

# CAPÍTULO 5

## Comunicación intercelular

*Ignacio León, María José Tolosa, Pablo Mobili*

### 5.1 ¿Cómo se comunican las células?

#### 5.2 Comunicación mediante señales eléctricas: sinapsis eléctrica

#### 5.3 Comunicación mediante señales químicas ancladas a la membrana

5.3.1 Interacción entre una célula circulante en sangre y una célula del endotelio vascular

5.3.2 Interacción entre dos células del sistema inmune durante la "presentación de antígenos"

#### 5.4 Comunicación mediante señales químicas, secretadas al medio extracelular, que actúan sobre células muy cercanas: sinapsis química

5.4.1 Sinapsis entre una neurona y el soma o las dendritas de otra neurona

5.4.2 Sinapsis entre una neurona y la terminal axónica de otra neurona

5.4.3 Sinapsis neuromuscular

5.4.4 Sinapsis entre una neurona del sistema nervioso autónomo y una célula efectora

5.4.5 Atenuación de la señal en la sinapsis

#### 5.5 Comunicación mediante señales químicas secretadas al medio extracelular que actúan sobre células alejadas: señalización endocrina

### 5.1 ¿Cómo se comunican las células?

La capacidad de las células de recibir, procesar y enviar información entre ellas, les permite a los organismos multicelulares responder eficientemente a cambios en el medio externo o en el medio interno, de manera tal de mantener la homeostasis.

En un organismo multicelular las células pueden comunicarse entre sí de diversas maneras, que podemos agrupar en dos categorías principales: señales químicas y señales eléctricas.

La comunicación por medio de señales eléctricas requiere que las células que se comunican estén adyacentes entre sí, y la señal es una corriente iónica que pasa de una célula a la otra, generando un cambio en el potencial de membrana de la célula receptora. El mecanismo más

estudiado de comunicación mediante señales eléctricas es el presente en las llamadas “sinapsis eléctricas” (ver Sección 5.2).

En la comunicación por medio de señales químicas, las señales son moléculas (de diferente naturaleza) que pueden interactuar con otras moléculas localizadas en una célula blanco (generalmente proteínas) que actúan como receptoras. A su vez, las señales químicas pueden actuar de diferentes maneras: en algunos casos la molécula señal está anclada a la membrana de una célula, mientras que en otros casos la molécula señal es un compuesto soluble que es secretado al medio extracelular.

Cuando la molécula señal está anclada a la membrana de una célula, ésta debe ser capaz de colocarse cerca de la célula blanco que debe recibir la señal, la cual a su vez debe contar en su membrana con la proteína receptora capaz de interactuar específicamente con la molécula señal (Figura 5.1A).

Cuando una célula secreta hacia el espacio intersticial un compuesto químico con capacidad de actuar como señal, éste difunde en el líquido extracelular y puede alcanzar a distintas células ubicadas en diferentes localizaciones corporales (incluyendo la propia célula que lo secretó). Sin embargo, en general, una dada sustancia secretada no genera respuestas o cambios en la actividad en todas las células con las que hace contacto. Para que una sustancia secretada pueda generar algún efecto en la célula con la cual entra en contacto es necesario que dicha célula posea una o más proteínas con las cuales esta sustancia pueda interactuar específicamente (el “receptor”), y que estas proteínas cambien su actividad debido a la interacción con la sustancia señal, desencadenando así una respuesta intracelular, tal como se describió en el Capítulo 4.

Cuando la sustancia secretada por una célula ejerce su efecto sobre la misma célula que la secreta, se dice que la sustancia tiene una acción **autocrina** (*auto-* sí mismo) (Figura 5.1B). Si la sustancia tiene acción sobre otras células cercanas a la célula que la secreta, se dice que dicha sustancia tiene una acción **paracrina** (*para-* al lado o cerca) (Figura 5.1C). Por otra parte, si la sustancia secretada por una célula pasa al sistema circulatorio del organismo, se distribuye por vía sanguínea y ejerce su efecto sobre células distantes de aquella célula que la secretó, se dice que dicha sustancia tiene una acción **endocrina**, y a la sustancia se la denomina “**hormona**” (Figura 5.1D).

En general, las moléculas de señalización con acción local son inactivadas rápidamente (en segundos), mientras que las hormonas circulantes pueden persistir en la sangre y ejercer sus efectos por varios minutos o incluso hasta horas luego de ser secretadas.

En los organismos multicelulares más complejos existen numerosos mecanismos generales diferentes de comunicación entre células. A continuación se describirán en mayor detalle ejemplos clásicos de comunicación intercelular mediante señales eléctricas (sinapsis eléctrica), mediante señales químicas ancladas a membrana (presentación de antígenos en el sistema inmune) y mediante señales químicas secretadas que actúan sobre células de las inmediaciones (sinapsis química) o a distancia (señalización endocrina).

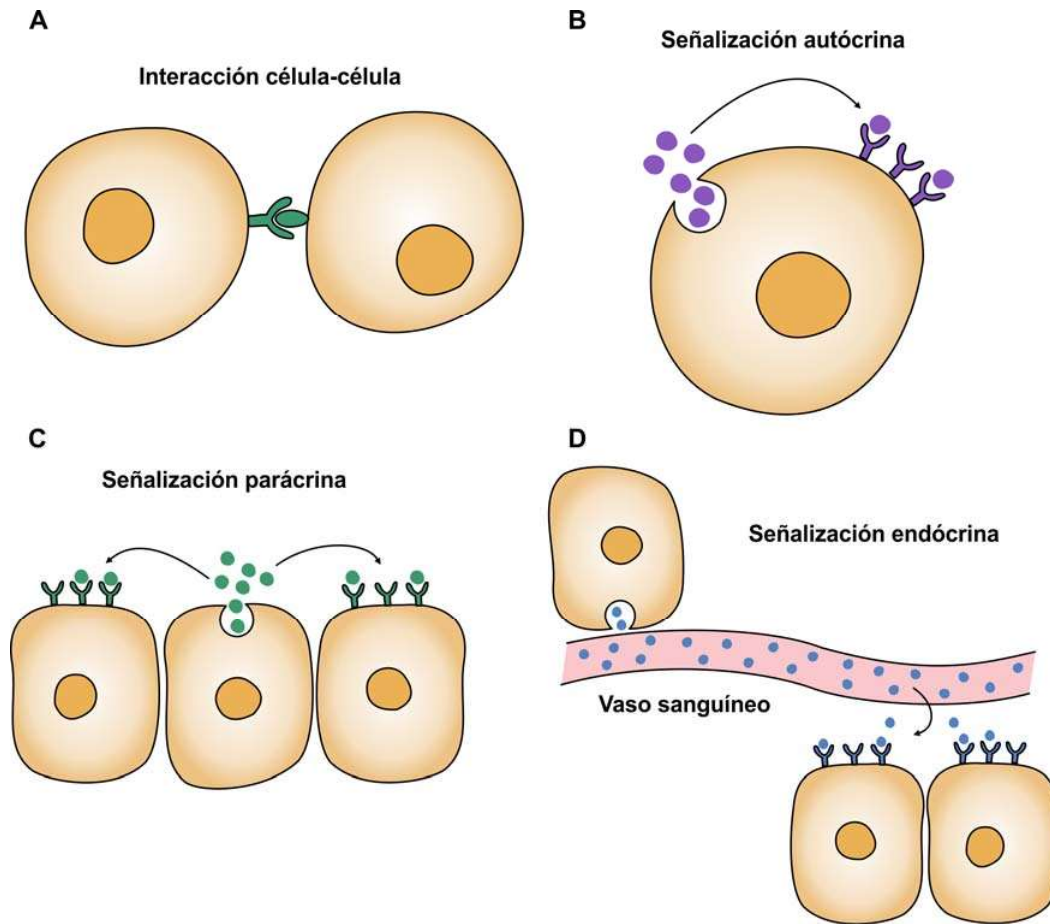


Figura 5.1: Distintos tipos de señalización química entre células

## 5.2 Comunicación mediante señales eléctricas: sinapsis eléctrica

La **sinapsis eléctrica** se produce entre células adyacentes que presentan uniones en hendidura ("uniones gap"). Cuando dos células adyacentes forman uniones gap, sus membranas citoplasmáticas se encuentran muy próximas entre sí, y presentan canales, llamados conexones, que conectan los citoplasmas de ambas. Los conexones se forman por la yuxtaposición de dos hemicanales, constituidos cada uno por 6 subunidades de la proteína conexina, ubicados uno en cada membrana citoplasmática. Las subunidades de conexina se ensamblan de manera de dejar un poro central acuoso que permite el paso de iones inorgánicos (y en algunos casos también ciertas moléculas orgánicas de pequeño tamaño como glicerol o ATP) desde el citoplasma de una célula hasta el de la célula vecina (Figura 5.2).

