

# JOKABIDE-NEUROZIENTZIEN OINARRIAK

## 2. UNITATEA. Neuronaren fisiologia

### Helburua

Unitate honen helburua da nerbio-bulkada nola sortzen eta transmititzen den ezagutzea eta ikaslea neuronen arteko komunikazioaren eremu konplexuan sartzea. Mintzaren ezaugarri bioelektrikoak aztertuko ditugu, ekintza-potentzialaren sorrera eta mintz axonikoan duen hedapena ulertu ahal izateko. Sinapsi kontzeptua, mota desberdinak eta transmisio elektrikoaren eta kimikoaren mekanismoak aztertuko ditugu. Integrazio sinaptikoko mekanismoak aztertuko ditugu, eta nerbio-sistemaren jardueraren oinarri gisa mekanismo sinaptikoez duten garrantzia baloratuko dugu.

### Edukia

1. gaia. Atsedeen-potentziala eta ekintza-potentziala
2. gaia. Sinapsi kontzeptua eta motak. Sinapsiaren fisiologia. Integrazio sinaptikoa. Erraztasun eta inhibizio presinaptikoa.

### Irakasleak

Garikoitz Azkona Mendoza  
Garikoitz Beitia Oyarzabal  
Maidier Muñoz Culla  
Eider Pascual Sagastizabal  
Oscar Vegas Moreno

## 1. gaia. Atsedeen-potentziala eta ekintza-potentziala

### 1.- Atsedeen-potentziala

Lehen esan dugunez, neuronaren (eta beste zelulen) mintza polarizatua dago. Hau da, mintzaren bi aldeetan desberdina da karga elektrikoaren banaketa. Barruko aldea negatiboki kargaturik dago kanpoko aldearekiko. Horrek potentzial elektriko bat sortzen du (pila edo bateria baten antzera), eta hori milivoltetan neurtzen da. Zelularen barruko aldean negatiboki kargaturik dauden ioi organikoen (proteinak) emaitza da, batez ere, atsedeneko potentziala, eta zelulan mikroelektrodo oso meheak txertatuz neur daiteke. Lesiorik eragin gabe txertatzeko bezain txikia izan behar du elektrodoaren diametroak. Edozein modutara, ohiko elektrodoa beirazko hodi fin bat izaten da, gatz-soluzio kontzentratu batez bete, eta muturrean 0,0005 mm-ko diametroa lortu arte induz doana. Elektrodo hori, neuronaren barruan txertatua, erregistrarako ekipo batera konektatzen da. Zelularen kanpoaldean dagoen erreferentzia-elektrodo batek zirkuitua osatzen du. Elektrodoek potentzial negatiboa ematen digute, voltmetro batera konektatuz gero. Potentzial erreala aldatu egiten da neurona batetik bestera; maila tipikoa  $-70$  mV izaten da, baina hori baino handiagoa edo txikiagoa izan daiteke ( $-60$  mV-etik  $-90$  mV-era bitartekoa).

#### Atsedeen-potentzialaren oinarri ionikoak

Zergatik daude neuronak polarizatuak atsedenean? Soluzioetan dauden gatz guztiak bezala, positiboki edo negatiboki kargaturik dauden partikuletan banatzen dira ehun neuronaleko gatzak ere; hau da, ioietan. Neuronaren barrualdean karga negatiboen proportzioa positiboena baino handiagoa delako eta kanpoaldean positiboena negatiboena baino handiagoa delako sortzen da atsedeneko potentziala. Lau faktoreren arteko elkarrekintzaren bitartez azaldu daiteke karga-banaketa desberdin hori: kanpoko eta barruko ioi-banaketa berdintzeko diharduten bi faktore, batetik, eta homogeneizatzeko joera hori konpentsatzen duten beste bi faktore, bestetik.

Homogeneizaziorako bi indarrak gradiente elektrokimikoan oinarritzen dira. Hau da, gradiente kimikoaren arabera eta barreiaduraren bitartez mugituko dira ioiak, eta neuronaren bi aldeetako kontzentrazioak berdintzeko joera izango dute. Banaketa uniforme eragiten duen beste indarra tentsio elektrostatikoa da. Edozein kargaren metaketa karga berdinen arteko aldarapen-indarrak eta karga desberdinen arteko erakarpen-indarrak sakabanatuko dute.

Indar homogeneizatzaile horiek egon arren, ez dago mintz neuronalaren bi aldeetan uniformeki banatzen den ioi motarik. Batez ere, lau dira atsedeneko potentzialaren sorreran parte hartzen duten ioiak: sodio ioiak ( $\text{Na}^+$ ), potasio ioiak ( $\text{K}^+$ ), kloro ioiak ( $\text{Cl}^-$ ) eta negatiboki kargaturik dauden ioi proteiko batzuk.  $\text{Na}^+$  eta  $\text{Cl}^-$  ioien kontzentrazioa handiagoa da atsedenean dagoen neurona baten kanpoko aldean, barruko aldean baino;  $\text{K}^+$  ioiak, berriz, kontzentratuago daude barruko aldean. Negatiboki kargaturik dauden proteinak neuronaren barruko aldean sintetizatzen dira, eta gehiengoa bertan geratzen da.

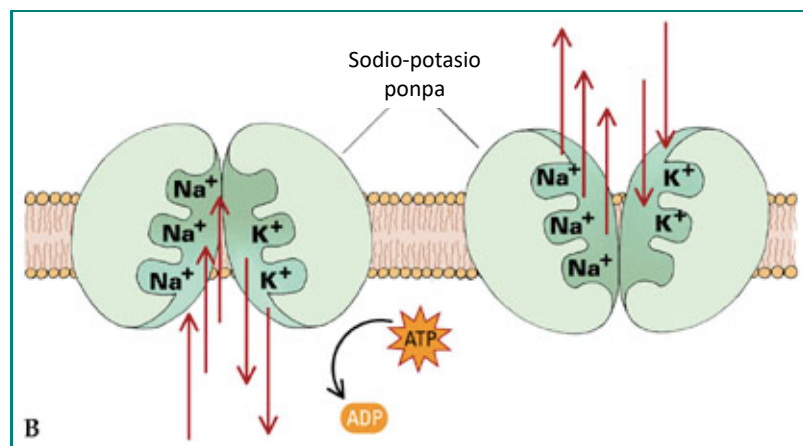
Atsedenean ioi-banaketa desberdin horren erantzule diren bi ezaugarri ditu mintz neuronalak. Ezaugarri bat pasiboa da, eta, bestea, aldiz, aktiboa. Ioi horiek iragazkortasun hautakorra da ezaugarri pasiboa. Atsedenean,  $K^+$  eta  $Cl^-$  ioiek erraz zeharkatzen dute mintz neuronalak;  $Na^+$  ioiek zailtasun handiz, eta negatiboki kargaturiko ioi proteikoek ez dute mintza zeharkatzen. Mintzak ioi bakoitzarentzat erreten ioniko espezifikoak dituelako da hori horrela.

