

FUNDAMENTOS DE NEUROCIENCIA CONDUCTUAL

UNIDAD 2. Fisiología de la Neurona

Objetivo

El objetivo de esta unidad es conocer cómo se genera y se transmite el impulso nervioso, así como introducir al alumno en el complejo campo de la comunicación interneuronal. Analizaremos las características bioeléctricas de la membrana para poder comprender la generación del potencial de acción y su propagación por la membrana axónica. Analizaremos el concepto de sinapsis, los diferentes tipos, y los mecanismos de transmisión eléctrica y química. Estudiaremos los mecanismos de integración sináptica y valoraremos la importancia de los mecanismos sinápticos como base de la actividad del sistema nervioso.

Contenido

Tema 1. Potencial de reposo y potencial de acción

Tema 2. Concepto y tipos de sinapsis. Fisiología de la sinapsis. Integración sináptica. Facilitación e inhibición presináptica

Equipo docente

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

En el sistema nervioso, la información que se transporta a través de las neuronas está especialmente codificada: código eléctrico o químico.

Cada sección de la neurona utiliza un tipo de código. El Axón, transmisor de estímulo, utiliza el código eléctrico. La comunicación intraneuronal se produce a través de cambios eléctricos en la membrana plasmática.

Aunque no son buenos conductores de electricidad, las neuronas han desarrollado mecanismos elaborados basados en un flujo de iones a través de la membrana plasmática para producir señales eléctricas. En la transmisión de electricidad entre diferentes lugares geográficos a gran velocidad, se utilizan cables de cobre. Un cable de cobre es un buen conductor de electrones. Además, suele aislarse bien y se cuelga en el aire, siendo el aire un mal conductor. Por eso, en lugar de huir hacia el exterior del cable, los electrones se mueven por dentro. La carga eléctrica del citosol del axón se transporta por iones (cargados eléctricamente) y no por electrones libres. El citosol es peor conductor que el cobre. Además, el axón no está bien aislado y está rodeado de un líquido salino externo a la célula que transporta la electricidad. En consecuencia, la corriente eléctrica transportada pasivamente a lo largo del axón no iría muy lejos sin perderse antes.

Afortunadamente, la membrana del axón tiene las características de llevar un tipo especial de señal - impulso nervioso o potencial de acción - que superarán esos límites biológicos. Los potenciales de acción, a diferencia de las señales eléctricas que se conducen pasivamente, no disminuyen con la distancia. Son señales de tamaño y duración fija. Las células capaces de generar y transportar potenciales de acción, incluidas las nerviosas y las musculares, poseen una membrana excitante.

Cuando una célula con membrana excitante no produce impulsos (potenciales de acción) se dice que está en reposo. Cuando la neurona está en reposo, el citosol de la cara interna de la membrana tiene una carga negativa comparada con la externa. Esta carga eléctrica se denomina potencial de reposo (potencial de membrana). El potencial de acción no es más que una breve inversión de esta situación, es decir, durante un pequeño instante (aproximadamente un milenio de segundo) la parte interna de la membrana se carga positivamente con respecto a la parte externa.

Para saber cómo se generan los potenciales de acción es necesario entender previamente cómo se produce el potencial de reposo.

Tema 1.- Potencial de reposo y potencial de acción.

1. Potencial en reposo

La membrana de la neurona (y otras células) está polarizada. Es decir, la distribución de la carga eléctrica a ambos lados de la membrana es desigual. El interior está cargado negativamente con respecto al exterior. Esto genera un potencial eléctrico (como una pila o batería) que se mide en milivoltios. El potencial de reposo es el resultado de iones orgánicos (proteínas) cargados negativamente en el interior de la célula y se puede medir mediante la introducción de microelectrodos muy delgados en la célula. El diámetro del electrodo debe ser lo suficientemente pequeño como para insertarse sin causar lesiones. En cualquier caso, el electrodo habitual es un tubo de vidrio fino, relleno de una solución salina concentrada, que se va refinando en su extremo hasta alcanzar un diámetro de 0,0005 mm. Este electrodo, incorporado dentro de la neurona, se conecta a un equipo de registro. Un electrodo de referencia situado en el exterior de la célula forma el circuito. Los electrodos nos dan un potencial negativo si nos conectamos a un voltímetro. El potencial real varía de unas neuronas a otras, siendo el nivel típico de -70 mV, pero puede ser mayor o menor (de -60 mV a -90 mV).

Fundamentos iónicos del potencial de reposo

¿Por qué las neuronas están polarizadas en reposo? Como todas las sales presentes en las soluciones, las sales de tejido neuronal se dividen en partículas cargadas positiva o negativamente, es decir, en iones. El potencial de reposo se debe a que la proporción de cargas negativas en el interior de la neurona es mayor que la de las positivas. A su vez, la proporción de cargas positivas en el exterior es mayor que la de las negativas. A través de la interacción entre cuatro factores puede explicarse esta desigual distribución de cargas: por un lado, dos factores que operan para igualar la distribución iónica externa e interna, y por otro, otros dos que compensan esta tendencia homogeneizadora.