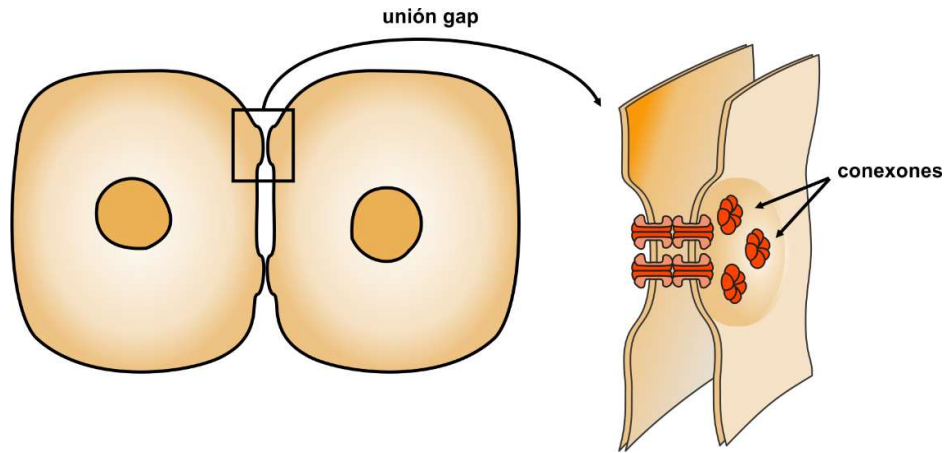


Figura 5.2: Células adyacentes, comunicadas por conexones

Esta comunicación eléctrica a través de los canales permite que, si una célula se despolariza (por ejemplo por generación de un potencial de acción), se produzcan corrientes iónicas despolarizantes hacia las células vecinas. Estas corrientes (llamadas corrientes electrotónicas) hacen despolarizar rápidamente a las células vecinas y, si la magnitud de la despolarización es suficientemente grande, podrían hacer que las células vecinas dispararan nuevos potenciales de acción, de manera casi simultánea con el anterior.

Se encuentran sinapsis eléctricas entre algunas neuronas del SNC, entre las células de músculo cardíaco (Figura 5.3) y entre algunas células de músculo liso.

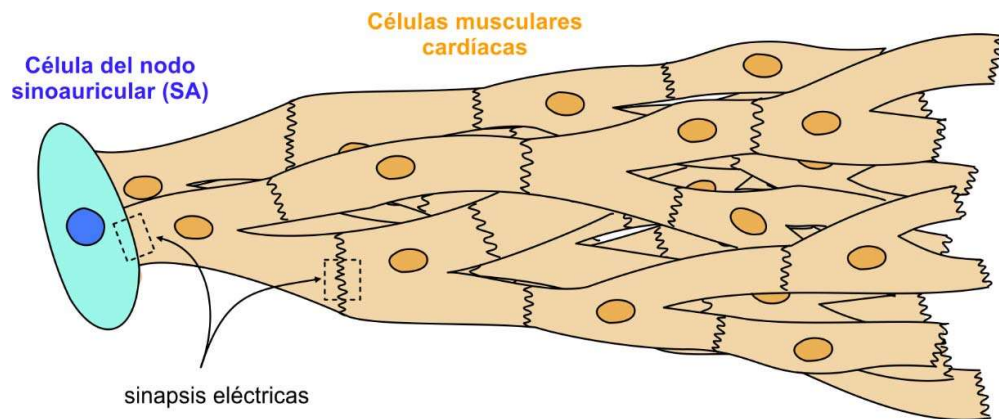


Figura 5.3: La sinapsis eléctrica se produce entre células adyacentes que presentan uniones en hendidura ("uniones gap")

La velocidad de conducción de la información en las sinapsis eléctricas permite que conjuntos de células conectadas de esta manera actúen de manera sincronizada. Por ejemplo, en las células de músculo cardíaco y de músculo liso, los eventos de despolarización causan aumentos en la concentración citoplasmática de  $Ca^{2+}$ , lo cual a su vez desencadena la contracción celular. Las uniones gap, al permitir una despolarización casi simultánea de grupos de varias

células, hacen, por ejemplo, que las células de músculo liso o de músculo cardíaco involucradas se contraigan todas a la vez, comportándose como un sincitio funcional.

En algunas uniones gap los conexiones pueden cerrarse ante aumentos de la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  o de  $\text{H}^+$ , lo que permite regular entre qué células se produce la sinapsis eléctrica y el sentido en que se conducen las señales despolarizantes entre las mismas.

### **5.3 Comunicación mediante señales químicas ancladas a la membrana**

La comunicación entre células mediante señales químicas ancladas a la membrana (generalmente proteínas), produce una unión física entre las células que se comunican, y la interacción de los receptores de superficie activa vías de señalización intracelulares como las tratadas en el capítulo 4. Los resultados de la activación de dichas vías de señalización dependerán del tipo de células que estén interactuando. En general, este tipo de comunicación está involucrada en procesos en los cuales la unión física entre las células que se comunican permite el desarrollo de funciones fisiológicas que no se podrían dar si las células estuviesen separadas (por ej. la adhesión de una célula del sistema inmune, que circula por la sangre, a una célula endotelial vascular permite a la célula inmune pasar al medio extravascular en localizaciones específicas) o permite la restricción de la comunicación de una señal a unas pocas células específicas de entre todas las células vecinas (p. ej. una célula del sistema inmune envía señales solubles que actúan sobre la célula a la que se encuentra unida de manera específica, y no sobre otras células cercanas no unidas).

A continuación analizaremos en más detalle algunos ejemplos de estas comunicaciones que involucran la unión de moléculas señal ancladas a la membrana.

#### **5.3.1 Interacción entre una célula circulante en sangre y una célula del endotelio vascular**

Las células del sistema inmune que circulan en la sangre recorren los vasos sanguíneos de todo el organismo, pero muchas veces deben ejercer su acción en un sitio extravascular donde, por ejemplo, se está produciendo una invasión por algún microorganismo. Si bien en dicho sitio se secretan distintos tipos de señales solubles (denominadas citoquinas) que difunden desde el sitio de infección, y que pueden atraer células inmunes que están en las inmediaciones, muchas veces dichas señales no logran difundir fácilmente a la sangre, o si pasan, son arrastradas por el fluido circulante no pudiendo marcar el lugar en el que las células inmunes deben abandonar los vasos sanguíneos para alcanzar el lugar extravascular donde se encuentran los microorganismos.

En estas situaciones, el endotelio vascular de los capilares sanguíneos actúa como nexo entre las señales solubles que se producen en el sitio de infección extravascular y las células del sistema inmune que circulan por los vasos.

Cuando dichas señales solubles llegan hasta las células endoteliales cercanas al sitio de infección, activan vías de señalización que estimulan la aparición de proteínas receptoras ancladas en la membrana apical de la célula endotelial que se expone hacia la sangre. Estas proteínas receptoras actuarán como señal química para las células del sistema inmune marcando así en forma efectiva el lugar de la infección.

Las células del sistema inmune circulantes, a su vez, tienen en su superficie proteínas ancladas a la membrana que son capaces de unirse a estas moléculas de adhesión que aparecen en las células endoteliales, y esta unión hace que las células se desplacen más lentamente en ese lugar específico. De esta manera, permanecen más tiempo interactuando con el endotelio de los vasos que irrigan la zona infectada que en las zonas donde el endotelio no expresa las moléculas de adhesión (p. ej. en los sitios donde no hay infección). La interacción, activa también vías de señalización hacia el interior de la célula endotelial y hacia el interior de la célula inmune unida, y en ambas se estimula la aparición de nuevas proteínas de adhesión ancladas a la membrana. La interacción de estas otras proteínas permite una unión más fuerte y más duradera entre la célula inmune y la célula endotelial. Esta interacción hace que la célula inmune cese su movimiento y quede unida a la célula endotelial, y también hace que en la célula endotelial se activen vías de señalización intracelulares que estimulan su separación con respecto a las células endoteliales vecinas, aumentando así la permeabilidad del endotelio. A su vez, esta permeabilización del endotelio permite el pasaje de la célula inmune desde el interior del capilar sanguíneo hasta la región extravascular donde está ocurriendo la infección (Figura 5.4).

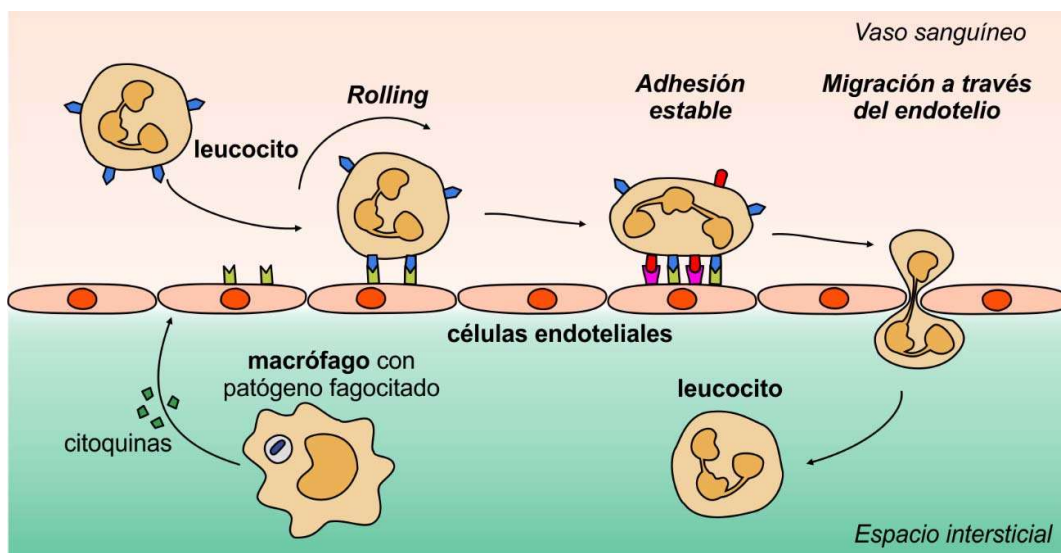


Figura 5.4: Interacción de célula sanguínea (leucocito) con las células endoteliales, rolling y extravasación

Estas proteínas de adhesión ancladas a membrana pertenecen a distintas familias, y su identidad varía entre los distintos tipos celulares, sin embargo su rol en la comunicación intercelular sigue la lógica del mecanismo explicado anteriormente.