Kloroaren kasuan, banaketa desberdina egonkor mantentzen da mintzaren bi aldeetan, oreka baitago bi indarren artean –gradiente kimikoagatik barrurantz bidaltzeko indarraren eta kanporantz bidaltzeko indar elektrostatiakoaren artean–.

Potasio ioiei dagokienez, egoera bestelakoa da. Gradiente kimikoagatik potasio ioiak kanporatzeko joera indar handiagoa du barruan mantentzeko indar elektrostatiakoak baino. Beraz,  $K^+$  ioiek kanpoalderantz ihes egiten dute.

Sodioaren kasuan, egoera oraindik larriagoa da, bi indarrek —gradiente kimikoarenak eta gradiente elektrostatiakoarenak— noranzko berean dihardutelako. Hala eta guztiz ere,  $Na^+$  ioiarekiko iragazkortasuna oso txikia denez, ioi kantitate txiki bat besterik ez da neurona barruan sartzen.

Potasio ioiek ihes egiten badute eta  $Na^+$  ioiak sartzen badira, zergatik mantentzen dira iraunkor ioi horien kanpoko eta barruko kontzentrazioak? Mekanismo aktibo baten bitartez, denbora guztian  $Na^+$  kanporatzen eta  $K^+$  barneratzen delako.  $Na^+/K^+$  ponpa izenez ezagutzen da mekanismo hori, eta ATP erabiltzen duen mintz neuronaleko proteina batez osatua dago (1. Irudia).



1. Irudia:  $Na^+/K^+$  ponparen irudikapena. Egileen irudia.

$Na^+$ ,  $K^+$ , eta  $Cl^-$  banaketa horiek eta barruan harrapaturik geratzen diren ioi proteiko negatiboak dira atsedeneko potentzialaren erantzuleak.

### Erreten ionikoak

Ioiek erreten batzuk izan behar dituzte mintz plasmatikoa zeharkatzeko. Egoera normalean, erreten horiek itxita edo irekita egon daitezke, ioiekiko erreten motaren arabera. Hala, esan

dugunez, atsedenean ioiekiko iragazkortasun desberdina du mintzak, eta,  $\text{Na}^+$  erretenen kasuan, itxita daude gehienak.

Egoera berezi batean, erreten horiek zabaldu egin daitezke potentzial-aldaketak egiteko; horren ondorioz, ioiak sartu edo irten daitezke, eta, horrekin batera, atsedeneko potentziala alda daiteke.

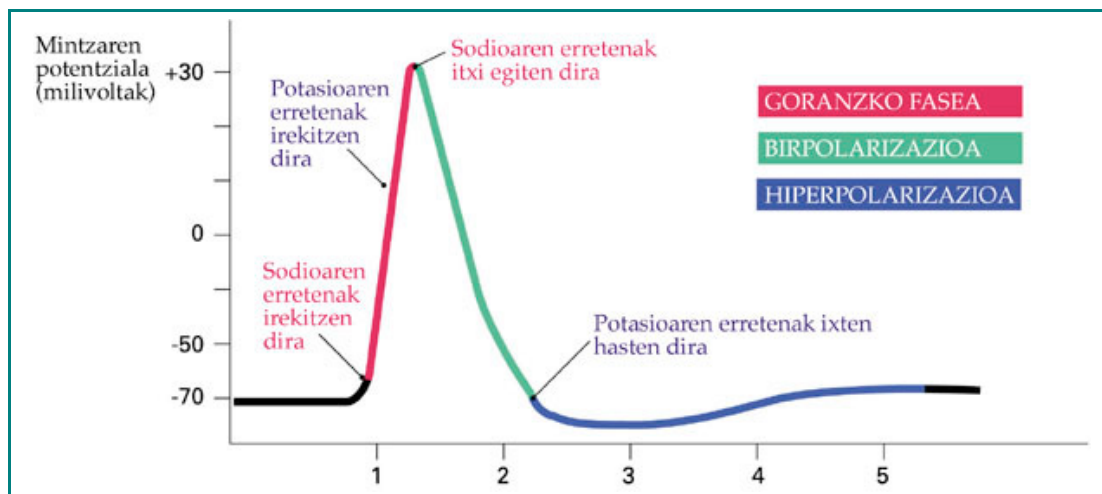
Erreten horiek irekitzeko, hainbat modu daude:

- Tentsioaren mendeko erretenak: potentzial elektrikoaren aldaketaren ondorioz irekitzen dira.
- Neurotransmisoreen mendeko erretenak: substantzia kimiko batzuek irekiarazten dituzte erretenak.

## 2.- Ekintza-potentziala

Neurona- eta muskulu-zelulek gaitasun berezi bat dute; atsedeneko egoera, hau da, atsedeneko potentziala alda dezakete kinada baten aurrean, ekintza-potentziala sortuz. Ekintza-potentziala mintzaren potentzialaren bat-bateko inbertsioa da, milisegundo batzuk baino irauten ez duena. Nerbio-sisteman zehar garraiatzen den informazioaren unitatea dela esan daiteke, eta *nerbio-bulkada* edo *nerbio-deskarga* ere deitzen zaio.

Ekintza-potentzialean gertatzen diren potentzial-aldaketak grafikoki azaldu daitezke (2. Irudia):



2. Irudia: Ekintza potentzialaren irudikapen grafikoa. Egileen irudia.

Goranzko fasean, mintzaren despolarizazioa (kargen banaketa desberdina berdinuz doa) eta kargen inbertsioa gertatzen dira. Beheranzko fasean, mintzaren birpolarizazioa (atsedeneko potentziala berreskuratu arte) eta hiperpolarizazioa ikus daitezke.

