanismo de la sinapsis, las neuronas se activan, se inhiben o sufren modulaciones de sus acciones. La mayoría de los contactos sinápticos en el cerebro son químicos. Estas **sinapsis químicas** se realizan mediante liberación de una sustancia neuroactiva desde una prolongación especial del axón denominado **terminal o botón presináptico**, la cual se difunde a través de un pequeño espacio, denominado **espacio o hendidura sináptica**, que separa físicamente a las dos neuronas que contacta e interacciona con proteínas específicas en la membrana (llamadas **receptores**) de la célula siguiente, denominada **postsináptica**.

Hay también sinapsis de tipo eléctrico, pero son menos abundantes en el sistema nervioso de los mamíferos. En el caso de la **sinapsis eléctricas**, las dos células nerviosas entran en estrecho contacto, de forma que los canales iónicos de las dos células se juntan y permiten el paso de iones y otras moléculas pequeñas de una célula a otra.

LAS SINAPSIS QUIMICAS

En las sinapsis químicas, las neuronas presinápticas tienen una serie de vesículas llamadas **vesículas sinápticas** que contienen las sustancias neuroactivas que van a ser liberadas por el terminal. Normalmente, en el sitio donde van a ser liberadas, las vesículas sinápticas se disponen muy agrupadas. Estas zonas se denominan **zonas activas**, donde se libera el contenido de las vesículas

Clases de sinapsis químicas

Se distinguen dos tipos de sinapsis químicas en muchas partes del cerebro: **sinapsis tipo I** y **sinapsis tipo II**. Las de tipo I es excitadora y se encuentra fundamentalmente sobre las dendritas. Se caracteriza por mostrar vesículas esféricas de unos 40nm de diámetro, una hendidura sináptica amplia y una agrupación densa de material al lado de la membrana postsináptica. La sinapsis tipo II es inhibitoria y se encuentra en contactos sobre los cuerpos neuronales, principalmente. En este caso, las vesículas tienen formas variadas, pero son generalmente más aplanadas que las del tipo I y sus medidas están entre 25nm y 50nm. El espacio sináptico no es tan amplio como en la del tipo I y las estructuras densas al lado de las membranas pre y postsinápticas se agrupan en sitio concretos y no están tan regularmente espaciadas como en el caso de las del tipo I.

Probablemente la diferencia más importante sea la morfológica. En las sinapsis tipo I generalmente se liberan **neurotransmisores** excitadores como el glutamato o la acetilcolina. Por el contrario, en las sinapsis tipo II las sustancias liberadas y almacenadas habitualmente son neurotransmisores inhibitorios como el GABA y la glicina.

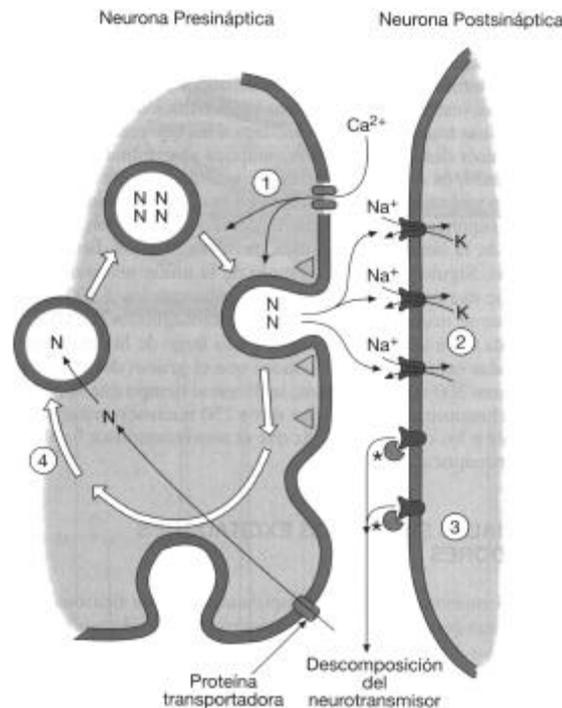
Además de los neurotransmisores, hay otras sustancias que también se liberan de las neuronas denominadas **neuromoduladores**. Si comparamos las vesículas de neurotransmisores y neuromoduladores, observamos que también son diferentes. Así las que contienen neurotransmisores son pequeñas y en su parte central aparecen densamente marcadas. Las que se consideran neuromoduladoras tienen vesículas grandes y esféricas.