### 5.3.2 Interacción entre dos células del sistema inmune durante la presentación de antígenos

Algunas células del sistema inmune, como los macrófagos y los linfocitos B, tienen la capacidad de unirse de manera específica a distintos tipos de moléculas presentes en el medio extracelular. Luego pueden fagocitar estas moléculas (y/o al agente infeccioso que las presenta) y destruirlas a través de la utilización de diferentes agentes líticos (enzimas, agentes oxidantes, etc). A las moléculas que pueden unirse específicamente a receptores presentes en las células del sistema inmune se las denomina antígenos.

En este caso, las proteínas fagocitadas son cortadas en fragmentos, dando como resultado un conjunto de péptidos, los cuales luego pueden ser usados para generar moléculas señal que pueden activar a otras células del sistema inmune: los linfocitos T colaboradores (LfTh).

Para que los péptidos generados a partir de la destrucción de las proteínas fagocitadas (péptidos antigénicos) sirvan como moléculas señal que activen a los LfTh, estos péptidos no pueden estar libres en el medio extracelular, sino que deben estar unidos a proteínas específicas ancladas en la membrana de la célula que los presenta. A estas proteínas de superficie que se usan para presentar péptidos a los LfTh se las conoce como proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (MHC tipo II).

A las células que pueden presentar, en su superficie, péptidos antigénicos unidos a moléculas de MHC tipo II se las denomina células presentadoras de antígenos profesionales (CPA). Cada CPA presenta en su superficie numerosas moléculas de MHC tipo II, cada una con un péptido (igual o diferente) proveniente de la degradación de alguna proteína fagocitada. Es decir, una dada CPA tiene en su superficie numerosas moléculas ancladas a la membrana que pueden servir como señal para los LfTh.

Cada LfTh tiene ancladas en la superficie de su membrana citoplasmática múltiples copias idénticas de la molécula receptora (llamada receptor de célula T o TCR), que le permiten unirse de manera específica a un único tipo de conjunto péptido-MHC tipo II.

El péptido, para poder servir como señal para los LfTh, además de estar unido a una molécula de MHC tipo II, debe cumplir la condición de **no provenir** de proteínas del propio organismo. Esto es así porque durante la maduración de los LfTh son eliminados todos los LfTh cuyo TCR se una específicamente a péptidos provenientes de proteínas propias unidos a moléculas de MHC tipo II. Por lo tanto, los TCR de los LfTh sólo reconocerán péptidos no propios (por ej. provenientes de proteínas de bacterias o virus) unidos a proteínas de MHC tipo II.

Cuando un LfTh se encuentra con una CPA que presenta en su superficie un conjunto péptido-MHC tipo II que puede unirse específicamente a su receptor TCR, ambas células se unen a través de la interacción entre estos receptores. Esta unión es a su vez reforzada por interacciones entre otras moléculas ancladas a las membranas de cada una de las células, que se ubican en las cercanías del sitio donde se produjo la interacción inicial del TCR con el conjunto péptido-MHC tipo II (Figura 5.5). Debido a las múltiples y fuertes interacciones entre las moléculas de superficie de cada célula, las membranas citoplasmáticas de ambas células quedan muy cercanas una de la otra.

La unión entre las moléculas de superficie de ambas células, activa vías de señalización intracelulares que estimulan la secreción de distintas citoquinas por parte de los LfTh. Estas citoquinas, son reconocidas por moléculas receptoras específicas presentes en la CPA, y generarán cambios en la actividad de la CPA correspondiente (por ejemplo, proliferación y secreción de anticuerpos si la CPA es un linfocito B, o aumento de la capacidad fagocítica si la CPA es un macrófago). Además, estas citoquinas tienen receptores en numerosas células del sistema inmune, por lo que podrían generar cambios en el estado de activación de cualquier célula a la que alcanzaran en cantidad suficiente. Sin embargo, al ser liberadas de manera limitada en la región donde está ocurriendo la interacción física entre la CPA y el LfTh (donde las membranas de ambas células se encuentran muy cercanas una de la otra) estas citoquinas secretadas por el LfTh sólo hacen efecto sobre la CPA que está presentando en su membrana el conjunto péptido-MHC tipo II que es reconocido por el TCR del LfTh (Figura 5.5).

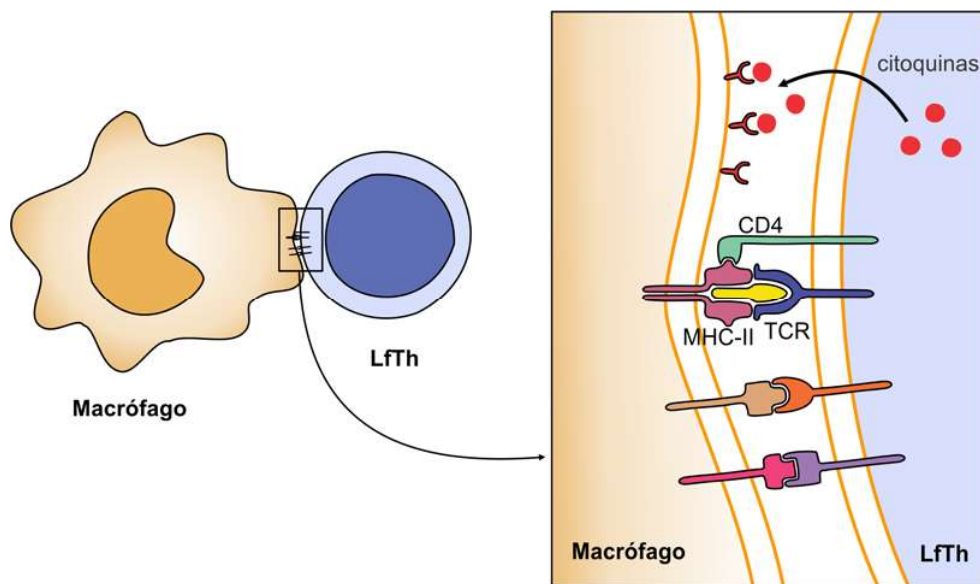


Figura 5.5: Un macrófago presenta un antígeno a un linfocito T colaborador (LfTh). Se observa el detalle de la interacción del conjunto péptido-MHCII con el TCR, las proteínas accesorias que interactúan (CD4 entre otras) y la secreción de citoquinas por parte del LfTh, que activan al macrófago a través del receptor de citoquinas que presenta el macrófago.



Otra situación en la cual la unión entre moléculas ancladas a la membrana limita los efectos de señales solubles liberadas al medio extracelular se observa cuando una célula presenta péptidos derivados de proteínas virales a otra célula del sistema inmune, el linfocito T citotóxico (LFTc).

Cualquier célula nucleada del organismo tiene la capacidad de procesar las proteínas que se están sintetizando en su citoplasma mediante un complejo enzimático llamado proteasoma. El resultado de este proceso es un conjunto de péptidos que pueden ser usados para generar moléculas señal que activen a los LFTc.

Para que los péptidos generados a partir de la destrucción de las proteínas sintetizadas en el citoplasma sirvan como moléculas señal que activen a los LFTc, estos péptidos deben estar unidos a proteínas específicas ancladas en la membrana de la célula que los presenta. A estas proteínas de superficie que usan las células nucleadas para presentar péptidos a los LFTc se las conoce como proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I (MHC tipo I).

De esta manera, cada célula nucleada del organismo muestra en su superficie un gran número de proteínas del MHC tipo I cargadas con péptidos (iguales o diferentes) que provienen de la degradación de las proteínas del citoplasma de la propia célula. Es decir, una dada célula tiene en su superficie numerosas moléculas ancladas que pueden servir como señal para los LFTc.

Cada LFTc tiene ancladas en la superficie de su membrana citoplasmática múltiples copias idénticas de una molécula receptora (llamada receptor de célula T o TCR), que le permite unirse de manera específica a un único tipo de conjunto péptido-MHC tipo I.

Al igual que en el caso anterior, el péptido, además de estar unido a una molécula de MHC tipo I, debe cumplir la condición de no provenir de proteínas del propio organismo para poder servir como señal para los LFTc. Esto es así porque durante la maduración de los LFTc son eliminados todos los LFTc cuyo TCR se une específicamente a péptidos de proteínas propias unidos a moléculas de MHC tipo I propias. Por lo tanto los TCR de los LFTc sólo reconocerán péptidos no propios (por ej. provenientes de proteínas de virus que se están sintetizando en el citoplasma de la célula presentadora) unidos a proteínas de MHC tipo I propias.

Cuando un LFTc se encuentra con una célula que presenta en su superficie el conjunto péptido-MHC tipo I que puede unirse específicamente a su receptor TCR, ambas células se unen a través de la interacción entre estos receptores. Esta unión es a su vez reforzada por interacciones entre otras moléculas ancladas a las membranas de cada una de las células, que se ubican en las cercanías del sitio donde se produjo la interacción inicial del TCR con el conjunto péptido-MHC tipo I (Figura 5.6). Debido a las múltiples y fuertes interacciones entre las moléculas de superficie de cada célula, las membranas citoplasmáticas de ambas células quedan muy cercanas una de la otra.