## Ekintza-potentzialaren oinarri ionikoak

Nola gertatzen da ekintza-potentziala, eta nola garraiatzen da axoian zehar? Bi galderen erantzuna, funtsean, bera da: tentsioaren eraginez aktibatzen diren erreten ionikoen ekintza dela medio, hau da, mintzaren tentsio-aldaketen ondorioz irekitzen edo ixten diren erretenen bitartez.

a) Goranzko fasea. Kinadak (kanpo-kinada, integrazio sinaptikoa, kinada mekanikoa, elektrodoen bitarteko kinada), mintzaren  $\text{Na}^+$ -arekiko iragazkortasuna aldatzen du, eta, kanpoan  $\text{Na}^+$ -aren kontzentrazioa handiagoa denez, barrurantz sartzen da; barruko aldea apur bat positiboago bihurtzen da horrela, hau da, despolarizazio txiki bat gertatzen da, tentsio-aldaketa bat.

Tentsioak aktibaturiko  $\text{Na}^+$  erretenak ireki egiten dira tentsio-aldaketen eraginez, eta  $\text{Na}^+$  ioiak bizkor sartzen dira barrura. Ondorioz, mintzaren potentziala erabat aldatzen da,  $-70$  mV-etik  $+30$  mV-era.

Sodio-sarrerak eragindako tentsio-aldaketa bizkor horrek tentsioaren eraginez aktibaturiko  $\text{K}^+$  erretenak irekitzen ditu. Une horretan, mintzaren barrualdean dauden  $\text{K}^+$  ioiak kanporantz bidaltzen dira erreten horien bitartez –hasieran, barruko  $\text{K}^+$  kontzentrazio handiagoagatik, eta, gero, ekintza-potentziala bere muturraren inguruan dagoenean, barruko karga positiboagatik–. Milisegundo bat geroago, gutxi gorabehera,  $\text{Na}^+$  erretenak itxi egiten dira eta inaktibaturik geratzen dira. Ekintza-potentzialaren goranzko fasearen bukaera eta beheranzko fasearen hasiera adierazten ditu horrek.

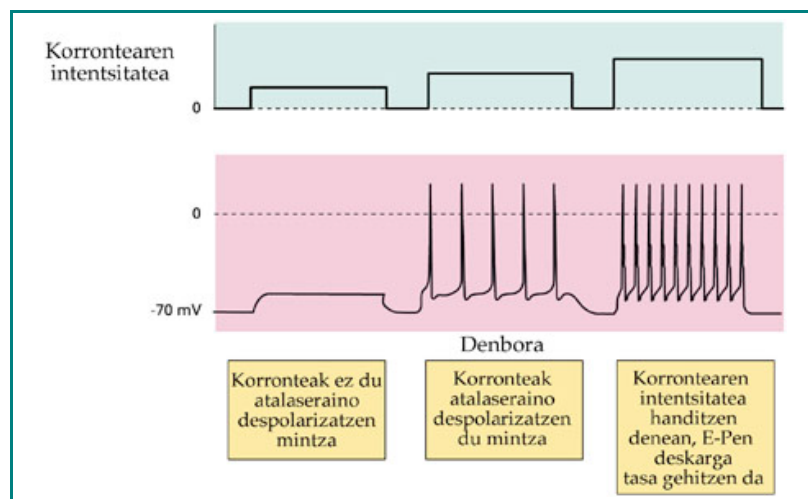
b) Beheranzko fasea.  $\text{K}^+$  ioien etengabeko irteerak mintza birpolarizatzen du. Mintza birpolarizatzen denean,  $\text{K}^+$  erretenak pixkanaka-pixkanaka itxiz doaz. Pixkanaka ixten direnez,  $\text{K}^+$  ioiek irteten jarraitzen dute; gehiegi kanporatzen dira, eta, ondorioz, kanpoaldean karga positibo asko sortzen dituzte; hau da, mintza hiperpolarizatua geratzen da une labur batez.

Laster berreskuratzen da atsedeneko ioi-kontzentrazioa. Batetik, garraio aktiboaren bitartez ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ponpa). Bestetik, esan behar da ekintza-potentzialean gertatzen diren aldaketa ionikoak oso bizkor gertatzen direla, baina mintzean zeharreko ioi-fluxua ez dela oso handia izaten; beraz, aldameneko ioien mugimenduak berehala lehenagoraten ditu atsedeneko ioien kontzentrazioak. Bitartean,  $\text{Na}^+$  erretenak aktibatzeke prest geratzen dira berriz; prest daude beste kinada baten aurrean erantzuteko.

Hiperpolarizatua dagoen bitartean despolarizazio bat lortzea zailagoa denez, egoera horretan mintza inhibitua dagoela esaten da.

## Kitzikadura-atalasea

Ekintza-potentzial bat sortzeko lortu behar den despolarizazio-maila kritikoa da. Hau da, tentsioak eragindako  $\text{Na}^+$  erretenak irekitzeko eman behar den gutxieneko despolarizazioa da (3. Irudia).



**3. Irudia:** Atalase fasea Ekintza potentziala emateko atalase fasera iritsi behar da. Egileen irudia.

Despolarizazioa atalasea irits dadin, kinadaren intentsitateak behar adinakoa izan beharko du. Hasierako ekintza despolarizatzailea izan daiteke kanpo-kinada, integrazio sinaptikoa, kinada mekanikoa edo elektrodoen bitarteko kinada.

#### «Dena edo ezer ez» erantzuna

Behin kitzikapen-atalasea gaindituz gero (tentsioaren mendeko  $\text{Na}^+$  erreten guztiak irekiko dira), intentsitatearen hurrengo handitzeak ez du aldatuko ekintza-potentzialaren magnitudea.

Ekintza-potentzialaren magnitudea independentea da kinadaren intentsitatearekiko.

Kinadaren intentsitatea areagotzen badugu, ekintza-potentzialak sortzeko erritmoa areagotu egiten da. Axi batek kinada arina dela adieraz dezake denbora bateko ekintza-potentzialen maiztasuna baxua bada, eta kinada indartsuagoa dela adieraz dezake maiztasuna handiagoa bada.

#### Aldi errefraktarioak

Ekintza-potentziala egiten den bitartean, neuronak ez du kinadaren aurrean erantzuteko gaitasun bera.

Ekintza-potentziala hasi ondoren, denboraldi txiki batean (1-2 milisegundo) neuronak ezin dio beste estimulu bati erantzun; **aldi errefraktario absolutu** deritzo horri. Neurona oso despolarizatua dagoenean,  $\text{Na}^+$  erretenak inaktibatzen egiten dira, eta ezin da beste ekintza-potentzial bat sortu, mintzaren potentziala erretenak aktibatze bezain negatiboa izan arte.

