

Neurofisiología – cátedra 1

Prof. Reg. Adj. a cargo: Nancy China

Nivel sináptico

Primer cuatrimestre de 2024

Índice

Preguntas para guiar la lectura.....	página 3
Tipos de sinapsis. Eléctricas y químicas.....	página 4
Estructura de las sinapsis químicas.....	página 5
Receptores.....	página 8
Neurotransmisores.....	página 9
Transmisión sináptica y sitios de acción de los neurofármacos y psicofármacos.....	página 12

Preguntas para guiar la lectura

A continuación, se plantea una serie de preguntas para dirigir la lectura del presente material; léelas atentamente. Es posible que no tengas los conocimientos suficientes para responder algunas (o muchas de ellas). Sin embargo, podés reflexionar sobre qué se está preguntando y anotar las ideas que te van surgiendo, aunque no constituyan una respuesta formal.

Activar los conocimientos previos, aunque sean insuficientes, es una parte muy importante para aprender nuevos conceptos. ¿Por qué? Porque aprender conceptos implica asociar nuevas ideas a las ideas preexistentes, estructurarlas y darles una nueva organización.

1. ¿Cuáles son los componentes de la sinapsis?
2. ¿En qué consiste la primera transducción en la sinapsis química?
3. ¿En qué consiste la segunda transducción en la sinapsis química?
4. ¿Cuáles son los dos tipos de receptores?
5. ¿Qué hace el neurotransmisor?
6. ¿Qué relación podría haber entre hormonas y neurotransmisores?

Nivel sináptico

Las neuronas se comunican entre sí a través de una microestructura especializada para la transmisión de información denominada **sinapsis**. Una neurona promedio recibe unos 1.000 contactos sinápticos y emite otros tantos, pero algunas neuronas especializadas como las células de Purkinje del cerebelo llegan a recibir hasta 100.000 contactos sinápticos. Dado que la funcionalidad de una neurona depende de las conexiones que recibe y de las que emite, se comprende fácilmente que las sinapsis son un componente fundamental para la estructura que lleva a cabo el procesamiento de la información en el SN.

Tipos de sinapsis. Eléctricas y químicas

Las **sinapsis eléctricas** son poco frecuentes, aunque están diseminadas por todo el SN. En ellas, la hendidura sináptica (el espacio entre las partes de las neuronas involucradas en la sinapsis) es muy estrecha y está atravesada por *canales intercelulares comunicantes*. Los lados pre y postsinápticos son idénticos y consisten en una acumulación de proteínas de membrana que forman hemi-canales iónicos, cada uno de los cuales se une a otro idéntico en la membrana opuesta para formar un canal intercelular comunicante (figura 1). Estas sinapsis comunican directamente el citoplasma de una neurona con el de la otra, permitiendo un flujo de iones que transmite señales eléctricas de manera muy similar a como se propagan las señales locales (PEPS Y PIPS). La comunicación es bidireccional e inmediata; no hay retardo sináptico. Estas sinapsis, sin dejar de ser importantes para aspectos tales como la rápida sincronización del potencial de las neuronas conectadas, actúan de una manera pasiva.

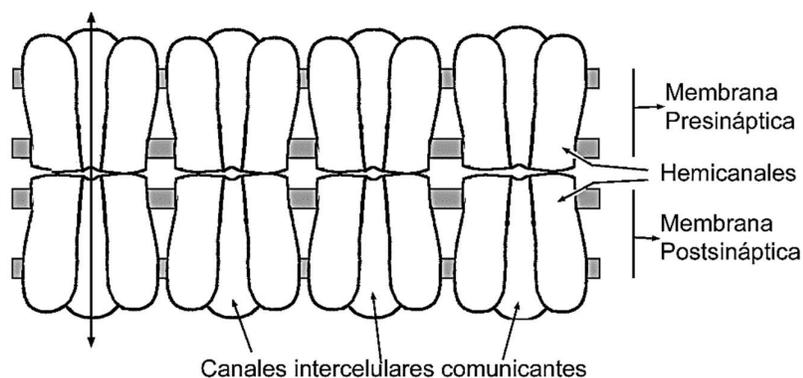


Figura 1. La sinapsis eléctrica

Las **sinapsis químicas** son las más frecuentes; en ellas, la información eléctrica es transmitida de una célula a otra a través de un mensajero químico denominado *neurotransmisor* (primer mensajero). Para comprender su funcionamiento, hay que explicar cómo se transforma el mensaje eléctrico de la neurona presináptica (la que envía