La unión entre las moléculas de superficie de ambas células activa vías de señalización intracelulares que estimulan la secreción de distintas moléculas por parte de los LFTc. Una

de estas moléculas es una proteína llamada perforina, que forma un poro en la membrana de la célula nucleada que está unida al LfTc. Otra molécula secretada es la enzima granzima, que puede penetrar en dicha célula a través del poro formado por la perforina e iniciar el proceso de apoptosis, que lleva a la muerte de la célula. La perforina y la granzima podrían generar la muerte de cualquier célula a la que alcanzaran en cantidad suficiente. Sin embargo, al ser liberadas de manera limitada en la región donde está ocurriendo la interacción física entre la célula que presenta el péptido y el LfTc (donde las membranas de ambas células se encuentran muy cercanas una de la otra) estas proteínas secretadas por el LfTc sólo hacen afecto sobre la célula que está presentando en su membrana el conjunto péptido-MHC tipo I que es reconocido por el TCR del LfTc (Figura 5.6).

De esta manera, una célula nucleada infectada con un virus sintetiza proteínas del virus en su citoplasma, y los péptidos derivados de la degradación de algunas de estas proteínas virales aparecen en la superficie de la célula, unidos a proteínas de MHC tipo I ancladas a la membrana. Estos conjuntos de péptido viral – MHC tipo I pueden unirse al TCR de un LfTc, y esta es la señal que activa al LfTc y hace que secrete perforinas y granzima, que causan la muerte de la célula que presentaba los péptidos virales, pero no de otras células cercanas que no estaban infectadas con virus y por lo tanto no se unían al LfTc.

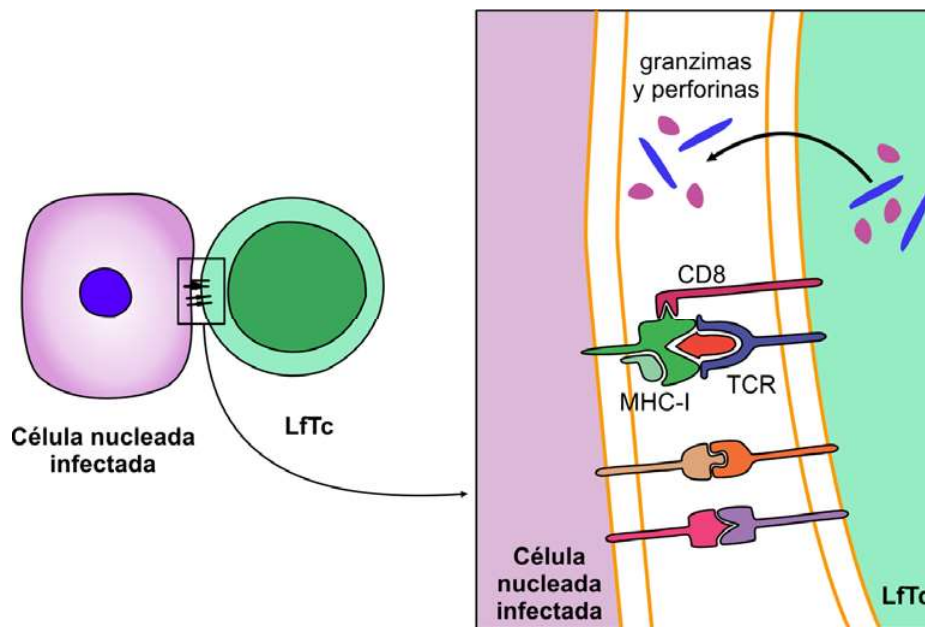


Figura 5.6: Una célula nucleada infectada por un virus presenta un antígeno a un linfocito T citotóxico (LfTc). Se observa el detalle de la interacción del conjunto péptido-MHCI con el TCR, las proteínas accesorias (CD8 entre otras) que interactúan y la secreción, por parte del LfTc, de perforinas y granzimas que inducirán la apoptosis de la célula infectada.

## 5.4 Comunicación mediante señales químicas, secretadas al medio extracelular, que actúan sobre células muy cercanas: sinapsis química

En la **sinapsis química**, una célula (en general una neurona) libera una sustancia (el neurotransmisor) al medio extracelular. Este neurotransmisor difunde en un espacio muy corto (entre 20 y 50 nm) hasta alcanzar los receptores específicos presentes en otra célula (otra neurona o una célula muscular o de otro tipo).

La neurona que libera el neurotransmisor se llama célula **presináptica**, la célula que tiene los receptores para el neurotransmisor se llama célula **postsináptica** y el espacio entre ambas es el **espacio sináptico** (o espacio intersináptico).

En la sinapsis química, una señal eléctrica proveniente de la célula presináptica es transformada en una señal química (el neurotransmisor, NT), que se libera al espacio sináptico. El NT luego es reconocido por los receptores presentes en la porción de membrana de la célula postsináptica cercana a la región de la célula presináptica donde fue liberado. Esta señal química o NT es convertida, en la célula postsináptica, nuevamente en una señal eléctrica.

Existen numerosas sustancias que actúan como neurotransmisores, la mayor parte son péptidos (somatostatina, péptidos opioides), aminoácidos (glutamato, glicina) o derivados de aminoácidos (serotonina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, histamina), aunque existen neurotransmisores que no pertenecen a ninguno de estos tres grupos (acetilcolina, adenosina, ATP, óxido nítrico).

En una neurona típica como la presentada en la Figura 5.7, podemos distinguir tres regiones con funciones diferenciadas: el cuerpo o soma neuronal, el axón y la terminal axónica. Los neurotransmisores, independientemente de su naturaleza química, son liberados desde la terminal axónica, pero difieren en cuanto a su sitio de síntesis y su modo de secreción. Los neurotransmisores peptídicos son sintetizados en el soma de la neurona, empaquetados en vesículas, transportados por el axón hasta la terminal axónica y liberados mediante exocitosis. Los demás neurotransmisores son sintetizados en la propia terminal axónica, pero, mientras los de naturaleza hidrofílica son también almacenados en vesículas y secretados mediante exocitosis, los de naturaleza lipofílica como el gas óxido nítrico (NO) no se pueden almacenar en vesículas sino que difunden a través de la membrana citoplasmática a medida que son sintetizados (Figura 5.8).

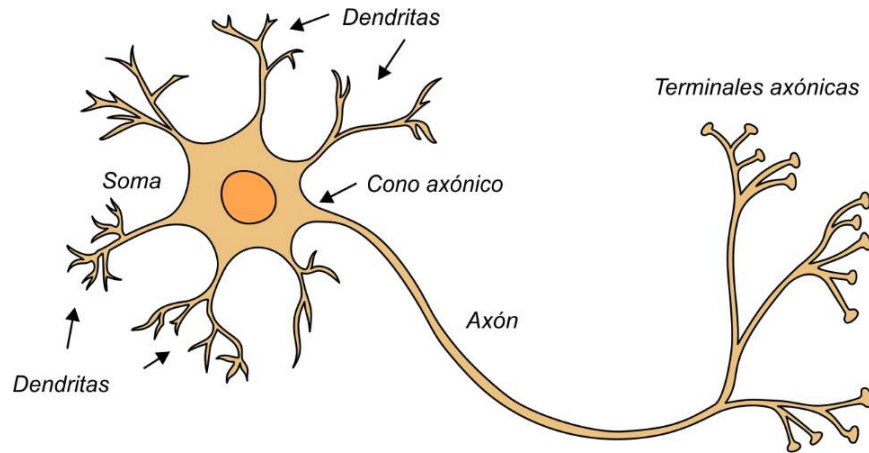


Figura 5.7: Neurona y sus elementos típicos

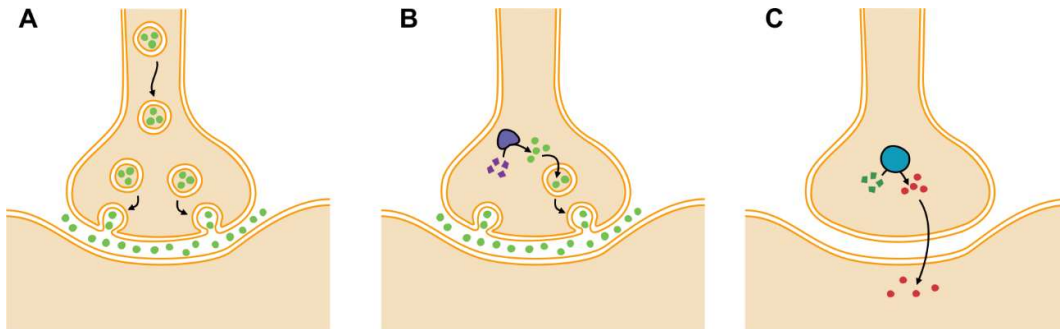


Figura 5.8: Terminales axónicas con diferentes mecanismos de secreción de neurotransmisor (NT). (A) el NT peptídico es sintetizado en el soma, empaquetado en vesículas que se transportan por el axón hasta la terminal axónica, donde el NT se libera por exocitosis; (B) el NT es sintetizado y empaquetado en vesículas en la terminal axónica, donde el NT se libera por exocitosis; (C) el NT liposoluble es sintetizado en la terminal axónica y se libera por difusión simple a medida que se sintetiza.