Jarraian, **aldi errefraktario erlatiboa** dator; aldi horretan beste erantzun bat lor daiteke, baina, horretarako, kitzikapen-mailak normala baino handiagoa izan behar du. Aldi horretan,  $\text{K}^+$  ioiak kanporatzen dira,  $\text{K}^+$  erretenak zabalik daudelako; horregatik, kinadak indartsuagoa izan beharko du, ekintza-potentziala lortu nahi izanez gero.

Ekintza-potentzialen maiztasuna edo neuronaren deskarga-erritmoa mugatzen ditu aldi errefraktarioak. Neurona bati kitzikapen-maila altua ematen badiogu, lehenbizi desarra bat edo ekintza-potentzial bat sortuko da, eta, aldi errefraktarioa bukatu bezain laster beste bat, harik eta gehiengo batera heldu arte, gutxi gorabehera 1.000 desarra/segundo.

### Ekintza-potentzialaren hedapena

Seinale elektriko horien gune urrunetarako hedapena ere argitzen dute tentsioaren mendeko ekintza-potentzialaren mekanismoek. Ekintza-potentzial batek sortzen duen korronea pasiboki eta bizkor garraiatzen da axoietan zehar, baina potentzial-aldaketaren magnitudea gutxituz joaten da distantziarekin. Korronea axoiaren mintzean zehar galduz doalako gertatzen da gutxitze hori. Beraz, seinale elektrikoa galduz doa hedapen pasiboaren bitartez, eta potentziala hasierako balioetara itzultzen da milimetro gutxira. Hala, garraio pasiboa ez da garraio mota eraginkorra izango axoietan, horiek oso motzak ez badira behintzat. Baina, tentsioaren mendeko erretenei esker, ekintza-potentziala axoi luzeetako gune urrunetara heda daiteke potentzial-aldaketaren magnitudea gutxitu gabe.

Kono axonikoan ekintza-potentzial bat gertatzen denean, axoiaren mintzean zehar garraiatzen da pasiboki hurrengo tentsio-mendeko  $\text{Na}^+$  erretenearantz, eta, hala, ireki egiten dira erreten horiek. Ondorioz,  $\text{Na}^+$  ioiak neuronan sartuko dira, eta beste ekintza-potentzial bat sortuko da mintzaren puntu horretan. Seinale hori pasiboki hedatzen da berriz hurrengo  $\text{Na}^+$  erretenearaino, non beste ekintza-potentzial bat sortuko baita. Fenomeno hori behin eta berriro errepikatzen da, bukaerako botoietaraino. Hala ere, axoiaren mintzeko  $\text{Na}^+$  erretenak bata bestetik hain gertu daudenez, kitzikapen-uhin bakar bat balitz bezala hartzen da hedapen axonikoa.

Sortutako kitzikapen-uhina bi noranzkoetan heda daiteke; hau da, gorputz zelularrerantz eta dendritetarantz. Baina, gorputz zelularrean eta dendritetan tentsioaren mendeko erretenik ez dagoenez, garraioa pasiboa izango da, eta, beraz, gutxituz joango da. Bestalde, uhinak ezin du berriro atzerantz egin, mintz zati hori aldi errefraktarioan egongo delako ( $\text{Na}^+$  erretenak inaktibatutik).

Ekintza-potentzialaren garraioaren abiadura axoiaren diametroarekin handitu egiten da, zeharreko erresistentzia handitzen delako (mintzean zeharreko ioi-korrontearen ihesa gutxitu egiten da diametroa handitu ahala). Baina axoi oso lodiek espazio asko behar dute, eta ornodunetan beste irtenbide bat garatu da, garraio-abiadura egokia izan dadin: axoiak mielina izeneko isolatzaile batez inguratzea. Mielinizatutako axoietan, ioiek Ranvier-en noduluetan bakarrik zeharka dezakete mintza. Horrez gainera, tentsioaren mendeko erretenak nodulu horietan daude bildurik. Ekintza-potentziala pasiboki garraiatzen da, mielinaren azpiko zatitik lehenengo Ranvierren nodulura heldu arte. Nahiz eta seinalea gutxituz joan, nahikoa da tentsioaren mendeko  $\text{Na}^+$  erretenak irekitzeko, eta, hala, beste ekintza-potentzial bat sortzeko. Ekintza-potentzial hori pasiboki garraiatuko da hurrengo noduluraino, non beste ekintza-potentzial bat sortuko baita, eta hortik hurrengora, eta hurrengora.

Mielinizazioak ekintza-potentzialaren garraio-abiadura handitzen du. Mielinaren azpiko zatitik ekintza-potentziala pasiboki eta, beraz, oso bizkor garraiatzen da. Hala, esan daiteke seinaleak «salto» egiten duela nodulu batetik bestera.

## 2. gaia. Sinapsi kontzeptua eta motak. Sinapsiaren fisiologia. Integrazio sinaptikoa. Erraztasun eta inhibizio presinaptikoa.

### 1.- Sinapsia

Ikusi dugun bezala, nerbio-sisteman, neuronak jasotako kinadak seinale elektriko bihur daitezke, hau da, ekintza-potentzial. EPA nerbio-sistemako informazio-unitatea izango da, eta axoiaren mintzean zehar hedatuko da magnitudea aldatu gabe. Informazio hori nerbio-sistemako beste atalek integra eta azter dezaten, ekintza-potentzialak beste neuronetara transmititu beharko dira. Giza entzefaloak 100.000 milioi neurona dauzka gutxi gorabehera, eta, haien artean komunika daitezten, mekanismo eraginkorren bat behar da.

Komunikazio hori sinapsiaren mekanismoarekin lortzen da. *Sinapsi* hitza 1897an erabili zuen Sherrington-ek neuronen arteko kontaktu-toki espezializatuak adierazteko. Lotura espezializatu bat da, non axoiaren bukaera batek beste neurona edo beste zelula mota batekin kontaktua (kontaktu funtzionala) egiten baitu. Informazio-fluxuaren noranzko normala bukaera axonikotik itu-neuronarako izaten da; beraz, axoi-bukaera presinaptikoa dela esaten da, eta itu-neurona, berriz, postsinaptikoa.

Sinapsi mota asko egon arren, bi mota orokorretan sailka daitezke: sinapsi elektrikoak eta sinapsi kimikoak. Sinapsi elektrikoetan, korrante elektrikoak zuzenean eta pasiboki garraiatzen dira neurona batetik bestera, bi neuronak konektatzen dituzten mintzetako erreten espezializatuei esker. Sinapsi kimikoetan, neuronen arteko komunikazioa gai kimiko espezializatuei (neurotransmisoreei) esker gertatzen da. Garuneko sinapsien gehiengoa kimikoa da. Azken hamarkadetan, transmisio sinaptiko kimikoaren jakintzak aurrerapen handia egin du. Nola gertatzen den ezagutzuz gero, drogen eta psikofarmakoen ekintzak ulertuko ditugu, baita nahaste mentalen arazoak eta ikaskuntzaren eta oroimenaren oinarri neuralak ere; eta, oro har, nerbio-sistemako eragiketa guztiak ulertuko ditugu.