Ambas fuerzas de homogeneización se basan en el gradiente electroquímico. Es decir, los iones se moverán según el gradiente químico y mediante la dispersión, y tenderán a igualar las concentraciones a ambos lados de la neurona. La otra fuerza que provoca la separación uniforme es la tensión electrostática. La acumulación de cualquier carga será dispersa por la fuerza de repulsión entre cargas iguales y la fuerza de atracción entre cargas diferentes.

A pesar de estas fuerzas homogeneizadoras, no hay ningún tipo de ión que se distribuya uniformemente a ambos lados de la membrana neuronal. Sobre todo, cuatro son los iones que participan en la generación del potencial de reposo: iones de sodio (Na^+), iones de potasio (K^+), iones de cloro (Cl^-) y algunos iones proteicos cargados negativamente. La concentración de iones de Na^+ y Cl^- es mayor en el exterior de una neurona en reposo que en el interior, mientras que los iones K^+ están más concentrados en el interior. Las proteínas cargadas negativamente se sintetizan en la parte interna de la neurona, donde queda la mayoría.

La membrana neuronal tiene dos características responsables de esta diferente distribución de iones en reposo. Una característica es pasiva y la otra activa. La característica pasiva es la

permeabilidad selectiva a estos iones. En reposo, los iones K^+ y Cl^- atraviesan fácilmente la membrana neuronal; los iones Na^+ , con gran dificultad; y los iones proteicos cargados negativamente no atraviesan la membrana. Esto se debe a que la membrana tiene canales iónicos específicos para cada ion.

En el caso del Cl^- , la distribución desigual se mantiene estable a ambos lados de la membrana, ya que existe un equilibrio entre ambas fuerzas -fuerza a interiorizar por gradiente químico y fuerza electrostática a exteriorizar-.

En cuanto a los iones de K^+ , la situación es distinta. La tendencia a su expulsión por gradiente químico tiene más fuerza que la fuerza electrostática para mantenerlos dentro. Por tanto, los iones K^+ huyen hacia el exterior.

En el caso del Na^+ , la situación es aún más grave, ya que ambas fuerzas actúan en el mismo sentido, la del gradiente químico y la del gradiente electrostático. Sin embargo, debido a que la permeabilidad al ion Na^+ es muy pequeña, sólo una pequeña cantidad de iones entra dentro de la neurona.

Si los iones potasio se escapan y entran los iones de sodio, ¿por qué se mantienen permanentes las concentraciones externas e internas de estos iones? A través de un mecanismo activo que externaliza sodio e internaliza potasio todo el tiempo. Este mecanismo, conocido como bomba Na^+/K^+ , está compuesto por una proteína de membrana neuronal que utiliza ATP (Figura 1).

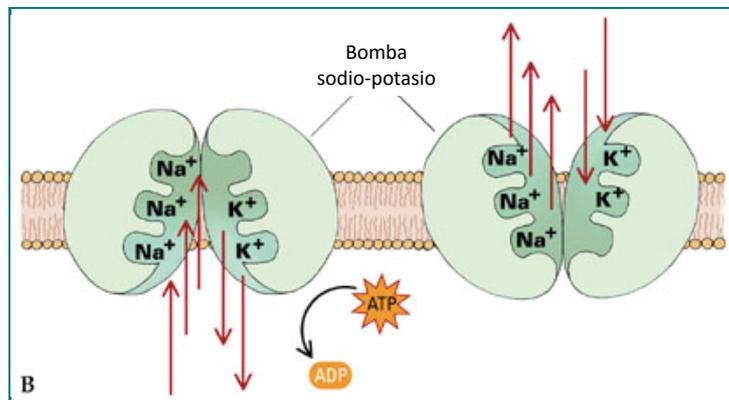


Figura 1. Representación de la bomba de Na^+/K^+ . Imagen propia.

La distribución de Na^+ , K^+ , Cl^- y los iones proteicos negativos son los responsables del potencial en reposo.

Canales iónicos

Existen canales que permiten a los iones atravesar la membrana plasmática. En condiciones normales, estos canales pueden estar cerrados o abiertos. Como hemos dicho, la membrana presenta una permeabilidad diferente a los iones en reposo y, en el caso de los canales de Na^+ la mayoría permanecen cerrados.

En una situación especial, estos canales pueden abrirse para realizar cambios de potencial, lo que hace que los iones entren o salgan, con lo que se puede cambiar el potencial de reposo

La apertura de estos canales se realiza de diferentes maneras:

- Canales voltaje-dependientes: se abren por cambio de potencial eléctrico.
- Canales ligando-dependientes: se abren por ciertas sustancias químicas (neurotransmisores).

2.- Potencial de acción

Las neuronas y células musculares tienen una capacidad especial; pueden cambiar el estado de reposo ante un estímulo creando un potencial de acción. El potencial de acción es una inversión instantánea del potencial de membrana que sólo dura unos milisegundos. Se puede decir que es la unidad de la información que se transporta a lo largo del sistema nervioso y también se denomina impulso nervioso o descarga nerviosa.