En todos los casos, la señal para la liberación del neurotransmisor es un aumento en la concentración de  $Ca^{2+}$  en la terminal axónica. Para la secreción de los neurotransmisores hidrofílicos, el  $Ca^{2+}$  interactúa con proteínas presentes en las membranas de las vesículas que contienen el neurotransmisor, induciendo la fusión de estas vesículas con la membrana citoplasmática de la terminal axónica y la consecuente exocitosis del neurotransmisor al espacio sináptico. Para el caso de los neurotransmisores lipofílicos, el  $Ca^{2+}$  se une a la proteína calmodulina, y el complejo  $Ca^{2+}$  - calmodulina activa al complejo enzimático responsable de la síntesis del neurotransmisor; el neurotransmisor sale a través de la membrana de la terminal axónica mediante difusión simple a medida que se sintetiza (Figura 5.9).

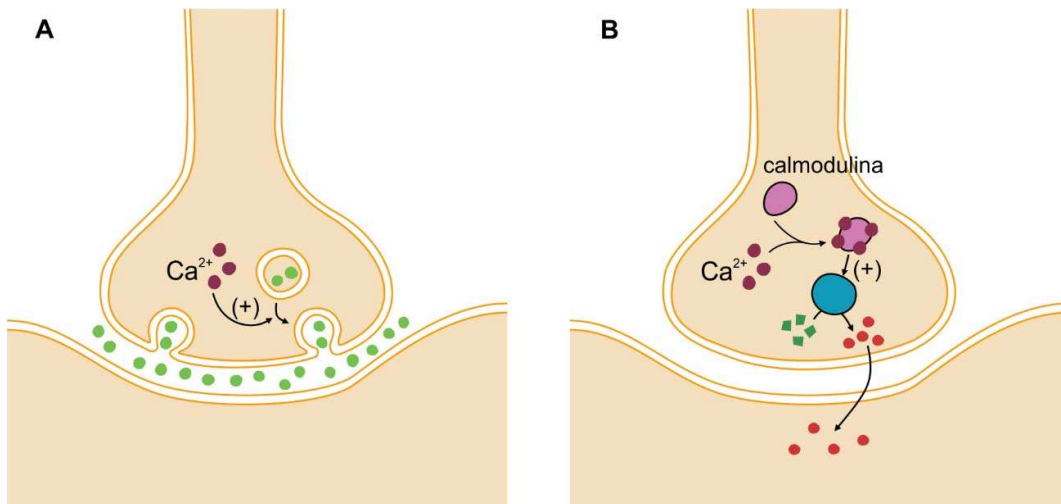


Figura 5.9: Liberación de NT dependiente del aumento de la concentración de calcio en la terminal sináptica, (A) para neurotransmisores hidrofílicos y (B) para neurotransmisores lipofílicos cuya liberación depende de calmodulina.

La secuencia de eventos necesarios para que se dé la comunicación entre células mediante una sinapsis química se puede resumir de la siguiente manera:

La transmisión sináptica comienza con la llegada de un potencial de acción a la porción del axón adyacente a la terminal axónica. El potencial de acción causa una despolarización de la terminal axónica, y ésta despolarización produce un aumento en la probabilidad de apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltaje localizados en la terminal axónica. Aumenta la corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$  y esto genera un aumento en la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  que constituye la señal para la fusión de las vesículas y la secreción del neurotransmisor hacia el espacio sináptico. El neurotransmisor difunde por el espacio sináptico y alcanza sus receptores específicos en la membrana de la célula postsináptica. La interacción del neurotransmisor con su receptor, en forma directa o indirecta, genera un cambio en el potencial de membrana postsináptica (llamado potencial postsináptico). Este potencial postsináptico puede aumentar o disminuir la probabilidad de que en la célula postsináptica se genere un potencial de acción (llamándose entonces potencial post sináptico excitatorio o inhibitorio, respectivamente). El efecto sobre la célula postsináptica se mantiene hasta que se produce la eliminación de la señal del espacio sináptico y/o los receptores del neurotransmisor dejan de estar disponibles.

A continuación describiremos en más detalle algunos de estos eventos.

### Llegada de un potencial de acción a la región del axón adyacente a la terminal axónica de la neurona

En una neurona tipo como la representada en la Figura 5.7, los potenciales de acción se inician en la región donde el axón se une al soma neuronal (el cono axónico), y se autopropagan a lo largo del axón hasta la región de la terminal axónica. Como se mencionó en el capítulo 3, para que se genere un potencial de acción en una determinada región de la membrana celular se requiere que se

produzca una despolarización de una magnitud que alcance un valor de potencial de membrana umbral que permita la apertura de una cantidad suficiente de canales de  $\text{Na}^+$  operados por voltaje. El potencial de acción generado en el cono axónico, sirve de estímulo despolarizante para la generación de un nuevo potencial de acción en la región adyacente del axón, y de esta manera los potenciales de acción se autopropagan sin atenuación a lo largo de todo el axón hasta la terminal axónica.

### Despolarización de la terminal axónica, incremento de la concentración de $\text{Ca}^{2+}$ y liberación del neurotransmisor

La llegada de un potencial de acción a la región adyacente a la terminal axónica sirve como estímulo, a través de la generación de corrientes electrotónicas, para generar la despolarización de la membrana en esta región que induce a la secreción del NT. Esta despolarización de la membrana aumenta la probabilidad de apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltaje, generando una corriente de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el extracelular al intracelular que produce un aumento en la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el citoplasma de la terminal axónica. Como se indicó anteriormente, este aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  sirve de estímulo para la exocitosis del neurotransmisor almacenado en vesículas (Figura 5.10).

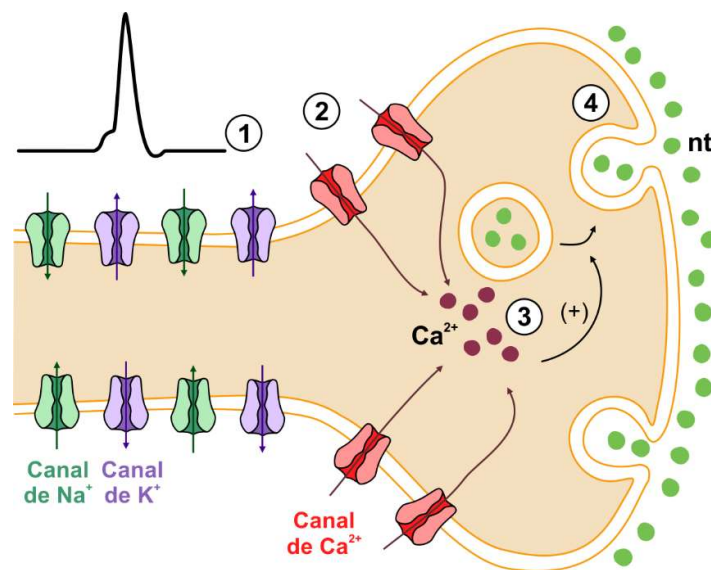


Figura 5.10: Secuencia de eventos que conducen a la liberación de neurotransmisor en la terminal axónica: Potencial de acción  $\rightarrow$  corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$   $\rightarrow$  fusión de vesículas con la membrana presináptica  $\rightarrow$  liberación de neurotransmisor (ver explicación en el texto)

La cantidad de neurotransmisor liberado, y por lo tanto la concentración que alcanza en el espacio intersináptico, depende del grado de despolarización logrado en la terminal axónica, el cual depende a su vez del número de potenciales de acción que alcancen la terminal axónica por unidad de tiempo (frecuencia de potenciales de acción) y de la presencia o no de otras señales que modifiquen el potencial de la membrana en dicha terminal (p. ej. otras sinapsis axón-axón).

### Interacción entre el neurotransmisor y su receptor

Los neurotransmisores difunden a través del espacio sináptico hasta unirse a sus receptores específicos ubicados en la membrana de la célula postsináptica que forma parte de la sinápsis. Como se mencionó en el capítulo 4, cuando los ligandos son hidrofílicos (neurotransmisores peptídicos, aminoácidos o derivados de aminoácidos, aminoras) los receptores deben estar localizados en la membrana citoplasmática de la célula postsináptica, mientras que para los neurotransmisores lipofílicos como el NO los receptores están ubicados en el citoplasma de la célula postsináptica.

La unión de los neurotransmisores con sus receptores genera una respuesta que en general está relacionada con el cambio en la probabilidad de apertura de canales iónicos y el consiguiente cambio en el potencial de membrana en la célula postsináptica (potencial postsináptico).

La respuesta que el neurotransmisor genera en la célula postsináptica dependerá de dos factores importantes: la cantidad de neurotransmisor en el espacio sináptico y el tipo de receptor que tenga dicha célula para ese neurotransmisor. La cantidad de neurotransmisor liberado afectará el número de receptores involucrados en la respuesta y el tiempo durante el cual dichos receptores están activados. El tipo de receptor que la célula tenga para el neurotransmisor determinará el tipo de respuesta de la célula (por ejemplo despolarización, hiperpolarización, cambio en la concentración de  $Ca^{2+}$ ) y la duración de la misma.

### Generación de la respuesta en la célula postsináptica

En la célula postsináptica podemos encontrar dos tipos principales de receptores de neurotransmisores:

- **Receptores tipo canal iónico o receptores ionotrópicos**, que modifican su probabilidad de apertura al unirse al neurotransmisor y generan así un cambio en el potencial de membrana en la célula postsináptica (ejemplos: receptor-canal catiónico no selectivo sensible a acetilcolina, canal de cloruro sensible a GABA, etc.) (Figura 5.11A).