#### 1.1. Sinapsi elektrikoak

Ugaztunen nerbio-sisteman, sinapsi gehienak kimikoak dira, baina badira sinapsi elektriko bakar batzuk ere. Toki berezietan gertatzen dira, hau da, komunikatzen diren bi neuronaren artean oso tarte txikia dagoen tokietan (3 nm). Tarte horretan, proteina bereziak azaltzen dira, konexoi izenekoak. Konexoiak erreten batzuk osatzen dituzte, zeinek ioiei zelula baten zitoplasmatik beste zelula baten zitoplasmara zuzenean pasatzen utziko baitiete. Transmisio elektrikoak oso bizkorra da, ia aldiunekoa (bat-batekoa) baita erretenetan zeharreko korrontearen fluxu pasiboa. Bestetik, transmisioa noranzko bikoia izan daiteke (hau da, korrontea edozein noranzkotan joan daiteke), ekintza-potentziala zein neuronetatik datorren. Aldameneko neuronen jardueraren sinkronizazio handia behar den tokietan azaltzen da sinapsi elektrikoak,



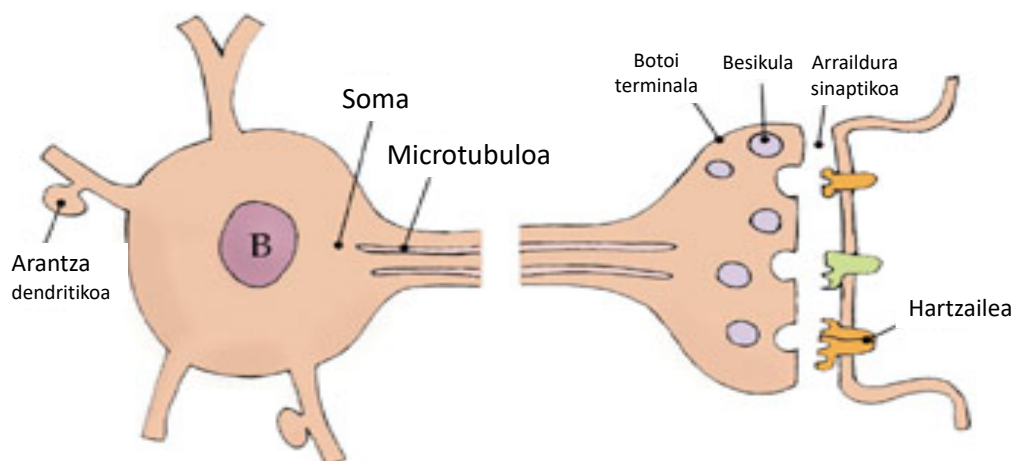
ugaztun helduen NSZn. Adibidez, hormonak jariatzen dituzten hipotalamoko neurona batzuetan.

## 1.2. Sinapsi kimikoa

Bulkada elektriko moduan axoitik doan informazioa, bukaera axonikora heltzean, seinale kimiko bihurtzen da, eta horrek, tarte sinaptikoa zeharkatuz, neurona postsinaptikoari eragingo dio. Mintz postsinaptikoan, hasierako seinale elektrikoak seinale elektriko bihurtzen da berriro ere. Seinale kimikoa neurotransmisoreak dira, eta bukaera presinaptikoan dauden besikuletan metatu eta bertatik askatzen dira. Elektriko-kimiko-elektriko eraldaketa horrek garuneko gaitasun informatizatu asko egiten ditu posible.

### Ezaugarri orokorrak

Sinapsi kimikoetan, 20-50 nm-ko zabalerako tarte (arraildura) sinaptiko batek bereizten ditu mintz presinaptikoa eta postsinaptikoa (4. Irudia). Sinapsiaren alde presinaptikoa axoiaren bukaera izaten da, eta *besikula sinaptiko* izeneko mintzez inguraturiko esfera txikiz beterik egoten da. Besikula horiek neurotransmisorez (neurona postsinaptikoarekin komunikatzeko seinale edo gai kimikoz) beterik egoten dira. Bukaera axoniko askok tamaina handiagoko besikulak ere edukitzen dituzte; horiek jariatzen dira, eta proteinaz beterik egoten dira. Arraildura sinaptikoaren alde bakoitzeko mintzean, proteina bereziak egoten dira. Alde presinaptikoan, *gune aktibo* izeneko azala osatzen dute; hor askatzen dira neurotransmisoreak. Mintz postsinaptikoan azaltzen diren proteinek, batez ere, neurotransmisorentzako hartzaileak osatzen dituzte, eta zelulen arteko seinale kimikoa zelula barruko erantzun bihurtzen dute neurona postsinaptikoan. Ikusiko dugun bezala, neurotransmisoreak aktibatzen duen hartzaile proteiko motaren arabera, erantzun postsinaptikoak izaera bat edo beste bat izango du.



4. Irudia: Sinapsi kimiko baten irudikapena. Egileen irudia.

## Sinapsi kimiko motak

Nerbio-sistema zentrolean mintz postsinaptikoa neuronaren zein ataletakoa den, hainbat sinapsi mota bereiz daitezke:

- Sinapsi axodendritikoak: mintz postsinaptikoa dendritena denean, edo, beste modu batean esanda, egitura postsinaptikoa dendrita bat denean.
- Sinapsi axosomatikoak: mintz postsinaptikoa gorputz neuronalean dagoenean.
- Sinapsi axoaxonikoak: mintz postsinaptikoa beste axoi batena denean.

Neurona espezializatu batzuetan, sinapsiak bi dendriten artean gertatzen dira; hala, sinapsi dendrodendritikoak eratzen dira.

Nerbio-sistema zentraletik kanpo ere aurkitzen dira sinapsiak. Nerbio-sistema autonomoko axoiek, adibidez, guruinak, muskulu leuna eta bihotza inerbatzen dituzte. Sinapsi kimikoak bizkarrezur-muineko axoi motorren eta muskulu eskeletikoaren artean ere gertatzen dira. Azken horiei *lotura neuromuskular* ere baderitze, eta antzekotasun handia dute NSZko sinapsi kimikoekin. Lotura neuromuskularretara NSZko sinapsiara baino errazago irits daitekeenez, gaur egun transmisio sinaptikoari buruz dakigun parte handi bat lehen aldiz maila horretan finkatutakoan oinarritzen da.