Los cambios de potencial que se producen en el potencial de acción se pueden explicar gráficamente (Figura 2):

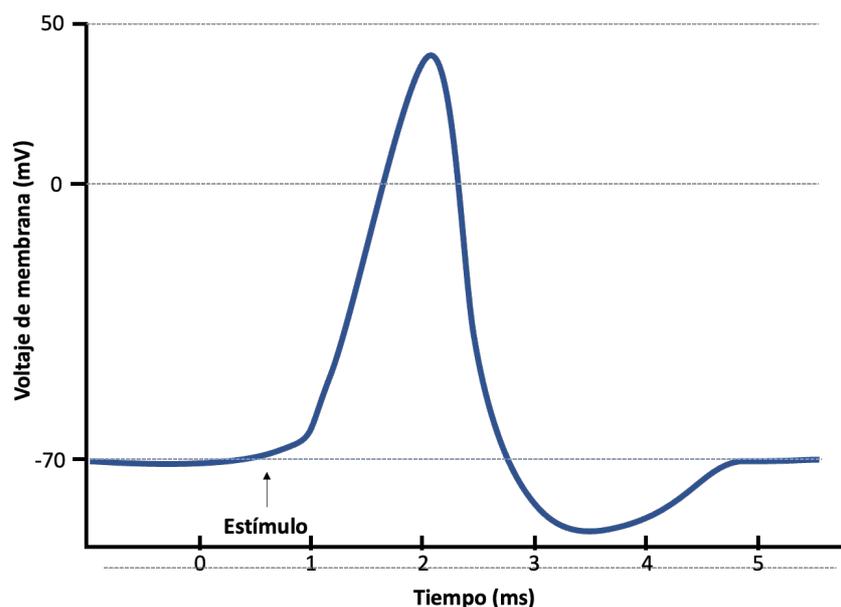


Figura 2. Representación gráfica de un potencial de acción. Imagen propia.

Fase de despolarización, despolarización de la membrana por inversión de cargas. Fase de repolarización, recuperando el potencial de reposo y, finalmente, hiperpolarización.

Bases iónicas del potencial de acción

¿Cómo se produce el potencial de acción y se transporta a través del axón? La respuesta a ambas preguntas es básicamente la misma: por la acción de los canales iónicos que se activan por

efecto de la tensión, es decir, mediante canales que se abren o cierran como consecuencia de los cambios de voltaje de la membrana, denominados “canales operados por voltaje”.

A) **Despolarización** (fase ascendente): el estímulo (externo, integración sináptica, estímulo mecánico, estímulo intermedio de electrodos) modifica la permeabilidad a Na^+ de la membrana y, al ser mayor la concentración de Na^+ en el exterior, penetra hacia dentro y la parte interior se vuelve un poco más positiva, es decir, se produce una pequeña despolarización, un cambio de tensión/voltaje.

Los canales de Na^+ voltaje-dependientes se abren debido a este cambio de la tensión y los iones Na^+ acceden rápidamente al interior. En consecuencia, el potencial de la membrana varía radicalmente de -70 mv a $+30 \text{ mv}$.

Este rápido cambio de tensión por entrada de sodio abre los canales K^+ voltaje-dependientes. En ese momento, los iones K^+ situados en el interior de la membrana salen al exterior a través de estos canales -inicialmente por una mayor concentración de K^+ interior y luego, cuando el potencial de acción está alrededor pico- por una carga interna positiva. Aproximadamente un milisegundo después, los canales de Na^+ se cierran y quedan inactivados. Esto indica el final de la fase ascendente del potencial de acción y el inicio de la fase descendente.

B) **Repolarización** (fase descendente): la salida continua de los iones K^+ repolariza la membrana. Cuando la membrana se repolariza, los canales de K^+ se van cerrando poco a poco.

C) **Hiperpolarización**: Al cerrarse poco a poco, los iones K^+ siguen saliendo; se expulsan en exceso, por lo que generan muchas cargas positivas en el exterior, es decir, la membrana queda hiperpolarizada durante un breve momento.

Pronto se recupera la concentración de iones en reposo a través del transporte activo (bomba Na^+/K^+). Los cambios iónicos en el potencial de acción se producen muy rápidamente, pero el flujo de iones a través de la membrana no suele ser muy elevado, por lo que el movimiento de los iones colindantes restablece rápidamente las concentraciones de iones de reposo. Tras un breve período de inactivación, los canales de Na^+ quedan de nuevo preparados para responder ante otro estímulo.

Como es más difícil conseguir una despolarización mientras está hiperpolarizada, se dice que en esa situación la membrana está inhibida.

Umbral de estimulación

El grado de despolarización que se debe alcanzar para generar un potencial de acción es crítico. El umbral de estimulación se refiere a la despolarización mínima que hay que alcanzar para abrir los canales de Na^+ voltaje-dependientes.

Para que la despolarización llegue al umbral, la intensidad del estímulo deberá ser suficiente. El umbral de estimulación se puede alcanzar mediante un estímulo externo, integración sináptica, un estímulo mecánico o un estímulo de electrodos.

Respuesta “todo o nada”

Una vez superado el umbral de excitación (se abrirán todos los canales de Na^+ voltaje-dependientes), el impulso nervioso se propagará de forma inevitable a lo largo del axón y manteniendo su magnitud constante. Esta respuesta se denomina de “todo o nada” porque el potencial de acción o impulso nervioso se da (si se supera el umbral de excitación), o no se da (si no se alcanza el umbral de excitación). La magnitud del potencial de acción es así independiente de la intensidad del estímulo. Si aumentamos la intensidad del estímulo, aumentará el ritmo de generación de potenciales de acción.

