

TEMA 4. COMUNICACIÓN INTERCELULAR EN EL SISTEMA NERVIOSO

4.1. SINAPSIS

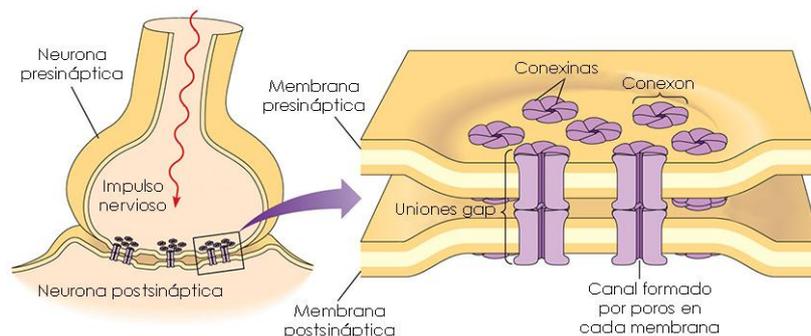
Las **sinapsis** son zonas especializadas de contacto entre neuronas en las que tiene lugar la transmisión de la información en el sistema nervioso. Se clasifican como eléctricas o químicas de acuerdo con el tipo de señal que pasa de la célula presináptica a la postsináptica.

4.1.1. SINAPSIS ELÉCTRICAS

En una **sinapsis eléctrica**, los potenciales de acción (*impulsos*) se transmiten directamente entre células adyacentes a través de unas estructuras llamadas **uniones comunicantes** o **en hendidura** (*uniones gap*). Estas uniones actúan como conductos para conectar directamente el citosol de las dos células. A medida que los iones fluyen de una célula a la siguiente a través de los conexones, el potencial de acción se propaga de célula en célula. La transmisión de la información puede ser en ambas direcciones (**transmisión bidireccional**). Las uniones de este tipo son frecuentes en el músculo liso visceral, el músculo cardíaco y el embrión en desarrollo. También se encuentran en abundancia en el SNC.

Las sinapsis eléctricas tienen dos ventajas principales:

- **Comunicación más rápida.** Como los potenciales de acción se transmiten directamente a través de las uniones en hendidura, las sinapsis eléctricas son más rápidas que las sinapsis químicas. En una sinapsis eléctrica, el potencial de acción pasa directamente de la célula presináptica a la célula postsináptica. Los fenómenos que tienen lugar en una sinapsis química llevan un poco más de tiempo y demoran ligeramente la comunicación.
- **Sincronización.** Las sinapsis eléctricas pueden sincronizar la actividad de un grupo de neuronas o de fibras musculares. En otras palabras, un número de neuronas o de fibras musculares pueden producir potenciales de acción al unísono si es que están interconectadas por uniones en hendidura. El valor que tienen estos potenciales sincronizados en el corazón o en el músculo liso visceral se ve reflejado en la contracción coordinada de las fibras para producir un latido cardíaco o para facilitar la progresión del alimento a lo largo del tracto gastrointestinal.



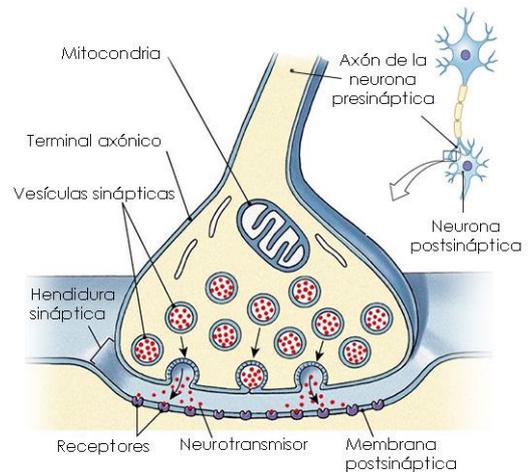
4.1.2. SINAPSIS QUÍMICAS

A pesar de la cercanía entre las membranas plasmáticas de las neuronas presinápticas y postsinápticas en una **sinapsis química**, ambas no se tocan. Están separadas por la **hendidura sináptica** o **espacio sináptico**,

un espacio lleno de líquido intersticial. Los impulsos nerviosos no pueden ser conducidos a través de la hendidura sináptica, por lo cual se produce una forma de comunicación alternativa o indirecta.