la información) en un mensaje químico, y cómo éste se convierte nuevamente en un mensaje eléctrico en la postsinapsis (la neurona que recibe la información). Las sinapsis químicas son más variables y ricas en la transmisión de la información, poseen mecanismos de regulación que las hacen más flexibles y menos monótonas que las eléctricas, intervienen en procesos más complejos de amplificación e inhibición de señales, así como en cambios duraderos de la postsinapsis, que resultan importantes como una forma de conservación de la información a largo plazo.

Estructura de las sinapsis químicas

Las sinapsis químicas están constituidas por un componente **presináptico** especializado en la secreción y uno **postsináptico** especializado en la recepción, separados por la hendidura sináptica (figura 2, abajo a la derecha). En las sinapsis químicas, la hendidura sináptica es más amplia que en las eléctricas y no hay continuidad estructural entre las membranas pre y postsináptica. El pasaje de la información depende de que un mensajero químico denominado **neurotransmisor** (NT) sea liberado por la neurona presináptica, difunda a través de la hendidura y se una a un receptor específico ubicado en la membrana de la neurona postsináptica. La especialización de una membrana en la secreción y de la otra en la recepción hace que las sinapsis químicas sean unidireccionales, y como está involucrado un mediador químico, se produce un breve retardo debido al tiempo que insume la liberación, la difusión y la unión del NT al receptor.

Terminal sináptico

El componente presináptico es el botón o terminal axónico o sináptico, que se localiza en el extremo final de las ramificaciones axónicas. Dentro del terminal sináptico, se pueden distinguir las siguientes microestructuras (figura 2): a) *microtúbulos* que transportan vesículas de NT sintetizados en el soma celular, b) una organela membranosa, el *aparato de Golgi*, especializada en el empaquetamiento de los NT que se sintetizan en el botón, c) *mitocondrias* que aportan la energía necesaria para los procesos metabólicos y d) *vesículas sinápticas* que contienen moléculas de NT. Las vesículas con NT se acumulan en regiones de la membrana presináptica, especializadas en su liberación, llamadas zonas activas. Además, en las sinapsis químicas, cumplen un rol fundamental los *canales de Ca⁺⁺ sensibles al voltaje* o voltaje-dependientes, situados en la membrana del terminal.

Liberación y fijación del NT a los receptores

Cuando un potencial de acción llega al terminal sináptico, se abren los canales de Ca⁺⁺ sensibles al voltaje, a través de los cuales ingresa el Ca⁺⁺ extracelular. La presencia de Ca⁺⁺ en las zonas activas acerca y fusiona las vesículas que contienen moléculas de NT a la

membrana presináptica. De esta manera, las vesículas se abren y el NT es liberado por exocitosis a la hendidura sináptica.

Las moléculas de NT presentes en la hendidura sináptica se unen a *receptores* específicos ubicados en la membrana de la neurona postsináptica. Estos receptores están asociados a canales iónicos y la unión NT-receptor provoca la apertura o cierre de dichos canales, lo cual modifica el flujo de iones, generando un potencial local postsináptico excitatorio o inhibitorio (PEPS y PIPS).