Periodos refractarios

Durante el potencial de acción, la neurona no tiene la misma capacidad de respuesta ante un segundo estímulo. Así, el tiempo que la neurona necesita para recuperarse y responder a un segundo estímulo se denomina: período refractario.

Una vez iniciado el potencial de acción, la neurona no podrá responder a otro estímulo durante un breve periodo de tiempo, que se denomina **periodo refractario absoluto**. Este período se establece de forma genérica desde el inicio del potencial de acción hasta 1/3 de la fase de repolarización, y se explica por el estado de los canales de Na^+ operados por voltaje. Cuando la neurona está muy despolarizada, los canales de Na^+ se inactivan y no se puede generar otro potencial de acción hasta que el potencial de la membrana sea lo suficientemente negativo como para activar los canales.

A continuación, viene el **periodo refractario relativo**, durante el cual se puede obtener una respuesta, pero para ello el grado de excitación debe ser superior al normal. Durante este periodo se eliminan los iones K^+ debido a la apertura de los canales de K^+ , por lo que la situación deberá ser más fuerte si se quiere alcanzar el potencial de acción.

El periodo refractario limita la frecuencia de los potenciales de acción o el ritmo de descarga de la neurona. Si estimulamos a una neurona intensamente, primero se producirá una descarga o un potencial de acción y, tan pronto como finalice el periodo refractario ocurrirá una segunda descarga, de manera que el período refractario limita la capacidad de descarga de una neurona.

El período refractario también explica que el potencial de acción se propague en una sola dirección, aquella cuyos canales de sodio están abiertos o cerrados (no inactivos).

Propagación del potencial de acción

La corriente que produce un potencial de acción se transporta de forma activa y rápidamente a través de los axones, mediada por la apertura continuada de canales operados por voltaje, de manera que la magnitud del potencial de acción se mantiene constante.

Cuando se produce el primer potencial de acción en el cono axónico de una neurona, este se propaga a lo largo de la membrana del axón gracias a la apertura de los canales de Na^+ voltaje-

dependientes, y al flujo de este ión al interior celular. La entrada continua de Na^+ genera potenciales de acción continuos a lo largo del axón y hasta el botón terminal de la neurona.

La propagación del impulso nervioso difiere en los axones mielinizados, ya que la vaina de mielina impide que estas secciones del axón incluyan canales operados por voltaje. En este caso los canales de sodio operados por voltaje se acumulan en el espacio libre entre las vainas de mielina, los nódulos de Ranvier. Es en estos puntos donde se producen los potenciales de acción de máxima amplitud, ya que en la membrana del axón cubierta por vainas de mielina el impulso nervioso se propaga de forma pasiva. Aunque la señal vaya disminuyendo en el área mielinizada, es suficiente para abrir canales de Na^+ voltaje-dependientes del siguiente nódulo de Ranvier, y generar otro potencial de acción. La propagación del impulso nervioso en los axones mielinizados se denomina conducción saltatoria, porque el potencial de acción parece saltar de nódulo a nódulo de Ranvier. La mielinización aumenta enormemente la velocidad de transporte del potencial de acción.

Otro factor que incrementa la velocidad del potencial de acción es el diámetro del axón, ya que la fuga de corriente de iones a través de la membrana disminuye a medida que aumenta su diámetro.

Tema 2.- Concepto y tipos de sinapsis. Fisiología de la sinapsis. Integración sináptica. Facilitación e inhibición presináptica.

1. Sinapsis

Como hemos visto, en el sistema nervioso, los estímulos recibidos por la neurona pueden convertirse en señales eléctricas, es decir, en potenciales de acción. El potencial de acción es la unidad de información del sistema nervioso y se extiende a lo largo de la membrana del axón sin alterar su magnitud. Para que esta información sea integrada y analizada por otras partes del sistema nervioso, se deberán transmitir los potenciales de acción a otras neuronas. El encéfalo humano contiene aproximadamente 100.000 millones de neuronas y, para que se comuniquen entre ellas, se necesita algún mecanismo eficaz.

Esta comunicación se consigue mediante la sinapsis. La palabra sinapsis fue utilizada por Sherrington en 1897 para indicar los lugares de contacto especializados entre las neuronas. Es un enlace especializado en el que un final del axón (botón sináptico) hace contacto (contacto funcional) con otro tipo de neurona o célula. La dirección normal del flujo de información suele ser desde el final axónico a la neurona diana, por lo que se dice que el final axónico es presináptico, mientras que la neurona diana es postsináptica.

Aunque existen muchos tipos de sinapsis, se pueden clasificar en dos tipos generales: sinapsis eléctricas y sinapsis químicas. En las sinapsis eléctricas, la corriente eléctrica se transporta directa y pasivamente de una neurona a otra gracias a los canales especializados de las membranas que conectan las dos neuronas. En las sinapsis químicas, la comunicación entre las neuronas se produce gracias a sustancias químicas especializadas (neurotransmisores). La mayoría de las sinapsis cerebrales son químicas. En las últimas décadas, el conocimiento de la

transmisión sináptica química ha hecho un gran avance. Conociendo cómo se produce, comprenderemos las acciones de las drogas y los psicofármacos, las causas de los trastornos mentales y las bases neurales del aprendizaje y la memoria, y comprenderemos, en general, todas las operaciones del sistema nervioso.