En respuesta a un estímulo nervioso, la neurona presináptica libera un neurotransmisor que se difunde a través del líquido de la hendidura sináptica y se une a receptores específicos en la membrana plasmática de la neurona postsináptica. La neurona postsináptica recibe la señal química y, como resultado, produce un potencial postsináptico, un potencial de tipo graduado.

De esta forma, la neurona presináptica convierte una señal eléctrica (el impulso nervioso) en una señal química (el neurotransmisor liberado). La neurona postsináptica recibe esta señal química y, en respuesta, genera una señal eléctrica (el potencial postsináptico). En la mayor parte de las sinapsis químicas, la transferencia de información es **unidireccional** y más lenta que las sinapsis eléctricas.



ESTRUCTURA

La terminación axónica contiene:

- Mitocondrias
- Vesículas sinápticas con neurotransmisores

La membrana postsináptica posee receptores para el neurotransmisor.

La especificidad de la comunicación nerviosa depende de:

- Neurotransmisor liberado.
- Receptores
- Conexiones sinápticas

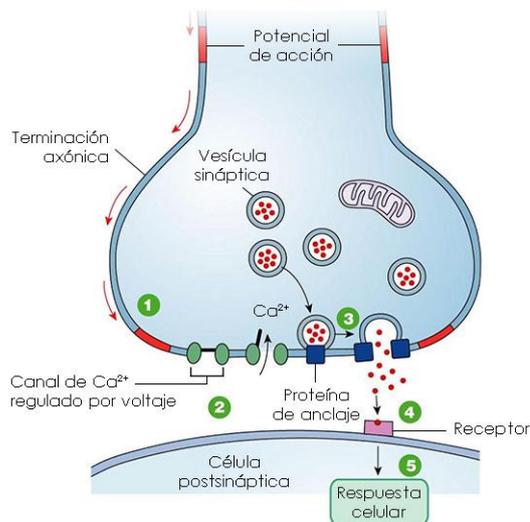
4.1.3. TRANSMISIÓN EN LA SINAPSIS QUÍMICA

Cuando la despolarización de un potencial de acción alcanza la terminación axónica, el cambio en el potencial de la membrana establece una secuencia de eventos. La membrana de la terminación axónica tiene canales de Ca^{2+} regulados por voltaje que se abren en respuesta a la despolarización.

Los iones calcio se encuentran más concentrados en el líquido extracelular que en el citoplasma y por eso se mueven hacia la célula. El Ca^{2+} se une a proteínas reguladoras e inicia la exocitosis.

La membrana de la vesícula sináptica se fusiona con la membrana celular, ayudada por proteínas de membrana. El área fusionada se abre y el neurotransmisor en el interior de la vesícula sináptica se mueve hacia la hendidura sináptica.

Las moléculas de neurotransmisor difunden a través de la hendidura para unirse con receptores de membrana sobre la célula postsináptica. Cuando los neurotransmisores se unen a sus receptores, se inicia una respuesta en la célula postsináptica.



- 1 Un potencial de acción despolariza la terminación axónica
- 2 La despolarización abre los canales de Ca^{2+} regulados por voltaje y el Ca^{2+} entra en la célula
- 3 La entrada de calcio dispara la exocitosis del contenido de la vesícula sináptica
- 4 El neurotransmisor difunde a través de la hendidura sináptica y se une con receptores sobre la célula postsináptica
- 5 La unión del neurotransmisor inicia una respuesta en la célula postsináptica

4.1.4. ESTRUCTURA DE LA HENDIDURA SINÁPTICA

La hendidura sináptica es el pequeño espacio que separa los elementos pre y postsináptico.

Habitualmente no es mayor de 50 nm, aunque puede oscilar entre 30 y 400 nm. La hendidura sináptica está ocupada por un entramado fibroso que facilita la difusión del NT hacia el elemento postsináptico. Junto a estas fibras se encuentran las enzimas que metabolizan el NT. Cuando el NT es liberado se dirige hacia los receptores específicos que se encuentran en la membrana postsináptica. Para un buen funcionamiento de la sinapsis, es imprescindible limitar la acción del neurotransmisor a unos cuantos milisegundos, ya que la acción continuada del NT sobre los receptores los desensibiliza, provocando un mal funcionamiento del sistema.