Aipaturiko sinapsiak zuzenak edo bideratuak direla esan daiteke; horrek esan nahi du neurotransmisoreak egitura presinaptikotik zuzenean doazela egitura postsinaptikora. Baina, zenbait kasutan, neurotransmisoreak toki urrunetara hel daitezke barreiadura dela medio, eta barreiadura-erradio barruan kokatzen den edozein hartzailerekin elkarreragin dezakete; sinapsi ez-zuzenduak direla esaten da kasu horretan.

Nagusiki, sinapsiak noranzko bakar batean gertatzen dira, egitura presinaptikotik egitura postsinaptikorantz. Hala ere, geroz eta ageriagoa da neurona postsinaptikoak ere «erantzun» diezaiokeela neurona presinaptikoari, oxido nitrikoaz eta antzeko gai kimikoez baliatuz. Horren bidez, sinapsiaren funtzionamendu egoki bat erabaki daiteke.

## Transmisio-sinapsi kimikoen oinarriak

Transmisio sinaptikoa gerta dadin, zenbait urrats egin behar dira:

- A) Neurotransmisoreak sintetizatzea eta metatzea.
  - B) Neurotransmisoreak askatzea.
  - C) Neurotransmisore-hartzailere lotura eta erantzun elektrikoa edo kimikoa, neurona postsinaptikoan.
  - D) Neurotransmisoreak arraildura sinaptikotik kanporatzea.
- A) Neurotransmisoreak sintetizatzea eta metatzea

Neurotransmisoreak hiru talde kimikotan sailka daitezke: 1) aminoazidoak, 2) aminak eta 3) peptidoak. Aminoazido eta amina taldeetako neurotransmisoreak nitrogenu atomo bat duten molekula organiko txikiak dira, eta besikula sinaptikoetan metatzen dira. Izaera peptidikoak duten neurotransmisoreak, berriz, tamaina handiko molekulak dira, eta jariapen aleetan metatzen dira. Lehen esan dugun bezala, besikula sinaptikoak eta jariapen aleak bukaera axoniko berean egoten dira askotan.

Garuneko neurona mota bakoitzak neurotransmisore batzuk askatzen ditu. Neurotransmisoreak bide espezifikoetan sintetizatzen dira, eta, horretarako, entzima espezifikoak daude neuronetan. Aminoazido eta amina taldeko neurotransmisoreak sintetizatzeke, axoiaren bukaeraraino garraiatzen dira entzimak, eta han bizkor zuzentzen dute neurotransmisorearen sintesia. Bukaera axonikoan sintesia gertatu ondoren, neurotransmisoreak besikuletan barneratzen dira proteina garraiatzaile batzuen bitartez.

Neurotransmisore peptidikoak, berriz, soman sintetizatzen dira, erretikulu endoplasmatikoz zimurrean, eta Golgi aparatuan egoera aktibora eraldatzen dira. Neurotransmisore peptidikoak beteriko jariapen aleak Golgi aparatutik askatzen dira, eta, garraio axonikoari esker, bukaera axonikoraino eramaten dira.

#### B) Neurotransmisoreak askatzea

Ekintza-potentziala bukaera axonikora iristean eragiten du neurotransmisoreak askatzea. Bukaerako mintza despolarizatzen denean, tentsioaren mendeko  $Ca^{++}$  erretenak irekitzen dira. Erreten horiek lehen aipaturiko  $Na^+$  erretenen antzekoak dira, baina,  $Na^+$ -arekiko iragazkorrak izan ordez,  $Ca^{++}$ -arekiko dira iragazkorrak. Mintzaren barruko  $Ca^{++}$  kontzentrazioa oso baxua denez,  $Ca^{++}$  ioiak barrurantz mugituko dira erretenak irekitzean. Ondorioz, barruko  $Ca^{++}$  kontzentrazioa handitu egingo da, eta hori neurotransmisoreak besikuletatik askatzeko seinalea izango da. Despolarizazioak irauten duen bitartean,  $Ca^{++}$  erretenak irekita mantentzen dira bukaera axonikoan, eta, beraz, neurotransmisoreak askatu egingo dira denbora horretan.

Besikulek exozitosi-prozesuaren bidez askatzen dute beren edukia. Besikula sinaptikoaren mintzak mintz presinaptikoarekin bat egiten du gune aktiboan, eta besikularen edukia arraildura sinaptikoan husten da.

#### C) Neurotransmisore-hartzaile lotura

Arraildura sinaptikoan askaturiko neurotransmisoreek neurona postsinaptikoan eragiten dute, mintz postsinaptikoan dauden proteina hartzaile ugariei lotuta. Horren ondorioz, erantzun elektriko edo kimiko bat sortuko da neurona postsinaptikoan. Giltza bere sarrailan sartzea bezalakoa da neurotransmisorearen eta hartzailearen arteko lotura; horrek aldaketak eragiten ditu proteinaren konformazioan, eta, neurona postsinaptikoko hartzaile motaren arabera, erantzun bat edo bestea sorraraziko du. Ehun hartzaile mota baino gehiago egon arren, bi taldetan sailkatu daitezke: erreten ionikoei loturiko hartzaileak eta G proteinari loturiko hartzaileak.

### C.1) Erreten ionikoei loturiko hartzaileak

Neurotransmisoreen araberako erreten ionikoak mintza zeharkatzen duten proteinak dira, eta poro bat osatzen duten bost azpiunitate peptidikok osatzen dituzte. Neurotransmisorerik egon ezean, poroa itxita dago. Neurotransmisoreak, erretenaren zelulaz kanpoko atalaren toki espezifikoetara lotzen denean, konformazio-aldaketa eragiten du azpiunitateetan, eta milisegundo gutxi batzuk aski dira poroa irekitzeko. Hala, ioiek mintza zeharkatzeko aukera izango dute.