1.1. Sinapsis eléctrica

En el sistema nervioso de los mamíferos, la mayoría de las sinapsis son químicas, pero existen también algunas sinapsis eléctricas. Se producen en lugares especiales, es decir, donde hay muy poco espacio entre las dos neuronas que se comunican (3 nm). En este espacio aparecen proteínas especiales denominadas conexones. Los conexones forman una serie de canales que permitirán a los iones pasar directamente del citoplasma de una célula al citoplasma de otra célula. La transmisión eléctrica es muy rápida, ya que el flujo pasivo de la corriente a través de los canales es casi instantáneo. Por otro lado, la transmisión puede ser bidireccional, es decir, la corriente puede ir en cualquier sentido, dependiendo de la neurona de la que provenga el potencial de acción. La sinapsis eléctrica se presenta en lugares en los que es necesaria una gran sincronización de la actividad de las neuronas adyacentes, en el SNC de mamíferos adultos. Por ejemplo, en algunas neuronas de hipotálamo que segregan hormonas.

1.2. Sinapsis química

La información que circula por el axón en forma de impulso eléctrico, al llegar al final axónico, se convierte en una señal química que, atravesando la hendidura sináptica, llegará a la neurona postsináptica. En la membrana postsináptica, la señal química vuelve a convertirse en señal eléctrica. La señal química son neurotransmisores que se acumulan en vesículas que se encuentran en el botón presináptico y se liberan a la hendidura sináptica. Esta transformación eléctrico-químico-eléctrica hace posibles muchas capacidades informatizadas cerebrales.

Características generales

En las sinapsis químicas, un intervalo (hendidura) sináptico de 20 a 50 nm de anchura separa la membrana presináptica de la postsináptica (Figura 3). El lado presináptico de la sinapsis suele ser el final del axón y está lleno de pequeñas esferas rodeadas de membranas llamadas vesículas sinápticas. Estas vesículas están llenas de neurotransmisores. Muchos botones axónicos también contienen vesículas de mayor tamaño, que son granos de secreción y están llenos de proteínas. En la membrana de cada lado de la hendidura sináptica hay proteínas especiales. En el lado presináptico, forman una corteza llamada zona activa, donde se liberan los neurotransmisores. Las proteínas que aparecen en la membrana postsináptica forman sobre todo receptores para neurotransmisores y convierten la señal química intercelular en una respuesta eléctrica intracelular en la neurona postsináptica. Como veremos, dependiendo del tipo de receptor proteico que active el neurotransmisor, la respuesta postsináptica tendrá un carácter u otro.

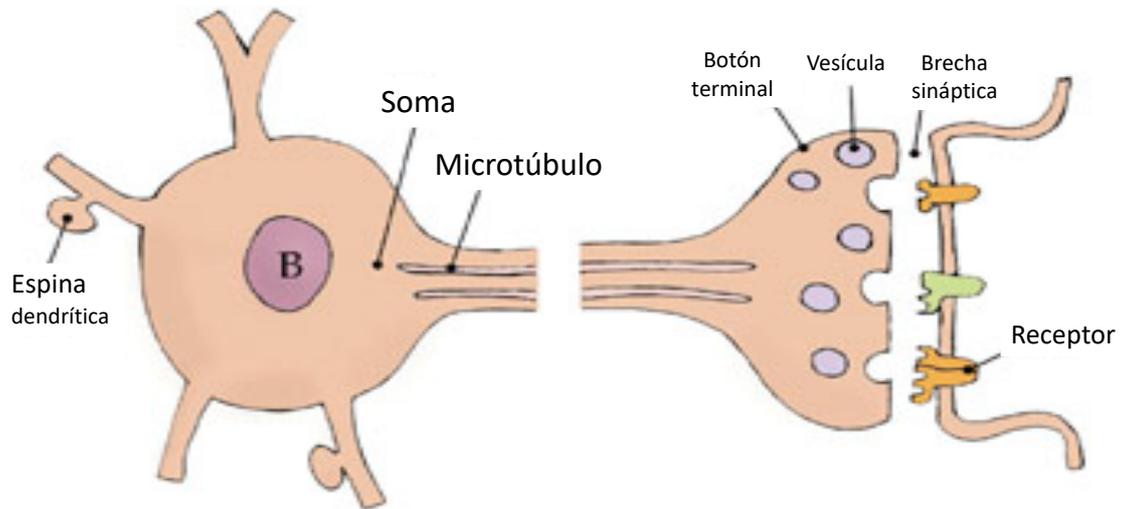


Figura 3. Representación de una sinapsis química. Imagen propia.

Tipos de sinapsis químicas

En el SNC se pueden distinguir diferentes tipos de sinapsis en función de la parte de la neurona que participe:

- Sinapsis adendríticas: cuando la membrana postsináptica es una dendrita o, dicho de otra manera, cuando la estructura postsináptica es una dendrita.
- Sinapsis axosomáticas: cuando la membrana postsináptica es el soma.
- Sinapsis axoaxónicas: cuando la membrana postsináptica es otro axón.