La liberación del NT desde las vesículas presinápticas representa la *primera transducción de la señal, de eléctrica a química*; la señal eléctrica es la despolarización de la membrana del terminal sináptico por la llegada del potencial de acción y la señal química es la entrada de Ca^{++} y la consecuente liberación del NT. La modificación del potencial de la membrana postsináptica provocada por la unión NT-receptor representa la *segunda transducción de la señal, de química a eléctrica*; la señal química es la unión NT-receptor y la señal eléctrica es la generación del potencial local en la membrana postsináptica, lo cual significa que ha tenido lugar la transmisión de información a través de la sinapsis.

El potencial local generado por la acción del NT en la neurona postsináptica puede ser suficiente para superar su umbral y desencadenar un potencial de acción, el cual se propagará a lo largo del axón de dicha neurona.

Las moléculas de NT también se unen a receptores localizados en la membrana presináptica (es decir, receptores ubicados en la membrana del mismo terminal sináptico que liberó al NT); son denominados *autorreceptores* y tienen una función reguladora sobre la liberación del NT en la neurona presináptica.

Por último, la función señalizadora de los NT liberados a la hendidura se inactivan por dos mecanismos: por recaptación del NT desde la membrana presináptica para su reciclado en nuevas vesículas, o por su degradación enzimática en la misma hendidura. Así, se produce la recuperación del estado inicial de potencial de reposo de la neurona postsináptica hasta la llegada de un nuevo estímulo. Si por alguna razón, la inactivación de la función del NT no se produce, se prolonga la acción del mismo en la postsinapsis de una manera anómala y se bloquea la transmisión de información, como de hecho sucede, por ejemplo, con ciertas sustancias tóxicas (figuras 2 y 3).

Una vesícula sináptica contiene varios miles de moléculas de NT; dos moléculas de NT son suficientes para abrir un canal iónico. La exocitosis de una sola vesícula, entonces, puede producir la apertura de miles de canales iónicos, modificando de manera importante el potencial de la membrana postsináptica. De esta manera, una sinapsis puede amplificar la señal recibida.

Figura 2 (arriba y en el medio). Organelas del soma y el terminal axónico

Arriba: cuerpo de la neurona. Los NT que se sintetizan en el retículo endoplasmático son empaquetados por el aparato de Golgi y transportados hacia el terminal sináptico por los microtúbulos.

Medio: terminal axónico. Otros NT son sintetizados y empaquetados en el terminal. Aunque no es muy frecuente, una neurona puede sintetizar más de un neurotransmisor.

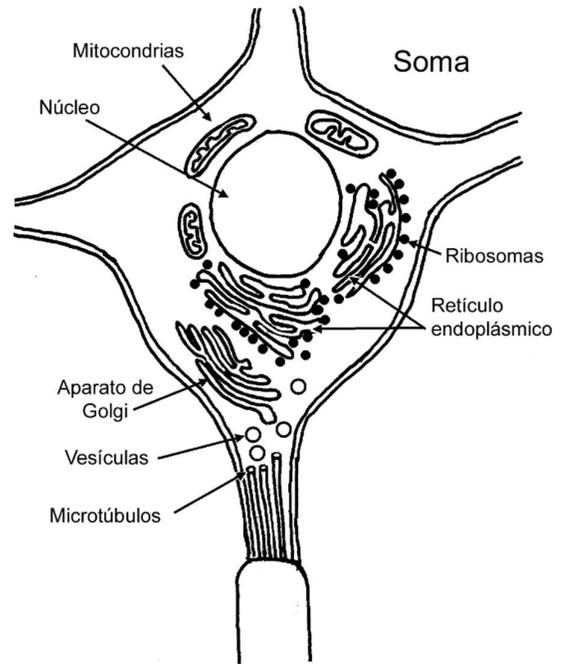
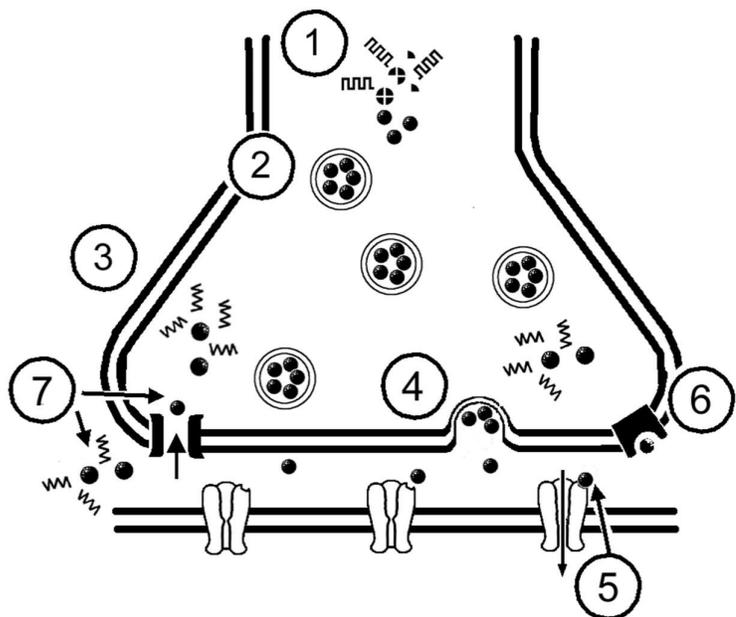
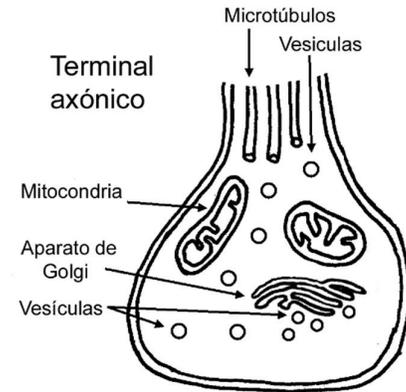