Respecto al tipo de conexión, los contactos sinápticos más comunes son entre los axones y las dendritas. Se denominan **axodendríticos** y suelen ser excitadores. Hay también sinapsis entre axones y el cuerpo neuronal, denominadas **axosomáticas**, que son inhibitorias, generalmente.

En las sinapsis sobre neuronas tipo Golgi II pueden darse conexiones **dendrodendríticas** y conexiones **axoaxónicas**. Estas últimas son inhibitorias y su interacción se llama **inhibición**

presináptica. Puede haber una serie de conexiones entre dendritas en un área determinada constituyendo lo que se denomina **sinapsis dendríticas en serie** o pueden haber **sinapsis dendríticas recíprocas** donde una dendrita recibe conexiones de otra dendrita y, a su vez, la dendrita que recibe la sinapsis hace otro contacto con la primera.

MECANISMOS DE LA TRANSMISION SINÁPTICA QUÍMICA



La transmisión sináptica química desde su inicio hasta su terminación consta de cuatro fases de las que hablaremos a continuación y que aparecen señaladas en la figura.

La primera fase de la transmisión sináptica es la **liberación de la sustancia neuroactiva**. La transmisión sináptica empieza con la despolarización de la membrana del terminal presináptico. En ese terminal hay canales sensibles a voltaje de calcio y, al llegar la despolarización al terminal, esos canales de calcio se abren y entran dentro del terminal. El calcio facilita la unión de las vesículas sinápticas de la membrana presináptica. Las vesículas sinápticas se aproximan a la membrana del terminal, se abren y liberan su contenido a la hendidura sináptica.

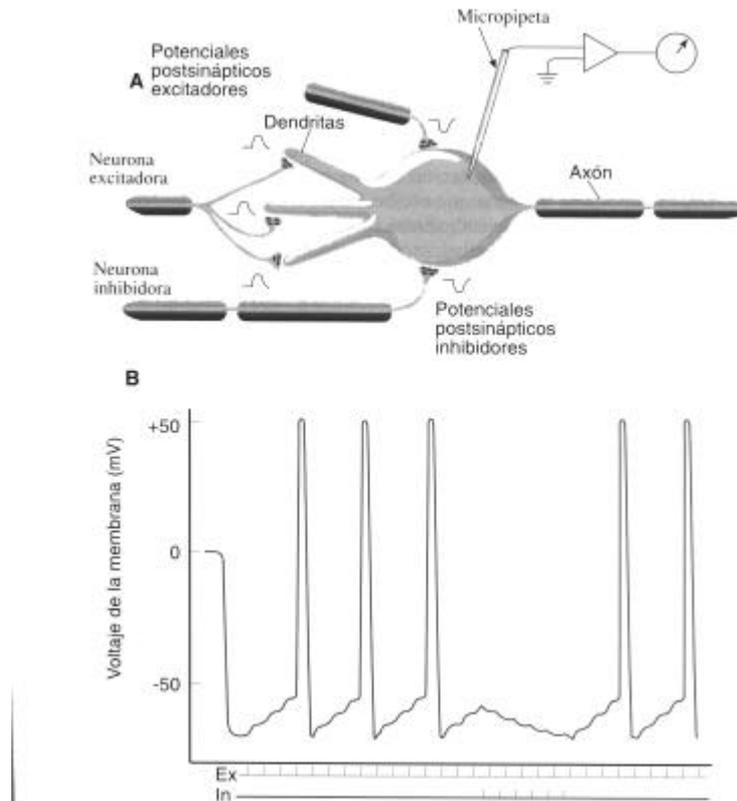
La segunda fase es la **acción de la sustancia neuroactiva**. Una vez que es liberado, el neurotransmisor se difunde rápidamente a través de la hendidura sináptica y se une a las proteínas específicas de las membranas postsinápticas o receptores.

La tercera fase es la **inactivación de la sustancia neuroactiva** desde la hendidura sináptica. Este tipo de actividades son realizadas por proteínas de membrana denominadas **transportadoras**.

La cuarta y última fase es la **síntesis y almacenamiento** de la sustancia neuroactiva en el terminal sináptico. Las vesículas son nuevamente formadas por una invaginación de la membrana terminal fuera de la zona de liberación activa y el transmisor es devuelto a esas vesículas sinápticas por mecanismos de transporte en el que participan proteínas transportadoras similares a las que realizan la recaptación del neurotransmisor desde la hendidura sináptica al terminal.