En algunas neuronas especializadas, las sinapsis se producen entre dos dendritas, formando sinapsis dendrodendríticas.

Las sinapsis también se encuentran fuera del sistema nervioso central. Los axones del sistema nervioso autónomo, por ejemplo, inervan glándulas, músculo liso y cardíaco. Las sinapsis químicas también se producen entre una motoneurona de la médula espinal y el músculo esquelético. A estos últimos también se les denomina enlaces neuromusculares y tienen una gran similitud con las sinapsis químicas del SNC. Como a los enlaces neuromusculares se puede llegar con más facilidad que a la sinapsis del SNC, una gran parte de lo que hoy se sabe sobre la transmisión sináptica se basa en lo estudiado a este nivel.

Se puede decir que dichas sinapsis dirigidas, lo que significa que los neurotransmisores van directamente de la estructura presináptica a la estructura postsináptica. Pero, en algunos casos, los neurotransmisores pueden llegar a lugares remotos por diseminación e interactuar con cualquier receptor que se sitúe dentro del radio de dispersión; en este caso se dice que son sinapsis no dirigidas.

Principalmente, las sinapsis se producen en un solo sentido, desde la estructura presináptica hacia la estructura postsináptica. Sin embargo, cada vez es más evidente que la neurona

postsináptica también puede "responder", valiéndose del óxido nítrico y de sustancias químicas similares, a la neurona presináptica. Con ello se puede decidir un correcto funcionamiento de la sinapsis.

Bases de la transmisión de la sinapsis química

Para que ocurra la transmisión sináptica que deben dar ciertos pasos:

- A) Síntesis y almacén de neurotransmisores
- B) Liberación de neurotransmisores
- C) Unión neurotransmisor-receptor y respuesta eléctrica o química en la neurona postsináptica
- D) Eliminación de neurotransmisores de hendidura sináptica

A) Síntesis y almacén de neurotransmisores

Los neurotransmisores pueden clasificarse en tres grupos químicos: 1) aminoácidos, 2) aminas y 3) péptidos. Los neurotransmisores de los grupos aminoácido y amina son pequeñas moléculas orgánicas que contienen un átomo de nitrógeno y se acumulan en vesículas sinápticas. Los neurotransmisores de carácter peptídico son moléculas de gran tamaño que se acumulan en los granos de secreción. Como se ha dicho anteriormente, las vesículas sinápticas y los granos de secreción están muchas veces en el mismo final axónico.

Los neurotransmisores se sintetizan en vías específicas mediante enzimas. Para sintetizar los neurotransmisores del grupo aminoácido y amina, se transportan las enzimas hasta el final del axón. Tras la síntesis, los neurotransmisores se introducen en las vesículas mediante unas proteínas transportadoras.

Los neurotransmisores peptídicos, por su parte, se sintetizan en el soma, en el retículo endoplasmático rugoso, y se transforman en el aparato de Golgi. Las vesículas con los neurotransmisores peptídicos se desprenden del aparato de Golgi y, gracias al transporte axónico, se conducen hasta el final axónico.

B) Liberación de neurotransmisores

La liberación de neurotransmisores se produce tras la llegada del potencial de acción al botón axónico. Cuando este se despolariza, se abren los canales de Ca^{++} voltaje-dependientes. Estos canales son similares a los de Na^+ mencionados anteriormente, pero en lugar de ser permeables a Na^+ , son permeables a Ca^{++} . Debido a que la concentración de Ca^{++} dentro de la membrana es muy baja, los iones Ca^{++} se desplazarán hacia el interior. En consecuencia, la concentración de Ca^{++} en el interior aumenta, lo que induce la liberación de neurotransmisores de las vesículas. Durante la despolarización, los canales Ca^{++} se mantienen y los neurotransmisores se liberan durante ese tiempo.

Las vesículas liberan su contenido mediante exocitosis. La membrana de la vesícula sináptica se une a la membrana presináptica y el contenido de la vesícula se libera en la hendidura sináptica.

C) Unión neurotransmisor-receptor

Los neurotransmisores liberados en la hendidura sináptica actúan sobre la neurona postsináptica, uniéndose a proteínas receptoras presentes en la membrana postsináptica. Esto dará lugar a una respuesta eléctrica o química en la neurona postsináptica. Se asemeja a una cerradura, en la que al meter la llave provoca cambios en el conformado de la proteína que, dependiendo del tipo de receptor de la neurona postsináptica, dará lugar a una u otra respuesta. Aunque existen más de cien tipos de receptores, se pueden clasificar en dos grupos: receptores asociados a canales iónicos y receptores acoplados a proteínas G.

C.1) Receptores asociados a canales iónicos

Los receptores asociados a canales iónicos son proteínas que atraviesan la membrana y están formadas por cinco subunidades peptídicas que forman un poro. Si no hay neurotransmisores, el poro está cerrado. El neurotransmisor, cuando se une a lugares específicos de la parte extracelular del canal, provoca un cambio de conformado en las subunidades y unos pocos milisegundos bastan para abrir el canal. Así, los iones podrán atravesar la membrana.