Figura 3 (abajo). Liberación del NT

(1) Los NT se sintetizan a partir de moléculas precursoras, algunos en el terminal axónico y otros en los ribosomas del soma celular. (2) Los NT son empaquetados en vesículas del aparato de Golgi en el terminal axónico o en el soma celular. Los empaquetados en el soma, llegan al terminal a través de los microtúbulos. (3) Los NT que no son empaquetados pueden ser degradados por enzimas citoplasmáticas. (4) La llegada de un potencial de acción produce la entrada de Ca^{++} que provoca la liberación del NT por exocitosis a la hendidura. (5) Los NT se unen a los receptores postsinápticos desencadenando una respuesta en la membrana postsináptica; en este caso, el receptor está vinculado a un canal iónico. (6) Los NT también se unen a autorreceptores localizados en la membrana presináptica que participan en la regulación de la liberación del mismo NT. (7) Los NT son inactivados por recaptación desde la membrana presináptica o por degradación enzimática en la hendidura.



La liberación del NT tiene semejanzas con la secreción endócrina de las hormonas. Las hormonas también son sustancias químicas que se unen a receptores específicos. Pero las hormonas, una vez liberadas al torrente sanguíneo, actúan a distancia sobre todas las células que posean el receptor hormonal específico; es decir, son más masivas en su accionar, aunque más lentas. En la neurotransmisión o sinapsis química, en cambio, el NT no se vuelca al torrente sanguíneo, no tiene que viajar más allá que al otro lado de la hendidura sináptica y sólo influye sobre las células con las que establece contacto sináptico. La neurotransmisión es un mecanismo de señalización química rápido y preciso que parece haber evolucionado a partir de la secreción hormonal, más lenta, menos específica y evolutivamente más antigua.