- **Receptores metabotrópicos** (acoplados a proteína G), que luego de varios pasos en cascada pueden desencadenar cambios en la probabilidad de apertura de diferentes canales iónicos y generan así un cambio en el potencial de membrana en la célula postsináptica (Figura 5.11B).

Como se mencionó en el capítulo 4, los receptores canal iónico producen respuestas que se desarrollan más rápidamente, pero también se extinguen más rápidamente cuando la molécula señal desaparece. Por lo contrario, los receptores de tipo metabotrópico producen respuestas que se desarrollan más lentamente, pero permiten una amplificación de la señal y los efectos tardan más tiempo en desaparecer una vez que la molécula señal es eliminada ya que los productos de la cascada de señalización pueden tener una vida media mayor.

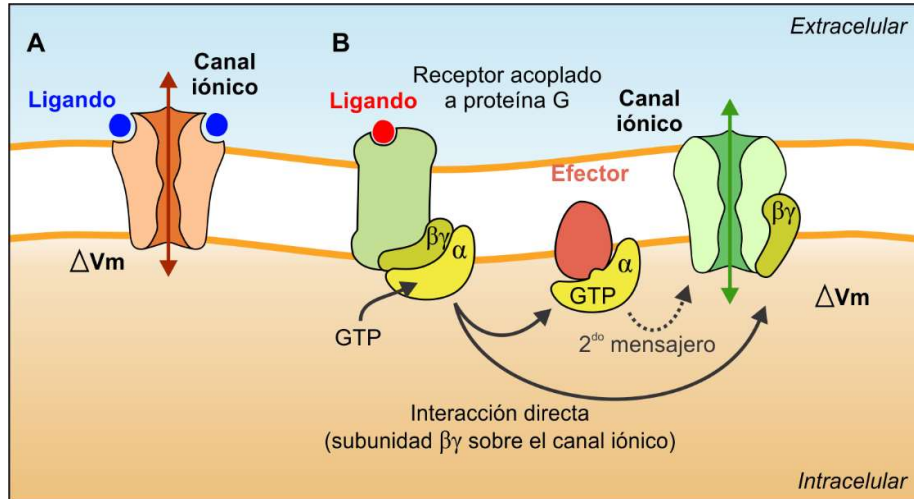


Figura 5.11: (A) Receptores ionotrópicos, donde el ligando actúa directamente sobre una proteína receptor- canal iónico, y (B) receptores metabotrópicos, donde el ligando actúa sobre un receptor acoplado a proteína G, y la proteína G puede modular directamente la actividad de un canal iónico o activar una enzima (efector) que genera un segundo mensajero y éste modula la actividad de un canal iónico.

La activación de los diferentes tipos de receptores producirá variaciones en el potencial de membrana de la célula postsináptica en la zona donde se encuentran dichos receptores (potencial postsináptico), lo que puede ocasionar que esta célula modifique su actividad dependiendo de la magnitud del potencial postsináptico.

Según el tipo de iones que permitan pasar los receptores-canales o los canales que fueron activados directa o indirectamente por el neurotransmisor, el potencial postsináptico generado podrá ser despolarizante (potencial postsináptico excitatorio, PPE) o hiperpolarizante (potencial postsináptico inhibitorio PPI). Por ejemplo, si se produce la apertura de canales de  $\text{Na}^+$ , la entrada de  $\text{Na}^+$  a la célula generará una despolarización de la membrana o PPE, en cambio, si se produce la apertura de canales de  $\text{K}^+$ , la consecuente salida de  $\text{K}^+$  generará una hiperpolarización de la membrana o PPI.

Como se mencionó en el capítulo 3, las variaciones en el potencial de membrana generadas por la interacción del neurotransmisor con sus receptores, ocurren en la región de la membrana donde están localizados dichos receptores. Sin embargo, pueden generarse corrientes electroónicas entre estas regiones y aquellas regiones adyacentes de la membrana celular que están en su valor de  $V_m$  de reposo, de manera tal que las despolarizaciones o hiperpolarizaciones generadas por los neurotransmisores en una región de la célula postsináptica pueden conducirse hasta otras regiones de la misma célula. Este efecto despolarizante o hiperpolarizante se irá atenuando a medida que aumente la distancia con el punto donde se originó inicialmente el cambio de potencial (Figura 5.12).



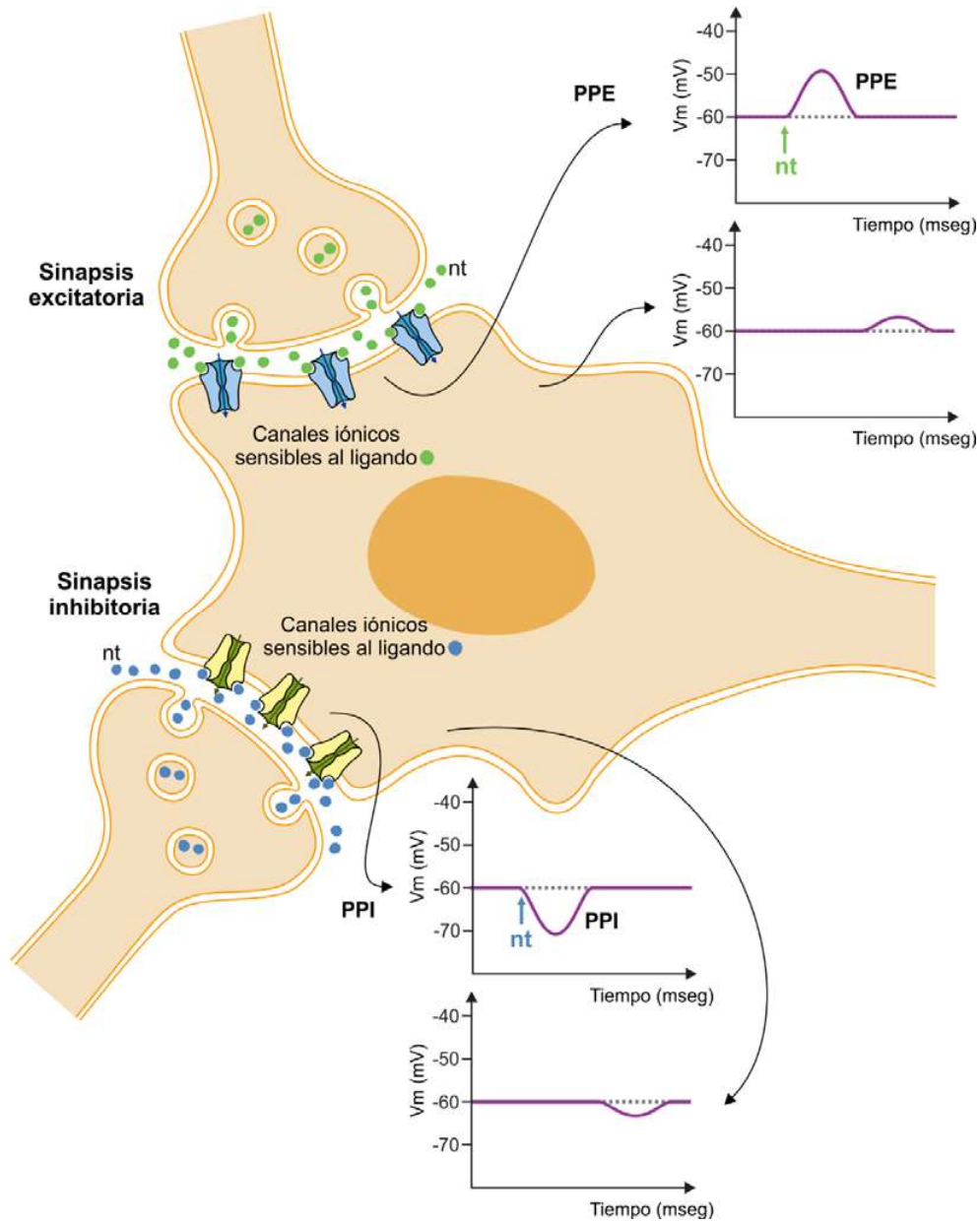


Figura 5.12: Esquema del soma de una neurona con sinapsis con otras neuronas que generan PPE y PPI; las variaciones temporarias del  $V_m$  se atenúan al aumentar la distancia desde el lugar de la sinapsis.

Además, dependiendo del tipo de célula postsináptica que estemos considerando, los cambios en la actividad, debidos a la llegada del neurotransmisor, podrían ser de diferente naturaleza. Por ejemplo, si la célula postsináptica es una neurona, podría modificarse la frecuencia de potenciales de acción que se generan en su cono axónico y así la cantidad de neurotransmisor liberado por ésta; si la célula postsináptica es una célula de una glándula endócrina podría modificarse la cantidad de hormona liberada por ésta; si es una célula de una glándula exócrina podría modificarse la cantidad de enzima liberada por ésta; si es una célula muscular, podría modificarse su grado de contracción.