Según el tipo de ión que atraviese el poro se producirán una serie de efectos funcionales:

En el enlace neuromuscular, los canales dependientes de acetilcolina son permeables a los iones Na^+ y K^+ . No obstante, como norma, cuando los canales abiertos sean permeables a Na^+ , el efecto neto será la despolarización de la célula postsináptica; se dice que el efecto producido es excitatorio. La despolarización transitoria producida por la liberación presináptica del neurotransmisor en la membrana postsináptica se denomina potencial postsináptico excitatorio (PPE). La activación de canales iónicos sinápticos por acetilcolina y glutamato genera PPE.

Cuando los canales son permeables a Cl^- , el efecto neto será hiperpolarizar la célula postsináptica. Como esto tiende a alejar el potencial de la membrana del umbral necesario para producir el potencial de acción, se dice que el efecto producido es inhibitorio. La hiperpolarización de la membrana postsináptica por liberación presináptica del neurotransmisor se denomina potencial postsináptico inhibitorio (PPI).

C.2) Receptores acoplados a proteína G

La transmisión sináptica rápida se produce por neurotransmisores del grupo aminoácido y amina. Sin embargo, los tres tipos de neurotransmisores pueden tener efectos postsinápticos más lentos, de mayor duración y variados cuando interactúan con receptores asociados a la proteína G. Estos receptores suelen ser de una sola molécula proteica y no presentan canales iónicos en su estructura. En este efecto del neurotransmisor se distinguen tres fases:

1. El neurotransmisor se une a los receptores proteicos presentes en la membrana postsináptica.

2. Los receptores proteicos activan pequeñas moléculas proteicas denominadas proteínas G, que se desplazarán libremente sobre la superficie interna de la membrana postsináptica.
3. Las proteínas G activadas activarán proteínas "efectoras" (AMPz).

Las proteínas efectoras pueden ser canales iónicos o enzimas, que sintetizarán los segundos mensajeros que pasarán al citosol. Los segundos mensajeros, por su parte, pueden activar las otras enzimas del citosol, de forma que pueden cambiar la función de los canales iónicos o el metabolismo celular. Dado que los receptores asociados a la proteína G pueden producir efectos metabólicos amplios, se les ha dado el nombre de receptores metabotrópicos.

Autoreceptores

A los receptores presinápticos sensibles a los neurotransmisores liberados por el final presináptico se les denomina autoreceptores. Los autoreceptores tipo son receptores asociados a proteínas G que estimulan la producción del segundo mensajero. Aunque los efectos de la activación de estos receptores no siempre sean los mismos, un efecto común es inhibir la liberación del neurotransmisor y, en algunos casos, también la síntesis del neurotransmisor. Al parecer, estos receptores funcionan como una válvula de seguridad.

D) Eliminación de neurotransmisores de hendidura sináptica

El neurotransmisor, una vez se ha unido al receptor postsináptico, debe salir fuera de la hendidura sináptica para que se pueda volver a dar la transmisión sináptica (Figura 4). Para la eliminación de neurotransmisores existen varios mecanismos:

1. Diseminación simple: los neurotransmisores se eliminan de la hendidura sináptica.
2. Recaptación: mecanismo mediante el cual el neurotransmisor vuelve a entrar en el botón axónico (en algunos casos también en las células del glial). La recaptación se produce gracias a proteínas transportadoras en membrana presináptica. Los neurotransmisores, cuando están dentro del citosol, pueden ser destruidos enzimáticamente o reintroducidos en vesículas presinápticas. Los transportadores de neurotransmisores también se encuentran en las células de glía que rodean la sinapsis y ayudan a extraer el neurotransmisor de la hendidura sináptica. Este es el mecanismo más utilizado por las monoaminas. Las enzimas específicas para ser destruidas dentro del botón axónico son las monoaminooxidasas (Mao).
3. Inactivación enzimática en la hendidura sináptica: el neurotransmisor no recaptado es destruido por unas enzimas específicas en la hendidura sináptica. Así se elimina la acetilcolina en el enlace neuromuscular. Para ello la enzima específica es la acetilcolinesterasa (ECR).