Receptores

El elemento más importante del componente postsináptico es el receptor. Neurotransmisor y receptor (al igual que hormona y receptor) son ligandos, es decir, sustancias químicas que se unen de manera específica, “como una llave a una cerradura”. Todos los receptores son parte de una proteína de membrana. Hay dos tipos de receptores: los **receptores ionotrópicos** forman parte de una proteína de membrana que es un canal iónico, y los **receptores metabotrópicos** forman parte de una proteína de señal, que en su porción intracelular está asociada a una proteína del citoplasma adosada a la cara interna de la membrana, por ejemplo, la llamada proteína G (figura 4). Cuando un NT se une a un receptor ionotrópico, ejerce una acción directa porque abre o cierra el canal iónico, lo cual altera inmediatamente el flujo de iones y modifica el potencial de membrana. Cuando un NT (primer mensajero) se une a un receptor metabotrópico, se produce la separación de una subunidad de la proteína G, esta fracción puede estimular la síntesis de un segundo mensajero. El **segundo mensajero** es una sustancia química que desencadena una cascada de reacciones en el interior de la célula

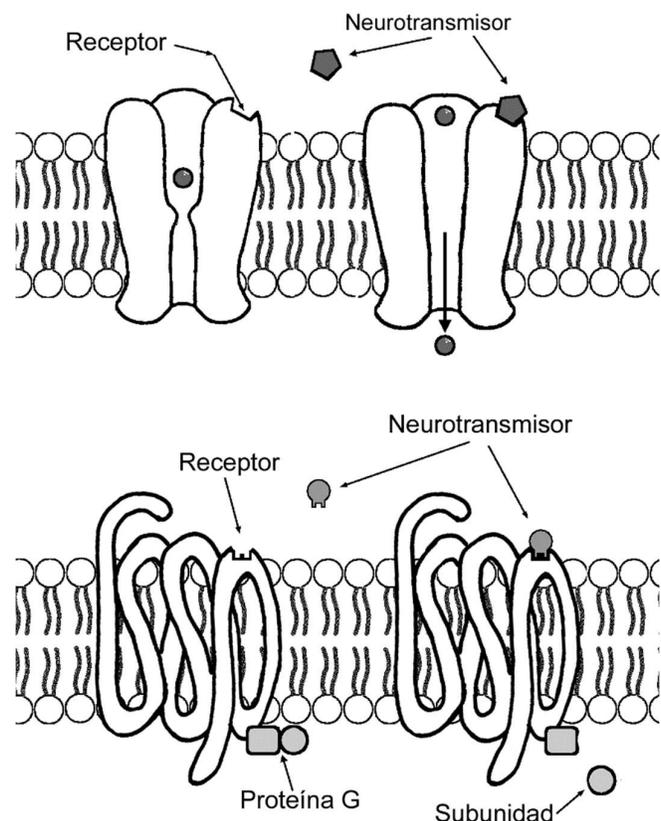


Figura 4. Tipos de receptores

Arriba, un receptor ionotrópico.

Abajo, un receptor metabotrópico.

postsináptica con tres efectos posibles: a) modificaciones excitatorias o inhibitorias mediadas por el Ca^{++} , b) modificaciones en el metabolismo celular que repercuten en la excitabilidad de la neurona y c) modificaciones en la expresión genética de la célula. La subunidad de la proteína G que se separa también puede actuar de otra manera, por ejemplo, unirse a la porción interna de un canal iónico y modificarlo permitiendo el paso de iones.

Desde el punto de vista molecular hay dos tipos de receptores, pero desde el punto de vista funcional se distinguen tres variantes funcionales o formas de acción:

- 1) Receptores ionotrópicos: son receptores unidos a proteínas de membrana que son canales iónicos. Con ellos, el NT puede actuar de manera directa, rápida, breve (el efecto dura milisegundos) y es rápidamente reversible. Estos receptores están presentes en circuitos neuronales que realizan procesamientos rápidos como los circuitos motores y perceptivos.
- 2) Receptores metabotrópicos: están unidos a proteínas de señal. El NT no actúa directamente, sino por intermedio de otras reacciones químicas (mediadas por una subunidad de la proteína G o por segundos mensajeros). Se producen efectos más lentos, pero también más duraderos (duran segundos a minutos), que consisten en modificaciones en la excitabilidad y en la fuerza de las conexiones, propiedades que no están implicadas en la ejecución de una respuesta sino en su modulación, en el “fondo” sobre el que ocurre la actividad. Se piensa que este tipo de sinapsis participa en las variaciones de los estados emocionales, del despertar y en formas simples de aprendizaje.
- 3) Algunos receptores metabotrópicos y segundos mensajeros también pueden producir cambios de larga duración en una sinapsis, cuando actúan sobre el ADN nuclear y modifican la expresión genética de la célula. Esto da lugar a cambios plásticos de muy larga duración (varios días o semanas). Los cambios plásticos se han observado en laboratorio, en neuronas del hipocampo (la formación gris de la profundidad del lóbulo temporal) que reciben estimulación repetitiva, y el fenómeno parece estar relacionado con el almacenamiento de la memoria a largo plazo.