La eliminación del NT en la hendidura se realiza de tres modos distintos:

- a) **Difusión:** es un mecanismo de escaso interés debido al escaso espacio de la hendidura, que no permite una disminución rápida de la concentración del NT.
- b) **Metabolismo** del neurotransmisor por enzimas específicas localizadas en el entramado fibroso. Por ejemplo, la enzima acetilcolinesterasa (ACO) hidroliza la acetilcolina en la hendidura sináptica.
- c) **Recaptación:** muchos neurotransmisores son transportados activamente hacia el interior de las neuronas que los liberaron.

4.2. SEÑALES NEUROCRINAS

Las moléculas de señal neurocrinas tienen una composición química variada y pueden funcionar como **neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas**.

Los neurotransmisores y neuromoduladores actúan como señales paracrinas, y sus células diana están localizadas cerca de la neurona que los secreta. En cambio, las neurohormonas son secretadas en la sangre y se distribuyen por todo el cuerpo.

En general, los neurotransmisores actúan en una sinapsis y producen una respuesta rápida. Los neuromoduladores actúan tanto en sitios sinápticos como no sinápticos y tienen una acción más lenta. Algunos neuromoduladores y neurotransmisores también actúan sobre la célula que los secreta, lo que los convierte tanto en señales autocrinas como en paracrinas.

La cantidad de moléculas identificadas como neurotransmisores y neuromoduladores es grande y crece constantemente.

4.3. NEUROTRANSMISORES

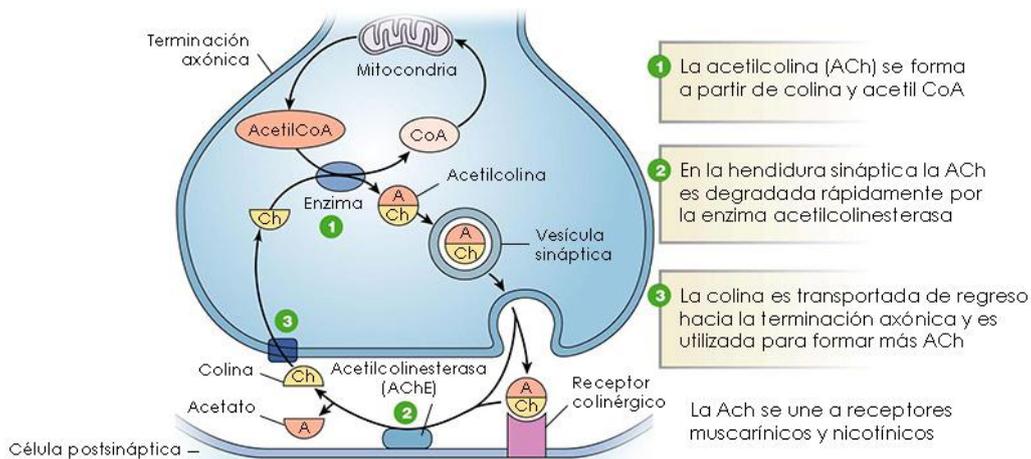
El conjunto de neurocrinas del cuerpo es verdaderamente asombroso. Pueden agruparse en siete clases según su estructura:

- 1) Acetilcolina
- 2) Aminas
- 3) Aminoácidos
- 4) Purinas
- 5) Gases
- 6) Péptidos
- 7) Lípidos

Las neuronas del SNC liberan muchos neurocrinos diferentes, que incluyen algunos polipéptidos conocidos principalmente por su actividad hormonal. En cambio, el SNP secreta sólo tres neurocrinas principales: los neurotransmisores acetilcolina y noradrenalina y la neurohormona adrenalina.

4.3.1. ACETILCOLINA

La acetilcolina (ACh), una clase química por sí sola, es sintetizada a partir de colina y acetilcoenzima A (acetilCoA). La colina es una molécula pequeña que se encuentra también en los fosfolípidos de membrana. La acetilCoA es el intermediario metabólico entre la glucólisis con el ciclo del ácido cítrico. La síntesis de ACh a partir de estos dos precursores es una reacción enzimática simple que tiene lugar en la terminación axónica. Las neuronas que secretan ACh y los receptores que se unen a ella se describen como **colinérgicos**.