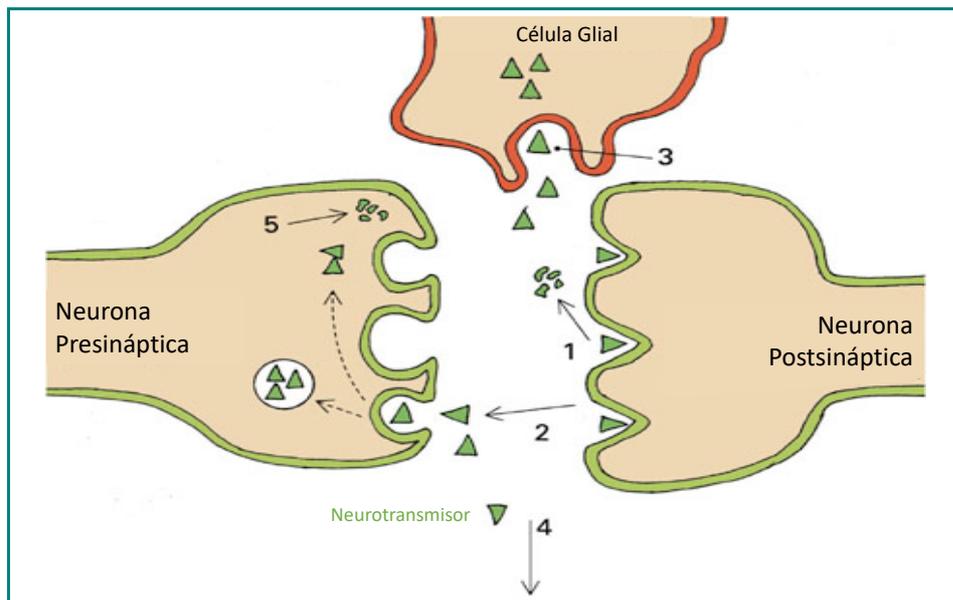


Figura 4. Representación de la eliminación de los neurotransmisores. (1) degradación enzimática de los neurotransmisores en la hendidura sináptica; (2) recaptación presináptica de neurotransmisores; (3) recaptación de neurotransmisores por célula glial; (4) eliminación de neurotransmisores fuera de la hendidura sináptica; (5) degradación enzimática de los neurotransmisores en neurona presináptica. Imagen propia.

2.- Integración sináptica

La magnitud de los potenciales postsinápticos depende de la cantidad de neurotransmisores que se liberan en la sinapsis, es decir, los potenciales postsinápticos son graduales. En el caso del enlace neuromuscular, se liberan numerosos neurotransmisores en una sola sinapsis, lo que hace que la magnitud del PPE generado sea también alta (suficiente para generar potencial de acción). Pero en la mayoría de las sinapsis del SNC se liberan menos neurotransmisores y el efecto postsináptico no es tan grande como ocurre en el enlace neuromuscular. Es decir, se producen potenciales postsinápticos inferiores al umbral necesario para generar potencial de acción. Pero como la mayoría de las neuronas del SNC reciben miles de aferencias sinápticas, en una sola neurona postsináptica pueden producirse más de mil sinapsis. En estas sinapsis se activarán canales iónicos por neurotransmisores y varias combinaciones de receptores asociadas a proteína G. La neurona postsináptica integra todas estas complejas señales eléctricas y químicas y da paso a un único potencial de acción. La transformación de muchas aferencias sinápticas en una eferencia neuronal requiere un cálculo neural. Cada segundo que vivimos, el cerebro hace miles de cálculos neurales.

Los PPE y PPI que se producen en las sinapsis de todas estas aferencias se transportan de forma instantánea y pasiva (disminuyendo la magnitud) a través de la membrana postsináptica hasta el cono axónico. Si la suma de las despolarizaciones e hiperpolarizaciones que llegan al cono axónico alcanza el umbral, se generará un potencial de acción.

La suma de los potenciales postsinápticos puede ser de dos tipos: espacial y temporal.

- Suma espacial: es la suma de los potenciales que concurren en diferentes puntos de la membrana postsináptica.
- Suma temporal: es la suma de los potenciales que se producen en una sucesión rápida en la misma sinapsis, entre 5 y 15 ms.

La posición de una sinapsis en la membrana postsináptica es un factor importante que limita su capacidad de generar potencial de acción. Los potenciales postsinápticos van disminuyendo durante el transporte, por lo que en la descarga de la neurona influirán más las sinapsis cercanas al cono axónico que las lejanas.

3.- Sinapsis axoaxónicas. Facilitación e inhibición presináptica

Las sinapsis axoaxónicas permiten controlar la actividad de un axón, modificando la eficacia de la sinapsis que dicho axón mantiene con una neurona. En los botones axónicos de la neurona presináptica, el control de la entrada de Ca^{++} mediante la sinapsis axoaxónica es importante, ya que puede aumentar o disminuir la liberación de neurotransmisores.

Los mecanismos de facilitación e inhibición presináptica se han estudiado principalmente en las neuronas de invertebrados y en los mecanorreceptores de vertebrados.

Facilitación presináptica

La sinapsis axoaxónica induce la entrada de Ca^{++} en la neurona presináptica, por lo que el proceso de exocitosis durará más y se liberarán más neurotransmisores a la hendidura.

En algunas neuronas de moluscos, la serotonina se libera en la sinapsis axoaxónica y luego interactúan los receptores presinápticos y esa serotonina. En consecuencia, a través del segundo mensajero sintetizado (AMPz), se cierran los canales de K^+ , y en esta neurona se prolonga la duración de la despolarización producida por el potencial de acción y, en definitiva, se incrementa la entrada de Ca^{++} . Este mecanismo puede ser responsable de la sensibilización; en la sensibilización se produce una respuesta excesiva ante un estímulo.

Inhibición presináptica

Debido a la sinapsis axoaxónica, entra menos Ca^{++} en la neurona presináptica con lo que se liberarán menos neurotransmisores. La disminución de la entrada de Ca^{++} puede deberse también a un receptor metabotrópico que provoca el cierre de los canales de Ca^{++} y la apertura de los canales de K^+ favoreciendo su externalización. De este modo se acorta la duración de la repolarización, por lo que la entrada de Ca^{++} también durará menos.