Poroa zeharkatzen duen ioia zein motatakoa den, hainbat ondorio funtzional gertatuko dira:

Neurotransmisoreen araberako erretenetan ez da gertatzen tentsioaren mendeko erretenetan gertatzen den bezainbesteko hautakortasun ionikoa. Adibidez, lotura neuromuskularrean, azetilkolinarene mendeko erretenak iragazkorak dira  $\text{Na}^+$  eta  $\text{K}^+$  ioiekiko. Hala ere, arau moduan, irekitako erretenak  $\text{Na}^+$ -arekiko iragazkorak direnean, atsedeen-potentzialetik abiatuta zelula postsinaptikoa despolarizatzea izango da efektu garbia. Horrek mintzaren potentziala ekintza-potentziala sortzeko behar den atariraino eramateko joera duenez, sorturiko efektua kitzikatzailea dela esaten da. Neurotransmisorearen askatze presinaptikoak mintz postsinaptikoan sorrarazitako despolarizazio iragankorrari potentzial postsinaptiko kitzikatzaile (PPSK) deritzo. Azetilkolinak eta glutamatoak eragindako erreten ioniko sinaptikoen aktibazioak PPSK-k sortzen ditu.

Neurotransmisoreen araberako erretenak  $\text{Cl}^-$  ioiarekiko iragazkorak direnean, berriz, atsedeen-potentzialetik abiatuta zelula postsinaptikoa hiperpolarizatzea izango da efektu garbia. Horrek mintzaren potentziala ekintza-potentziala sortzeko behar den ataritik urruntzeko joera duenez, sorturiko efektua inhibitzailea dela esaten da. Neurotransmisorearen askatze presinaptikoak eragindako mintz postsinaptikoaren hiperpolarizazio iragankorrari *potenzial postsinaptiko inhibitzaile* (PPSI) deritzo.

### C.2) G proteinari loturiko hartzaileak

Aipaturiko transmisio sinaptiko bizkorra amina eta aminoazido taldeko neurotransmisoreak direla medio gertatzen da. Hala ere, hiru motatako neurotransmisoreek izan ditzakete eragin postsinaptiko geldoagoak, iraupen luzeagoak eta askotarikoak, G proteinari loturiko hartzaileek eta neurotransmisoreek elkarri eragiten diotenean. Hartzaile horiek molekula proteiko bakarrekoak izaten dira, eta ez dute erreten ionikorik beren egituran. Neurotransmisorearen efektu horretan, hiru fase bereizten dira:

1. Neurotransmisorea mintz postsinaptikoan dauden hartzaile proteikoei lotzen zaie.
2. Hartzaile proteikoek *G proteina* izeneko molekula proteiko txikiak aktibatzen dituzte, eta haiek libreki mugituko dira mintz postsinaptikoaren barruko azalean.
3. G proteina aktibatuek proteina «efektoreak» (AMPz) aktibatuko dituzte.

Proteina efektoreak erreten ionikoak edo entzimak izan daitezke; azken horiek zitostolera igaroko diren bigarren mezulariak sintetizatuko dituzte. Bigarren mezulariek, bestalde, zitostoleko beste entzimak aktiba ditzakete, eta, hala, erreten ionikoen funtzioa erregula edo metabolismo zelularra alda dezakete. G proteinari loturiko hartzaileek efektu metaboliko zabalak sor ditzaketenez, hartzaile metabotropiko izena eman zaie.

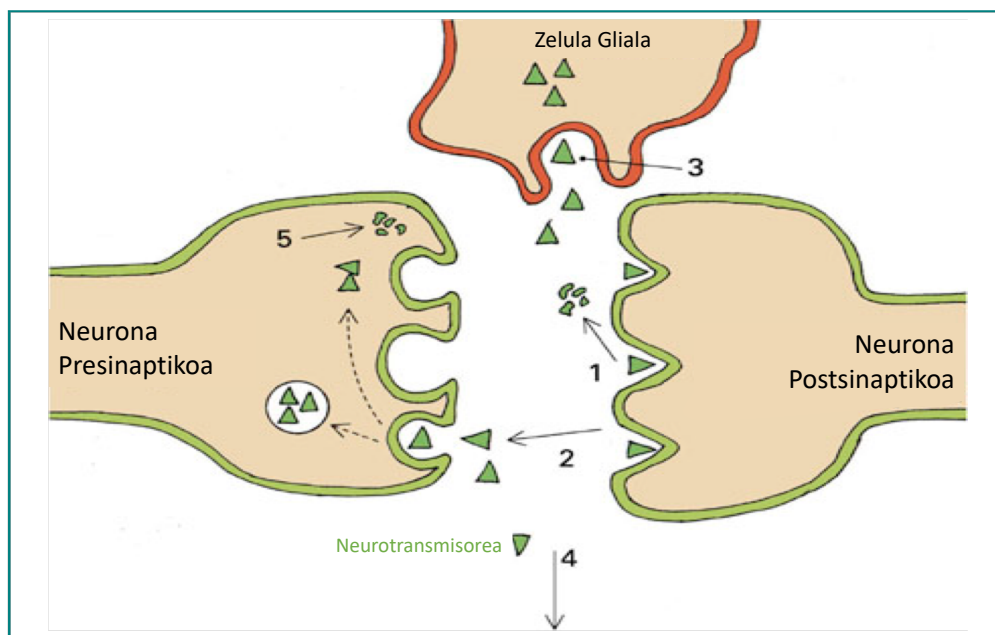
### Autohartzaileak

Bukaera presinaptikoak askaturiko neurotransmisoreekiko sentikorak diren hartzaile presinaptikoek *autohartzaile* deritze. Ereduzko autohartzaileak bigarren mezulariaren ekoizpena estimulatzen duten G proteinei loturiko hartzaileak dira. Hartzaile horiek aktibatzearen ondorioak beti berdinak ez izan arren, neurotransmisorearen askatzea inhibitzea da efektu komun bat, eta, kasu batzuetan, baita neurotransmisorearen sintesia inhibitzea ere. Dirudienez, hartzaile horiek segurtasun-balbula baten antzera funtzionatzen dute.