A continuación, analizaremos en más detalle algunas situaciones particulares de las sinapsis:

### 5.4.1 Sinapsis entre una neurona y el soma o las dendritas de otra neurona

Como se mencionó previamente, en una neurona típica como la representada en la Figura 5.9, los potenciales de acción se generan en el cono axónico cuando la membrana en esta región se despolariza hasta alcanzar el valor de potencial umbral. Una manera de llevar el potencial de membrana del cono axónico hasta el valor umbral, es que en el soma de la neurona (en sus puntos de sinapsis con otras neuronas ya sea en el soma y/o en las dendritas) se generen potenciales postsinápticos despolarizantes de magnitud suficiente como para despolarizar el cono axónico mediante corrientes electrotonicas.

En el Capítulo 3 vimos que los potenciales postsinápticos son potenciales graduados, que tienen una magnitud y una duración que dependen de la cantidad de neurotransmisor presente en el espacio sináptico. Por lo general, la magnitud del cambio del potencial de membrana en un único potencial postsináptico es muy pequeña (menos de 5 mV). Además, la despolarización propagada por corrientes electrotonicas en las dendritas y en el soma de la neurona pierde intensidad a medida que se aleja de los canales activados por el neurotransmisor. Es por esto que los potenciales postsinápticos despolarizantes individuales no son suficientes para llevar el potencial de membrana del cono axónico hasta el valor umbral que permite generar un potencial de acción. Sin embargo, el soma y las dendritas de una neurona pueden recibir numerosas sinapsis de otras neuronas. Una neurona típica del sistema nervioso central tiene una gran cantidad de contactos sinápticos (entre 1000 y 10000 sinapsis), por lo que la actividad de la célula postsináptica se encuentra bajo la influencia de numerosas células presinápticas, cada una liberadora de diferentes neurotransmisores que se unirán a diferentes receptores, generando diferentes potenciales postsinápticos despolarizantes e hiperpolarizantes. Será la integración espacial y temporal de los efectos despolarizantes e hiperpolarizantes de los diferentes potenciales postsinápticos, la que determinará si en la región del cono axónico de la neurona postsináptica el potencial de membrana alcanza el valor umbral para disparar uno o más potenciales de acción.

A la integración, tanto en el tiempo como en el espacio, del conjunto de señales eléctricas generadas por los neurotransmisores de cada una de las células presinápticas, se la conoce como "**suma de potenciales postsinápticos**", y es fundamental para determinar la facilidad con que la neurona podrá generar uno o más potenciales de acción en su cono axónico.

La **suma temporal** de los potenciales postsinápticos resulta de la acumulación de los efectos causados por una única neurona presináptica que libera neurotransmisores dos o más veces en una rápida sucesión de tiempo. Como la duración de un potencial postsináptico puede ser de alrededor de 15 milisegundos, si una neurona realiza dos liberaciones de neurotransmisor en un lapso de tiempo menor, el efecto del segundo estímulo en la neurona postsináptica ocurrirá antes de que haya finalizado el efecto del estímulo anterior, y ambos se sumarán, dando como resultado un cambio en el potencial de membrana mayor que el que se hubiera logrado con cada uno de los estímulos por separado (Figura 5.13).

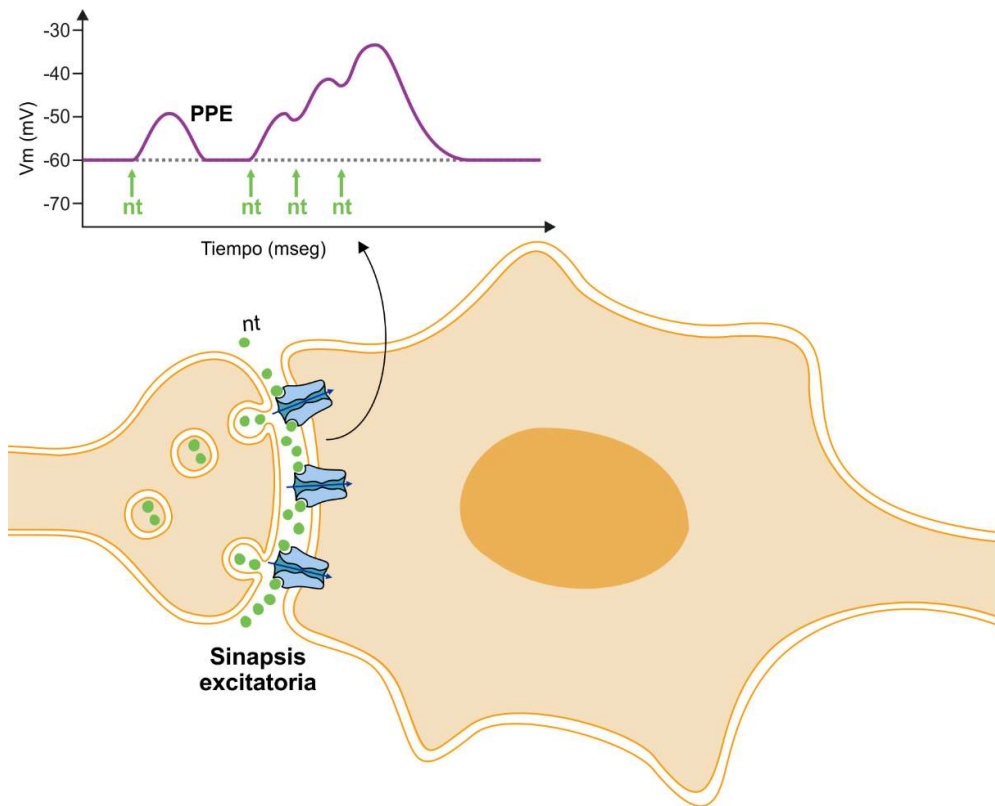


Figura 5.13: Suma temporal de potenciales postsinápticos: las despolarizaciones producidas por un neurotransmisor con efecto excitatorio pueden sumarse si se produce una nueva llegada de neurotransmisor excitatorio antes de que el  $V_m$  regrese al valor de reposo.

La **suma espacial** de los potenciales postsinápticos resulta de la acumulación de los efectos causados por distintas neuronas presinápticas que, al mismo tiempo, liberan neurotransmisores que actúan sobre diferentes receptores. El cambio de potencial de membrana generado por la llegada de un neurotransmisor a su receptor (es decir, el potencial postsináptico) puede propagarse mediante corrientes electrotónicas (con atenuación) hacia sitios adyacentes de la membrana. Lo mismo ocurrirá con cada potencial postsináptico debido a cada uno de los diferentes neurotransmisores que llegan a la célula en un momento dado. Entonces, en cualquier sector de la membrana del soma de la neurona, los efectos de las diferentes corrientes despolarizantes e hiperpolarizantes se integrarán, dando como resultado cambios en el potencial de la membrana que serán la resultante de dicha integración en el tiempo y en el espacio (Figura 5.14).

Los potenciales postsinápticos despolarizantes en las dendritas o en el soma de la neurona contribuirán a llevar al potencial de la membrana en el cono axónico hacia valores más despolarizados que en el reposo, y por lo tanto más cercanos al potencial umbral, haciendo más probable que la neurona postsináptica dispare uno o más potenciales de acción. En consecuencia, a los potenciales postsinápticos despolarizantes se los denomina potenciales postsinápticos excitatorios (PPEs), y a las neuronas presinápticas que secretan neurotransmisores que generan estos PPEs se las consi-

dera neuronas excitatorias. Por lo contrario, los potenciales postsinápticos hiperpolarizantes en las dendritas o en el soma de la neurona contribuirán a llevar al potencial de la membrana en el cono axónico hacia valores más hiperpolarizados que en el reposo, y por lo tanto más lejanos al potencial umbral, haciendo menos probable que la neurona postsináptica dispare un potencial de acción. En consecuencia, a los potenciales postsinápticos hiperpolarizantes se los denomina potenciales postsinápticos inhibitorios (PPIs), y a las neuronas presinápticas que secretan neurotransmisores que generan estos PPIs se las considera neuronas inhibitorias.