4.3.2. AMINAS

Los neurotransmisores amínicos, al igual que las hormonas amínicas, derivan de los aminoácidos. El aminoácido tirosina es convertido en **dopamina**, **norepinefrina** (noradrenalina) y **epinefrina** (adrenalina). Estas tres neurocrinas funcionan como neurohormonas cuando son secretadas por la médula suprarrenal.

Las neuronas que secretan norepinefrina se denominan **neuronas adrenérgicas** o, más concretamente, **neuronas noradrenérgicas**.

Otros neurotransmisores amínicos son la **serotonina**, elaborada a partir del aminoácido triptófano, y la **histamina**, elaborada a partir de la histidina.

Todos los neurotransmisores amínicos son activos en el SNC. Además, la norepinefrina es el principal neurotransmisor de la división simpática autónoma periférica.

4.3.3. AMINOÁCIDOS

Por lo menos cuatro aminoácidos funcionan como neurotransmisores en el SNC.

El **glutamato** es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC y el **aspartato** cumple la misma función en regiones seleccionadas del cerebro.

El principal neurotransmisor inhibitorio en el encéfalo es el **GABA**. El aminoácido **glicina** también se considera inhibitorio, aunque puede unirse a un tipo de receptor de glutamato y se excitatorio. La glicina es el principal neurotransmisor inhibitorio de la médula espinal.

4.3.4. PÉPTIDOS

El sistema nervioso secreta distintos péptidos que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores además de funcionar como neurohormonas. Estos péptidos incluyen la **sustancia P**, involucrada en algunas vías del dolor, y los **péptidos opioides** que media la analgesia.

4.3.5. PURINAS

La adenosina, el adenosinmonofosfato (**AMP**) y el adenosintrifosfato (**ATP**) pueden actuar como neurotransmisores. Estas moléculas, conocidas como purinas, se unen a receptores purinérgicos en el SNC y sobre otros tejidos excitables, como el corazón.

4.3.6. GASES

Uno de los neurotransmisores más interesantes es el **óxido nítrico (NO)** que difunde libremente en una célula diana en lugar de unirse a un receptor de la membrana. Una vez dentro de la célula diana se une a las proteínas. Con una vida media de tan solo 2-30 segundos, el óxido nítrico es evasivo y difícil de estudiar.

La investigación reciente sugiere que el **monóxido de carbono (CO)**, conocido como un gas tóxico, es producido por el organismo en pequeñas cantidades para servir como neurotransmisor.

4.3.7. LÍPIDOS

Los neurocrinos lipídicos incluyen varios **eicosanoides** que son los ligandos endógenos para los receptores de cannabioides.

4.4. RECEPTORES

Todos los neurotransmisores excepto el óxido nítrico tienen uno o más tipos de receptores a los cuales se unen. Cada tipo de receptor puede tener varios subtipos, una propiedad que le permite a un neurotransmisor tener diferentes efectos en diferentes tejidos.