#### D) Neurotransmisoreak arraildura sinaptikotik kanporatzea

Neurotransmisoreak, askatu eta hartzaile postsinaptikoekin errakzionatu ondoren, arraildura sinaptikotik kanpora irten behar du, transmisio sinaptikoa berriz gertatu ahal izateko; hau da, zelula postsinaptikoak neurotransmisorea askatzen, finkatzen eta seinalea sortzeko beste ziklo batean parte har dezan (5. Irudia). Neurotransmisoreak kanporatzeko, mekanismo bat baino gehiago dago:

1. *Barreiadura sinplea*: arraildura sinaptikotik urrunduz doaz neurotransmisoreak.
2. *Birkaptazioa*. Mekanismo honen bidez, neurotransmisorea berriro bukaera axonikoan sartzen da (zenbait kasutan, gliako zeluletan ere bai). Birkaptazioa mintz presinaptikoan dauden proteina garraiatzaileei esker gertatzen da. Neurotransmisoreak, bukaerako zitostolaren barruan daudenean, entzimatikoki suntsi daitezke, edo berriro besikula presinaptikoetan sartu. Neurotransmisoreen garraiatzaileak sinapsia inguratzen duten gliako zeluletan ere agertzen dira, eta neurotransmisorea arraildura sinaptikotik ateratzen laguntzen dute. Hori da monoaminek gehien erabiltzen duten mekanismoa. Bukaera axonikoaren barruan suntsituak izateko dauden entzima espezifikoak monoaminoxidasak dira (MAO).
3. *Inaktibazio entzimatikoa, arraildura sinaptikoan*. Arraildura sinaptikoan dauden entzima espezifiko batzuek suntsitzen dute birkaptatu gabeko neurotransmisorea. Horrela ezabatzen da azeltikolina lotura neuromuskularrean. Horretarako entzima espezifikoa azeltikolinesterasa da (AKE).



**5. irudia.** Neurotransmisoreak ezabatzearen irudikapena. (1) neurotransmisoreen degradazio entzimatikoa arraildura sinaptikoan; (2) neurotransmisoreen birkaptazio presinaptikoa; (3) neurotransmisoreen birkaptazioa zelula glial bidez; (4) neurotransmisoreak kanporatzea arraildura sinaptikotik kanpo; (5) neurotransmisoreen degradazio entzimatikoa neurotransmisoreetan. Egileen irudia.

## 2.- Integrazio sinaptikoa

Potentzial postsinaptikoen magnitudea sinapsian askatzen den neurotransmisore kantitatearen mende dago; hots, potentzial postsinaptikoak mailakakoak izango dira. Lotura neuromuskularraren kasuan, neurotransmisore ugari askatzen dira sinapsi bakar batean, eta, ondorioz, sorturiko PPSKren magnitudea ere handia izaten da (ekintza-potentziala sortzeko behar adinakoa). Baina NSZko sinapsi gehienetan neurotransmisore gutxiago askatzen dira, eta efektu postsinaptikoa ez da lotura neuromuskularraren gertatzen den bezain handia izaten. Hau da, ekintza-potentziala sortzeko behar den ataritik beherako potentzial postsinaptikoak gertatzen dira. Baina nerbio-sistema zentralako neurona gehienek milaka aferentzia sinaptiko jasotzen dituztenez, neurona postsinaptiko bakar batean mila sinapsitik gora gerta daitezke. Sinapsi horietan, neurotransmisoreen araberrako erreten ionikoak eta G proteinari loturiko hainbat hartzaile-konbinazio aktibatuko dira. Neurona postsinaptikoak seinale elektriko eta kimiko konplexu horiek guztiak integratzen ditu, eta eferentzia mota bakar bati bide ematen dio: ekintza-potentzialari. Aferentzia sinaptiko asko eferentzia neuronal batean transformatzeak kalkulu neural bat eskatzen du. Bizi garen segundo bakoitzean, milaka kalkulu neural egiten ditu garunak.

Aferentzia horietako guztietako sinapsietan gertatzen diren PPSK eta PPSIak bat-batean eta pasiboki (magnitudea gutxituz) garraiatzen dira mintz postsinaptikoan zehar, kono axonikoraino. Kono axonikora heltzen diren despolarizazioen eta hiperpolarizazioen batuketak kitzikadura-atarira heltzeko behar adinako despolarizazioa eragiten badu, ekintza-potentzial bat sortuko da.

Potentzial postsinaptikoen batuketa bi motatakoa izan daiteke: espaziala eta denborazkoa.

- Batuketa espaziala: mintz postsinaptikoaren hainbat tokitan batera gertatzen diren potentzialen batuketa da.
- Denborazko batuketa: sinapsi berean segida bizkor batean, 5-15 ms-ko tartean gertatzen diren potentzialen batuketa da; potentzial postsinaptikoa erabat amaitu aurretik toki berean beste bat gertatzen denean, aurrekoari batuko zaio bigarrena.

Sinapsi batek mintz postsinaptikoan duen kokapena faktore garrantzitsua da ekintza-potentziala sortzeko nolako gaitasuna izango duen mugatzeko. Potentzial postsinaptikoak –kitzikatzaileak eta inhibitzaileak– gutxitzen doaz garraioak dirauen bitartean. Horregatik, neuronaren deskargan eragin handiagoa izango dute kono axonikotik gertu dauden sinapsiek, urrun daudenek baino.

### 3.- Sinapsi axoaxonikoak. Errazte eta inhibizio presinaptikoak

Sinapsi axoaxonikoen bitartez, axoiaren adar bakar baten jarduera kontrola daiteke, eta, ondorioz, adar horrek beste neurona batekin egingo duen sinapsiaren eraginkortasuna aldatu. Neurona presinaptikoaren bukaera axonikoetan,  $Ca^{++}$ -aren sarrera kontrolatzea izango da sinapsi axoaxonikoen ekintza garrantzitsu bat, eta, ekintza horren ondorioz, neurotransmisoreen askatzea gehitzea edo gutxitzea.

Errazte eta inibizio presinaptikoaren mekanismoak ornogabeen neuronetan eta ornodunen neurona mekanorrezeptoretan aztertu dira, batez ere. Azterketa horiek jakinarazi digute mekanismoa ez dela bakarra. Hainbat aukera azalduko ditugu:

#### Errazte presinaptikoa

Sinapsi axoaxonikoaren ondorioz,  $Ca^{++}$  gehiago sartzen da neurona presinaptikoan, exozitosi-prozesuak gehiago iraungo du, eta neurotransmisore gehiago askatuko dira hirugarren neurona batera.

#### Inhibizio presinaptikoa

Sinapsi axoaxonikoaren ondorioz, neurona presinaptikoan  $Ca^{++}$  gutxiago sartzen da, eta, hala, neurotransmisore gutxiago askatuko dira hirugarren neurona batera.  $Ca^{++}$ -aren sarrera gutxitzea hartzaile metabotropiko baten eraginez ere gerta daiteke; izan ere, hartzaile horrek  $Ca^{++}$  erretenak ixtea eta  $K^+$  erretenak irekitzea eragingo du.  $K^+$  kanporatzea erraztuz, laburtu egingo da birpolarizazioaren iraupena, eta, ondorioz,  $Ca^{++}$ -aren sarrerak ere gutxiago iraungo du.