POTENCIALES SINÁPTICOS EXCITADORES E INHIBIDORES

La figura muestra un dibujo simplificado de una neurona que recibe impulsos sobre sus dendritas y su cuerpo neuronal. Las sinapsis que contactan sobre sus dendritas son excitadoras mientras que las que lo hacen sobre el cuerpo neuronal son inhibitoras.



Los potenciales de acción viajan a través de los axones que intervengan a esa neurona y despolarizan los terminales que hacen contactos sinápticos sobre la misma. Esto se traduce en la liberación de una sustancia neuroactiva. Desde los terminales, la sustancia neuroactiva se difunde a través de la hendidura sináptica hacia la membrana postsináptica donde, en zonas concretas de la misma, aparecen pequeñas despolarizaciones que se denominan **potenciales postsinápticos excitadores**, en el caso de sinapsis excitadores. De igual modo, en las sinapsis inhibitoras aparecen pequeñas zonas de hiperpolarización en áreas concretas de la membrana postsináptica a las que se denominan **potenciales postsinápticos inhibitorios**. Tomados individualmente, los potenciales postsinápticos excitadores e inhibitorios son demasiado pequeños para producir un efecto apreciable sobre la neurona, pero cuando muchos de estos fenómenos sinápticos se suman producen cambios considerables en el potencial de la membrana postsináptica. Si al final la neurona responde o no es el resultado de un equilibrio entre entradas inhibitorias y excitadoras en la misma.

Las entradas excitadoras llevan al potencial de membrana por encima del umbral de un potencial de acción mientras que las inhibitoras bajan el potencial de membrana por debajo del umbral de potencial de reposo. Los potenciales postsinápticos inhibitorios se suman también e hiperpolarizan la membrana neuronal, oponiéndose así a las acciones despolarizantes de los potenciales sinápticos excitadores.

INTEGRACIÓN EN EL CONO AXÓNICO

Los potenciales de acción se generan en una zona concreta de la neurona, particularmente en una parte del axón que arranca del cuerpo celular, y que se denomina **cono axónico**. Esta región tiene el umbral más bajo para la generación de potenciales de acción, debido a que esta parte de la neurona existe una alta concentración de canales para sodio y potasio dependientes de voltaje, mientras que no hay tantos en el resto del soma celular y de las dendritas. Eso hace también que las zonas de la membrana que corresponden a dendritas y cuerpo celular sean, desde un punto de vista eléctrico, no excitables.

A causa de una pérdida de corriente, aunque los potenciales sinápticos son grandes en el sitio donde han sido generados, van decayendo progresivamente desde su punto de origen. Por ello decimos que los potenciales sinápticos son **potenciales locales o graduados**, porque van disminuyendo gradualmente en intensidad.

Aunque con intensidad disminuida, muchos de estos potenciales locales alcanzan al final el cono axónico y se produce una **sumación temporal y espacial** de las corrientes que llegan al mismo tiempo y al mismo punto, ya sean excitadoras o inhibitoras. En el cono axónico, la neurona hace una **integración** de la información recibida para dar una respuesta o no darla.

SINAPSIS ELÉCTRICAS

En las sinapsis eléctricas hay una continuidad directa entre las dos células en contacto. Las zonas de contacto se llaman **uniones hendidas** y están constituidas por canales iónicos unidos. Tanto los iones como las moléculas pequeñas pasan al interior de una célula a la siguiente a través de esos canales iónicos por las que están unidas. De este modo, los cambios eléctricos que se producen en una célula se comunican de forma casi instantánea.

En la mayoría de este tipo de sinapsis, la información puede pasar de una a otra neurona indistintamente. Es decir, hay un flujo bidireccional.

LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Se llama **unión neuromuscular** a la sinapsis que se produce entre los nervios y los músculos. Al llegar a los músculos, los axones de los nervios motores pierden su capa de mielina y se distribuyen en varias ramas alargadas y terminadas en numerosos botones sinápticos que se integran sobre la superficies de la fibra muscular.

Entre los terminales y las fibras musculares hay una hendidura sináptica de unos 30nm de espesor. Dentro de la hendidura está la **lámina basal** que sigue al contorno del músculo. Desde la hendidura sináptica salen una serie de **invaginaciones postunión** hacia las fibras musculares que se expanden regularmente a lo largo de la lámina basal. Al conjunto de invaginaciones a lo largo de la lámina basal sobre la superficie motora se llama **placa motora terminal**. Sobre esta placa se produce la liberación del neurotransmisor acetilcolina, proveniente de las terminaciones axónicas que se introducen en el músculo, que produce un potencial de acción denominado **potencial de placa**.