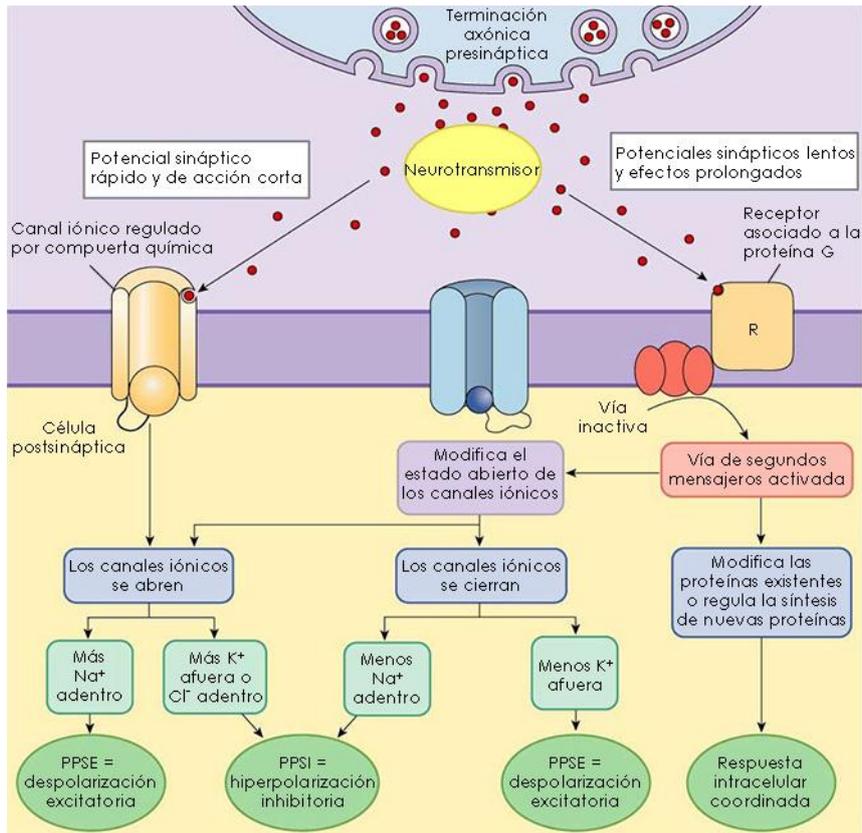
- **Receptores colinérgicos** (ACh). Tienen dos subtipos principales:
 - **Nicotínicos**. Son canales iónicos. Se encuentran en el músculo esquelético, división autónoma del SNP y en el SNC.
 - **Muscarínicos**. Están en el SNC y en la división parasimpática autónoma del SNP.
- **Receptores adrenérgicos**. Se dividen en dos clases; α (*alfa*) y β (*beta*), con múltiples subtipos de cada uno de ellos.
- **Receptores glutaminérgicos**: El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC y también actúa como neuromodulador.
- **Receptores dopaminérgicos**: dopamina.
- **Etc. etc.**

4.5. POTENCIALES POSTSINÁPTICOS

Cuando un neurotransmisor se combina con su receptor pone en movimiento una serie de respuestas en la célula postsináptica. En la respuesta más simple, el neurotransmisor se une a un canal-receptor sobre la célula postsináptica y lo abre, lo cual produce el movimiento de un ión entre la célula postsináptica y el líquido extracelular. El cambio resultante en el potencial de membrana se denomina **potencial postsináptico rápido** porque comienza rápidamente y solo dura algunos milisegundos. Si el potencial postsináptico es despolarizante o excitador, se denomina **potencial postsináptico excitatorio (PPSE)** porque aumenta la probabilidad de que la célula dispare un potencial de acción. Si el potencial sináptico es hiperpolarizante o inhibitorio, se denomina **potencial postsináptico inhibitorio (PPSI)** porque la hiperpolarización aleja el potencial de membrana del umbral y reduce la probabilidad de que la célula dispare un potencial de acción.

En las respuestas postsinápticas lentas, los neurotransmisores se unen a receptores asociados a proteína G ligados a sistemas de segundos mensajeros. Los segundos mensajeros pueden actuar desde el lado citoplasmático de la membrana celular para abrir o cerrar canales iónicos. (*Los potenciales sinápticos rápidos siempre abren canales iónicos*) Los potenciales de membrana resultantes de este proceso se denominan **potenciales sinápticos lentos** porque el método del segundo mensajero tarda más en crear una respuesta. Además, la respuesta propiamente dicha dura más tiempo, habitualmente segundos a minutos.

En las respuestas postsinápticas lentas no se limitan a alterar el estado de apertura de los canales iónicos. La activación por los neurotransmisores de los sistemas de segundos mensajeros también puede modificar las proteínas celulares existentes, o regular la producción de nuevas proteínas celulares. Este tipo de respuesta lenta ha sido ligada al crecimiento y el desarrollo de las neuronas y a los mecanismos que subyacen en la memoria a largo plazo.