Neurotransmisores

Hay dos tipos de NT: los de molécula pequeña y los de molécula grande. Casi todos los NT de molécula pequeña se sintetizan en el terminal sináptico y allí mismo son empaquetados por el aparato de Golgi hasta ser liberados en la sinapsis. Los NT de molécula grande son péptidos, es decir, cadenas de aminoácidos, sintetizados en el citoplasma del soma neuronal por los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso o granular y empaquetados

en vesículas por el aparato de Golgi. Las vesículas son transportadas por microtúbulos desde el soma hasta el terminal sináptico. La tabla 1 muestra a los NT más conocidos.

Tabla 1. Clasificación de los NT

NT de molécula pequeña	Acetilcolina		Acetilcolina
	Monoaminas	Catecolaminas	Dopamina Adrenalina Noradrenalina
		Indolaminas	Serotonina
	Aminoácidos		Glutamato Aspartato Glicina GABA
	Gases solubles		Óxido nítrico Monóxido de carbono
NT de molécula grande (Sólo se incluyen algunos de los NT de molécula grande conocidos)	Neuropéptidos	Endorfinas	Encefalinas Opiocortinas Dinorfina
		Péptidos hipotalámicos	Hormona liberadora de tirotrófina Hormona liberadora de corticotrofina
		Péptidos hipofisarios	Hormona de crecimiento Hormona Tirotrófina Hormona Prolactina
		Péptidos del intestino	Colecistoquinina Secretina Sustancia P

Si bien algunos NT tienen función principalmente excitatoria (como el glutamato) y otros principalmente inhibitoria (como el GABA, sigla en inglés para el ácido gamma-aminobutírico), el efecto de un NT también depende de la acción del receptor específico al que se une. Antes, se pensaba que para cada NT había un solo receptor; ahora, se sabe que existen subtipos de receptores para un mismo NT, cada uno de los cuales tiene un efecto diferente. Por ejemplo, el NT glutamato tiene receptores ionotrópicos excitadores y receptores metabotrópicos reguladores, y ambos pueden localizarse en la misma sinapsis. Los subtipos de receptores también pueden estar distribuidos en distintas áreas del cerebro y producir respuestas opuestas; por ejemplo, la acción del NT acetilcolina puede

ser excitatoria sobre algunas neuronas e inhibitoria sobre otras, dependiendo del subtipo de receptor presente en las mismas.

La acetilcolina (AC) fue el primer NT descubierto. Se encuentra en el cerebro, en donde se piensa que juega un papel importante en la memoria. También es el NT de la unión neuromuscular, y está presente en sinapsis del sistema simpático y parasimpático.

Las catecolaminas son un grupo de sustancias derivadas de un aminoácido, la fenilalanina, a través de la secuencia metabólica: fenilalanina > tirosina > DOPA > dopamina > noradrenalina > adrenalina. Las 3 últimas sustancias de esa cadena metabólica son neurotransmisores. La noradrenalina (NA) se encuentra presente en el sistema límbico y en el sistema nervioso autónomo. En el encéfalo, la noradrenalina desempeña un importante papel en los procesos de vigilancia y de sueño. La dopamina (DA) es importante en el control de los movimientos y la postura (su ausencia caracteriza a la enfermedad de Parkinson, cuyo tratamiento se basa en la administración de un precursor de la dopamina, la L-DOPA). La adrenalina carece de acción propia sobre el sistema nervioso central, pero tiene un fuerte efecto en el resto del cuerpo, sobre todo en las vísceras como hormona del estrés.