Estos terminales nerviosos están recubiertos de células de Schwann, que emiten también invaginaciones a intervalos espaciados hacia el interior del terminal, creando una especie de pequeñas zonas de separación a lo largo del terminal axónico llamadas **zonas activas**. Las vesículas vierten su contenido al espacio sináptico directamente enfrente de esas invaginaciones mediante **exocitosis**.

INHIBICIÓN Y FACILITACIÓN PRESINÁPTICA

En ocasiones un terminal sináptico hace sinapsis sobre otro terminal sináptico. Estas interacciones suelen ser inhibitoras y porque la señal inhibitora se produce presinápticamente se denominan **inhibiciones presinápticas**.

Una disminución de la actividad neuronal basada en decrementos de la resistencia de la membrana puede ser encontrada en otras situaciones. En ocasiones, una neurona entera puede ser inhibida de este modo. A este tipo de inhibiciones se les llama **inhibición por baja resistencia**. El efecto neto de este tipo de conexiones neurales es causar una atenuación de la acción excitadora de la sinapsis. Un fenómeno contrario al de la inhibición presináptica se denomina **facilitación presináptica**.

SUSTANCIAS NEUROACTIVAS: NEUROTRANSMISORES Y NEUROMODULADORES

Los neurotransmisores interactúan directamente con los canales iónicos de las membranas neuronales. Hay además, otro modo de afectar la actividad celular de las neuronas postsinápticas: mediante interacción con determinadas proteínas de las membranas celulares ligadas a enzimas específicas. Esta forma de activar a las células nerviosas es la que caracteriza a los mensajeros químicos denominados **neuromoduladores**.

Criterios para identificar a una sustancia como neuroactiva

Hasta el momento se conocen más de 100 sustancias que se cree pueden actuar como neurotransmisoras, neuromoduladoras o con ambas funciones a la vez.

Los neurofarmacólogos mantienen que deben cumplirse cuatro requisitos para considerar a una sustancia como neuroactiva. Estos cuatro criterios son:

1. Que la sustancia esté presente en un terminal nervioso y que sea sintetizada por la neurona.
2. Que la sustancia sea liberada desde el terminal nervioso bajo el efecto de la despolarización de la membrana o de otra estimulación que sea apropiada para la célula.
3. Que la sustancia candidata remedie exactamente los efectos de las sustancia que son liberadas naturalmente sobre las membranas postsinápticas. Es decir, el potencial que se genere en la membrana postsináptica tras su aplicación tiene que tener el mismo potencial inverso que el que produce de forma natural.
4. Que la acción sobre la neurona postsináptica debe bloquearse adecuadamente por inhibidores sinápticos, es decir, por antagonistas, que bloqueen la actividad natural de esa neurona.

CLASES DE SUSTANCIAS NEUROACTIVAS

Actualmente se admite que existen cuatro clases distintas de sustancias neuroactivas que difieren en sus propiedades químicas y en sus acciones. Estas clases son: la acetilcolina, las aminas biógenas, los aminoácidos transmisores y los neuropéptidos.

La **acetilcolina** es una sustancia que es sintetizada de forma natural por nuestro organismo. Este neurotransmisor y neuromodulador se encuentra tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Es el neurotransmisor de la unión muscular y se sintetiza en mayor cantidad en núcleos septales y en el núcleo basal de Meynert. Desde estas regiones cerebrales se envían proyecciones a todo el encéfalo. Normalmente, es un neurotransmisor excitador pero en ocasiones también puede actuar como inhibidor.

En las **aminas biógenas** pueden distinguirse dos subclases de monoaminas: las **catecolaminas** y la **serotonina**. Las catecolaminas están constituidas por la **dopamina**, la **noradrenalina** y la **adrenalina**. Se sintetizan a partir de la tirosina.

Los **aminoácidos transmisores** son los principales neurotransmisores excitadores e inhibidores del sistema nervioso. Entre los aminoácidos excitadores están el **glutamato** y el **aspartato** y entre los inhibidores está el **ácido gamma-aminobutírico** y la **glicina**.

Los **neuropéptidos** son muy numerosos en el sistema nervioso. Se pueden dividir en cuatro grandes grupos. Las funciones de éstos son muy variadas. Entre ellas, podemos decir que regulan la ingesta de comida y de bebida, el comportamiento sexual, procesos de aprendizaje y memoria, situaciones estresantes... y participan también en el control del dolor, como es el caso de los opiodes end