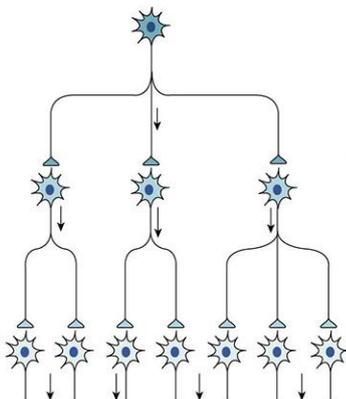


4.6. INTEGRACIÓN DE LA TRANSFERENCIA DE LA INFORMACIÓN NEURAL

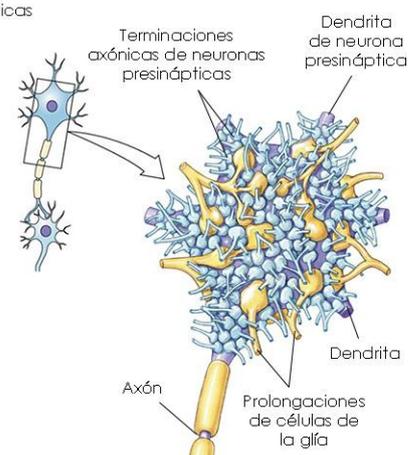
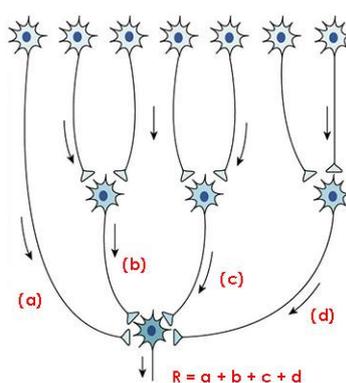
Tradicionalmente, los científicos consideraban a las sinapsis químicas como sitios de comunicación unidireccional, y todos los mensajes pasaban de una célula presináptica a otra postsináptica. Ahora sabemos que no siempre sucede así.

La comunicación entre las neuronas no siempre es un acontecimiento uno a uno. A veces una sola neurona presináptica se ramifica y sus colaterales hacen sinapsis sobre múltiples neuronas diana. Este patrón se conoce como **divergencia**. Si una cantidad mayor de neuronas presinápticas proporciona aferencias a una cantidad menor de neuronas postsinápticas, el patrón se conoce como **convergencia**. La combinación de convergencia y divergencia en el SNC puede conducir a que en una neurona postsináptica se establezcan sinapsis provenientes de hasta 10.000 neuronas presinápticas.

En una vía divergente, una neurona presináptica se ramifica para afectar una cantidad mayor de neuronas postsinápticas.



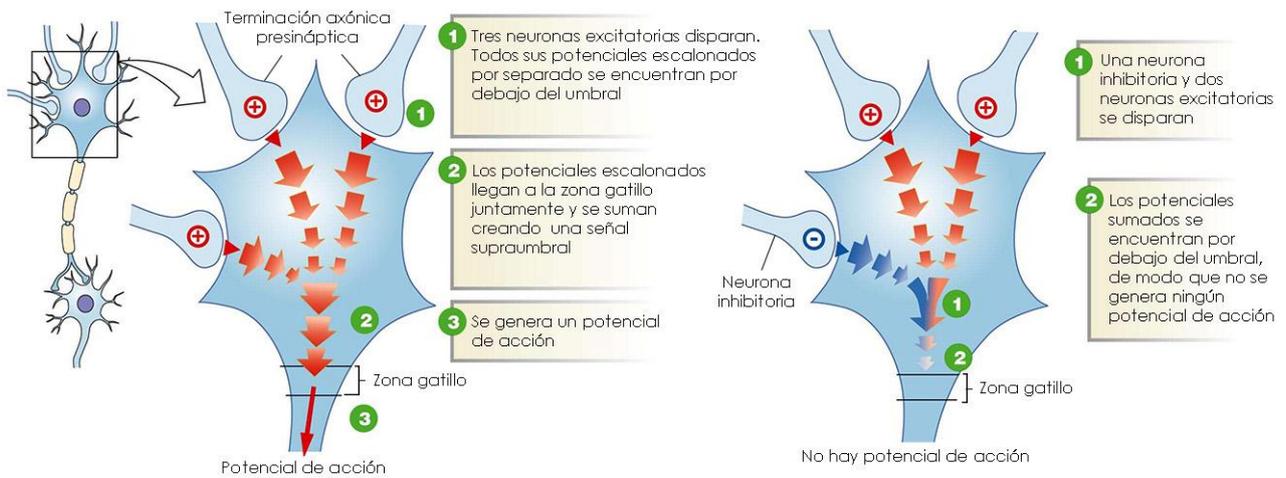
En una vía convergente, muchas neuronas presinápticas convergen para influir en una cantidad menor de neuronas postsinápticas.