La serotonina se encuentra sobre todo en el tronco cerebral y está relacionada con el ciclo de sueño vigilia y con el humor.

Desde hace algunos años, se presta especial atención a los aminoácidos, de los cuales, el mejor conocido es el glutamato. El glutamato es el NT excitatorio más difundido en el cerebro, pero además parece que su liberación excesiva durante ciertos procesos patológicos (anoxia cerebral, enfermedades degenerativas, traumatismo de cráneo) produce neurotoxicidad y muerte celular. El aminoácido GABA es el NT inhibitorio más importante del SNC.

Los péptidos opiáceos fueron los primeros NT de molécula grande en ser descubiertos. Se sabía que la morfina, una sustancia externa, actuaba sobre el cerebro uniéndose a un receptor específico, lo que hizo razonar a los investigadores de la siguiente manera: “si en el cerebro existen receptores para la morfina, debe existir alguna sustancia natural, todavía desconocida, capaz de fijarse selectivamente sobre estos receptores”. Finalmente, las sustancias descubiertas fueron más de una. Las encefalinas y endorfinas participan en la regulación del dolor y también intervienen en numerosos aspectos complejos de la conducta como la agresividad, la sexualidad, los impulsos, el placer, la dependencia a sustancias, etc.

Hay circuitos que nacen en el tronco cerebral o en la base del cerebro y se proyectan extensamente por todo el encéfalo, cuyas neuronas utilizan de manera dominante un NT

determinado. Estos circuitos reciben el nombre de **sistemas de neurotransmisión** y tienen generalmente funciones moduladoras, es decir, no producen por sí mismos una acción, pero pueden regularla (aumentándola o disminuyéndola). Los más conocidos son los sistemas de neurotransmisión colinérgico, noradrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico. Los sistemas de **NT noradrenérgico y serotoninérgico** participan en la regulación del sueño, el alerta y el humor. El **sistema colinérgico** se relaciona con la memoria (y se deteriora tempranamente en la enfermedad de Alzheimer). El **sistema dopaminérgico** participa en la regulación del movimiento y de la conducta (y se deteriora en la enfermedad de Parkinson).

Transmisión sináptica y sitios de acción de los neurofármacos y psicofármacos

Como acabamos de ver, se conocen muchos aspectos moleculares de la transmisión sináptica. Estos conocimientos son fundamentales para la comprensión de los efectos y el desarrollo de fármacos que actúan sobre distintos aspectos de la conducta normal y patológica (el alerta, la atención, el ánimo, el afecto, la memoria, la percepción, el razonamiento, etc.).

La mayoría de las sustancias químicas que actúan sobre el sistema nervioso lo hacen interfiriendo con algún paso de la transmisión sináptica. Los fármacos que actúan favoreciendo la acción de un NT se dice que tienen un efecto agonista para dicho NT, mientras que los que actúan interfiriendo la acción de un NT se dice que tienen un efecto antagonista. Esto, a su vez, puede ser el resultado de la estimulación o inhibición de alguno de los pasos de la neurotransmisión. En la tabla 2, se resumen algunos de los mecanismos de acción de los fármacos, en referencia a los pasos descritos en la figura 3.

Tabla 2. Efectos agonistas y antagonistas de los fármacos sobre la neurotransmisión.

Pasos según la figura 3	Efectos agonistas	Efectos antagonistas
(1) Síntesis del NT	Estimulación	Inhibición
(3) Degradación del NT en el citoplasma	Inhibición de enzimas degradadoras	Estimulación
(4) Liberación del NT	Estimulación	Inhibición
(5) Receptores	Activación o sensibilización de los receptores	Bloqueo del receptor
(6) Autorreceptores	Inhibición	Estimulación
(7) Degradación del NT en la hendidura	Inhibición	Estimulación