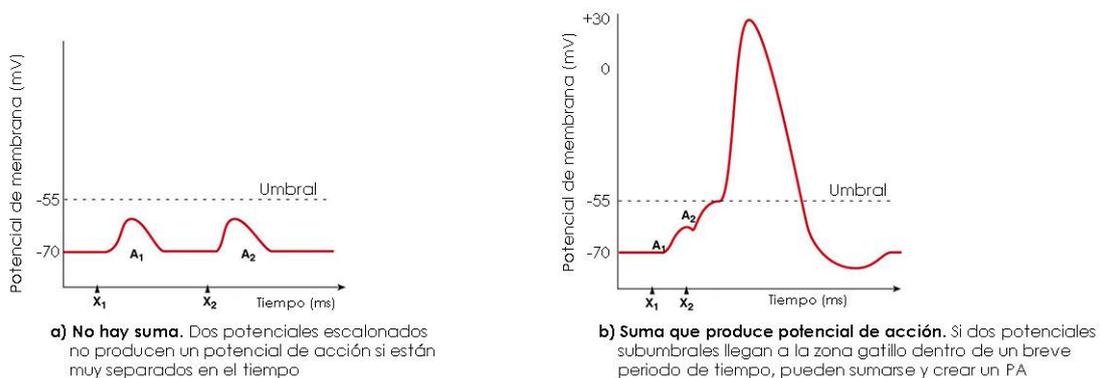
4.6.1. SUMACIÓN

Una ventaja de la convergencia en el sistema nervioso es que las aferencias provenientes de múltiples orígenes pueden influir en las eferencias de una única célula postsináptica. Cuando dos o más neuronas presinápticas convergen sobre las dendritas o el cuerpo celular de una única célula postsináptica, la respuesta de la célula postsináptica estará determinada por las aferencias sumadas provenientes de las neuronas presinápticas.

Si todos los estímulos crean potenciales excitatorios (PPSE) subumbrales, éstos pueden sumarse para crear un potencial supraumbral en la zona gatillo. La iniciación de un potencial de acción de varios potenciales escalonados simultáneos es un ejemplo de **suma espacial**. La palabra espacial se refiere al hecho de que los potenciales escalonados se originan en diferentes localizaciones (espacios) sobre la neurona.



La suma de los potenciales escalonados no siempre requiere aferencias provenientes de más de una neurona presináptica. Dos potenciales escalonados subumbrales provenientes de la misma neurona presináptica pueden sumarse si llegan a la zona gatillo lo suficientemente próximos entre ellos en el tiempo. La suma que ocurre de los potenciales escalonados que se superponen en el tiempo se denomina **suma temporal**.

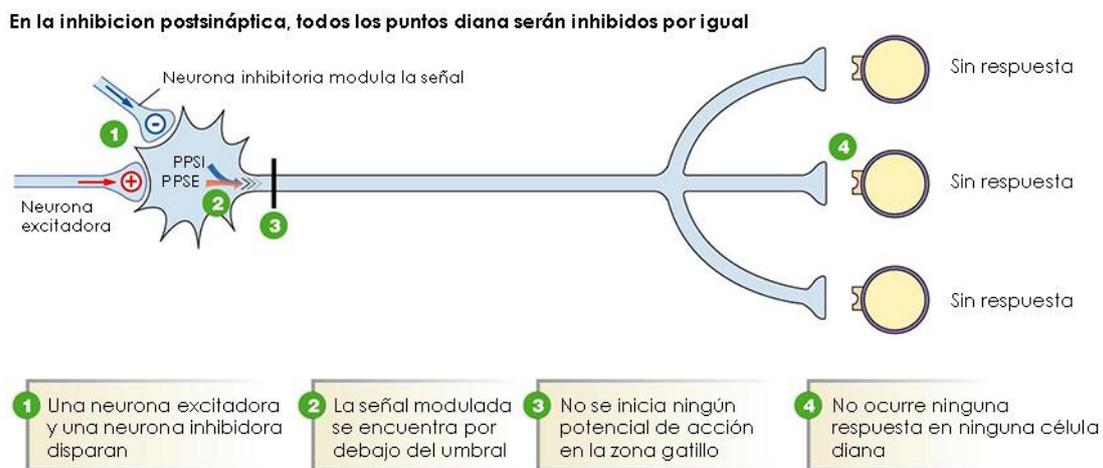


4.7. OTROS FENÓMENOS QUE ALTERAN LA ACTIVIDAD SINÁPTICA

- **Modulación presináptica**
 - Inhibición presináptica
 - Facilitación presináptica
- **Modulación postsináptica**
 - Inhibición postsináptica
 - Potenciación y depresión a largo plazo

4.7.1. MODULACIÓN POSTSINÁPTICA

Se puede producir **inhibición postsináptica** cuando una neurona presináptica libera un neurotransmisor inhibitorio sobre una célula postsináptica y altera su respuesta.



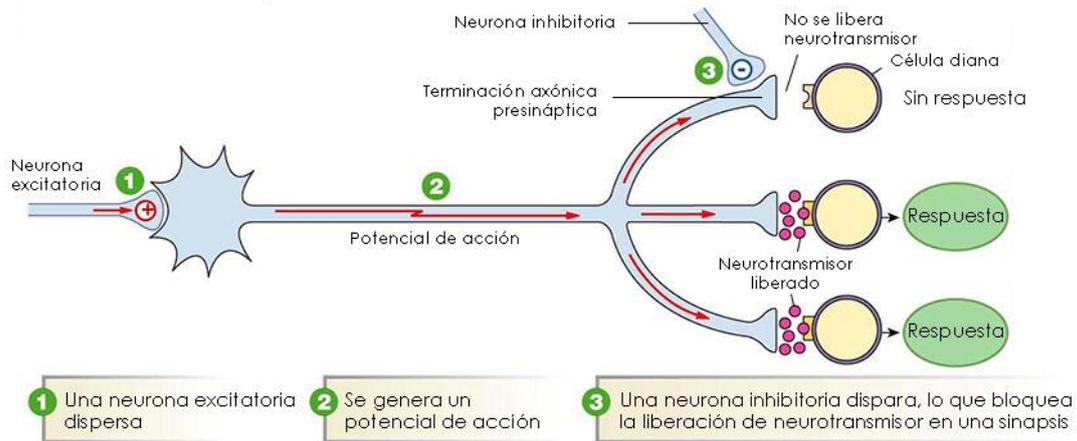
La **potenciación a largo** plazo modifica la comunicación sináptica. La potenciación y la depresión a largo plazo son procesos en los cuales la actividad en una sinapsis induce cambios sostenidos en la calidad o la cantidad de conexiones sinápticas. Se cree que la potenciación y la depresión a largo plazo están relacionadas con los procesos neurales para aprendizaje y memoria.

4.7.2. MODULACIÓN PRESINÁPTICA

Cuando una neurona moduladora (*inhibitoria* o *excitatoria*) llega a una terminación axónica de una célula presináptica o próxima a ella, la suma de sus PPSE o PPSI con el potencial de acción que alcanza la terminación crea una modulación presináptica. Si la actividad en la neurona moduladora disminuye la liberación del neurotransmisor, la modulación se denomina **inhibición presináptica**. En la **facilitación presináptica**, las aferencias moduladoras aumentan la liberación del neurotransmisor por la célula presináptica.

La modulación presináptica proporciona un medio de control más preciso que la modulación postsináptica. Si la reactividad de una neurona se modifica en las dendritas y el cuerpo celular, todas las células diana de la neurona se afectan por igual. Por el contrario, la inhibición presináptica sobre una neurona divergente permite la modulación selectiva de los colaterales y sus puntos diana. Una colateral puede ser inhibida mientras que las otras se mantienen inalteradas.

En la inhibición presináptica, una neurona moduladora hace sinapsis sobre una colateral de la neurona presináptica e inhibe selectivamente un punto diana.



4.8. TRASTORNOS EN LA ACTIVIDAD SINÁPTICA

Distintos trastornos del sistema nervioso están relacionados con problemas en la transmisión sináptica. Estos trastornos incluyen la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y la depresión.

Los fármacos que actúan sobre la actividad sináptica, sobre todo las sinapsis del SNC, son los más antiguos conocidos y más ampliamente utilizados de todos los agentes farmacológicos. La cafeína, la nicotina y el alcohol son drogas frecuentes en muchas culturas.