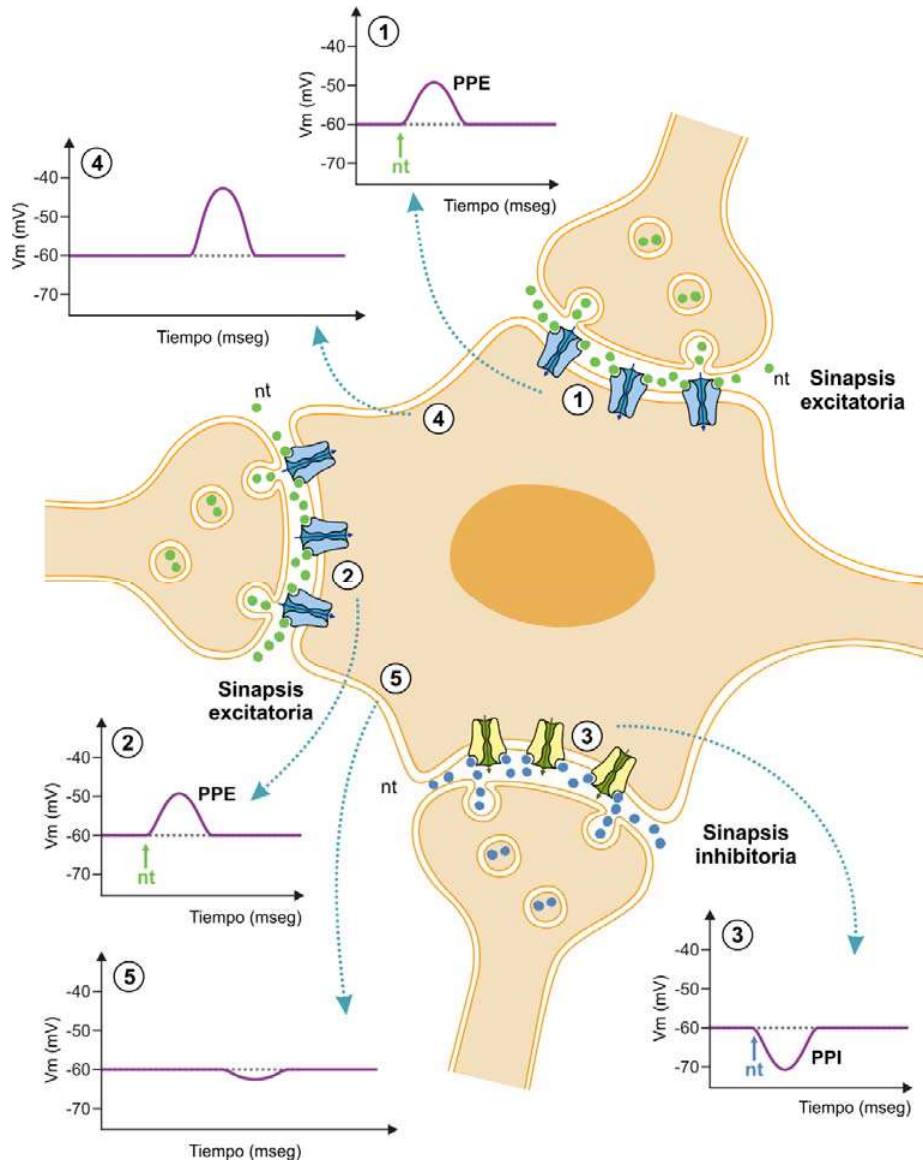


Figura 5.14: Suma espacial de los potenciales postsinápticos: la llegada de neurotransmisor excitatorio a las regiones (1) y (2) genera despolarizaciones que se propagan y se suman generando una mayor despolarización de la membrana en la región (4); la llegada de neurotransmisor excitatorio a la región (2) y neurotransmisor inhibitorio a la región (3) generan cambios de signo opuesto en el  $V_m$  que se propagan y se suman en la región (5) anulándose parcialmente.

Es importante destacar que los neurotransmisores no son *per se* excitatorios o inhibitorios, sino que el hecho de que una sinapsis sea excitatoria o inhibitoria está dado por el tipo de receptores que dichos neurotransmisores activan y el tipo de canal iónico que cambia su probabilidad de apertura en consecuencia.

Como se mencionó en el capítulo 3, los potenciales de acción son “a todo o nada”. Si el potencial de membrana en el cono axónico no llega al potencial umbral, no se generará un potencial de acción (Figura 5.15A). En cambio, siempre que el potencial de membrana del cono axónico de la neurona llegue al potencial umbral, se generarán uno o más potenciales de acción con la misma magnitud y la misma duración (Figura 5.15B). El potencial de acción se propagará por el axón y llegará hasta la terminal axónica, donde generará una despolarización que permitirá la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y la consiguiente liberación del neurotransmisor.

La codificación que correlaciona la magnitud de las señales recibidas por la neurona postsináptica con la cantidad de neurotransmisor que ésta libera está dada a nivel de la frecuencia de potenciales de acción que se genera en la neurona postsináptica. Es decir, si bien siempre que se supere el potencial umbral se generarán potenciales de acción iguales, cuanto mayor sea la magnitud con la que se supera el potencial umbral en el cono axónico, más potenciales de acción iguales se generarán por unidad de tiempo. Esto conducirá a mayores despolarizaciones de la terminal axónica, una mayor entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y una liberación de mayor cantidad de neurotransmisor (Figura 5.16).

En resumen, en una **sinapsis excitatoria** la neurona presináptica libera un neurotransmisor que, al unirse a su receptor en la neurona postsináptica, genera un cambio en la probabilidad de apertura de un canal que produce una **despolarización transitoria de la membrana (PPE)**. Este PPE hace que sea más fácil superar el potencial umbral en el cono axónico de la neurona, lo cual a su vez ocasiona que se generen potenciales de acción a mayor frecuencia en la neurona postsináptica. Este **aumento en la frecuencia de potenciales de acción** conduce a un mayor ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$  en la terminal axónica y por consiguiente a la **liberación de una mayor cantidad de neurotransmisor** por parte de la neurona postsináptica. Por otra parte, en una **sinapsis inhibitoria** la neurona presináptica libera un neurotransmisor que, al unirse a su receptor en la neurona postsináptica, genera un cambio en la probabilidad de apertura de un canal que produce una **hiperpolarización transitoria de la membrana (PPI)**. Este PPI hace que sea más difícil superar el potencial umbral en el cono axónico de la neurona, lo cual a su vez ocasiona que se generen potenciales de acción a menor frecuencia (o que no se generen potenciales de acción en absoluto) en la neurona postsináptica. Esta **disminución en la frecuencia de potenciales de acción** conduce a un menor ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$  en la terminal axónica y por consiguiente a la **liberación de una menor (o nula) cantidad de neurotransmisor** por parte de la neurona postsináptica.

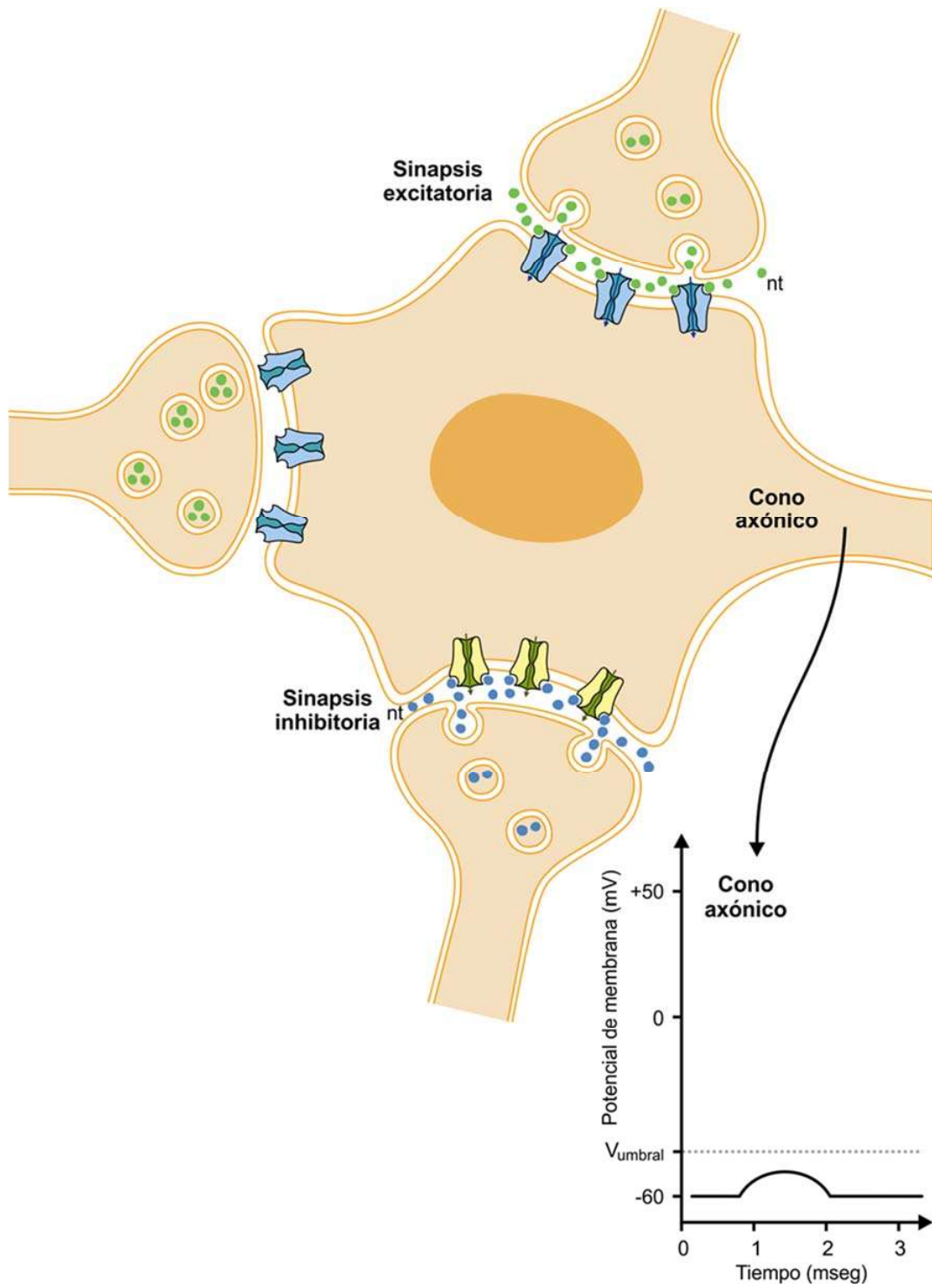


Figura 5.15A: liberación de nt por una neurona excitatoria y otra inhibitoria y combinación de los respectivos efectos despolarizantes e hiperpolarizantes en el cono axónico, haciendo que el  $V_m$  en el cono axónico no alcance el valor del  $V_{umbral}$  y, por lo tanto, no se genere un potencial de acción.

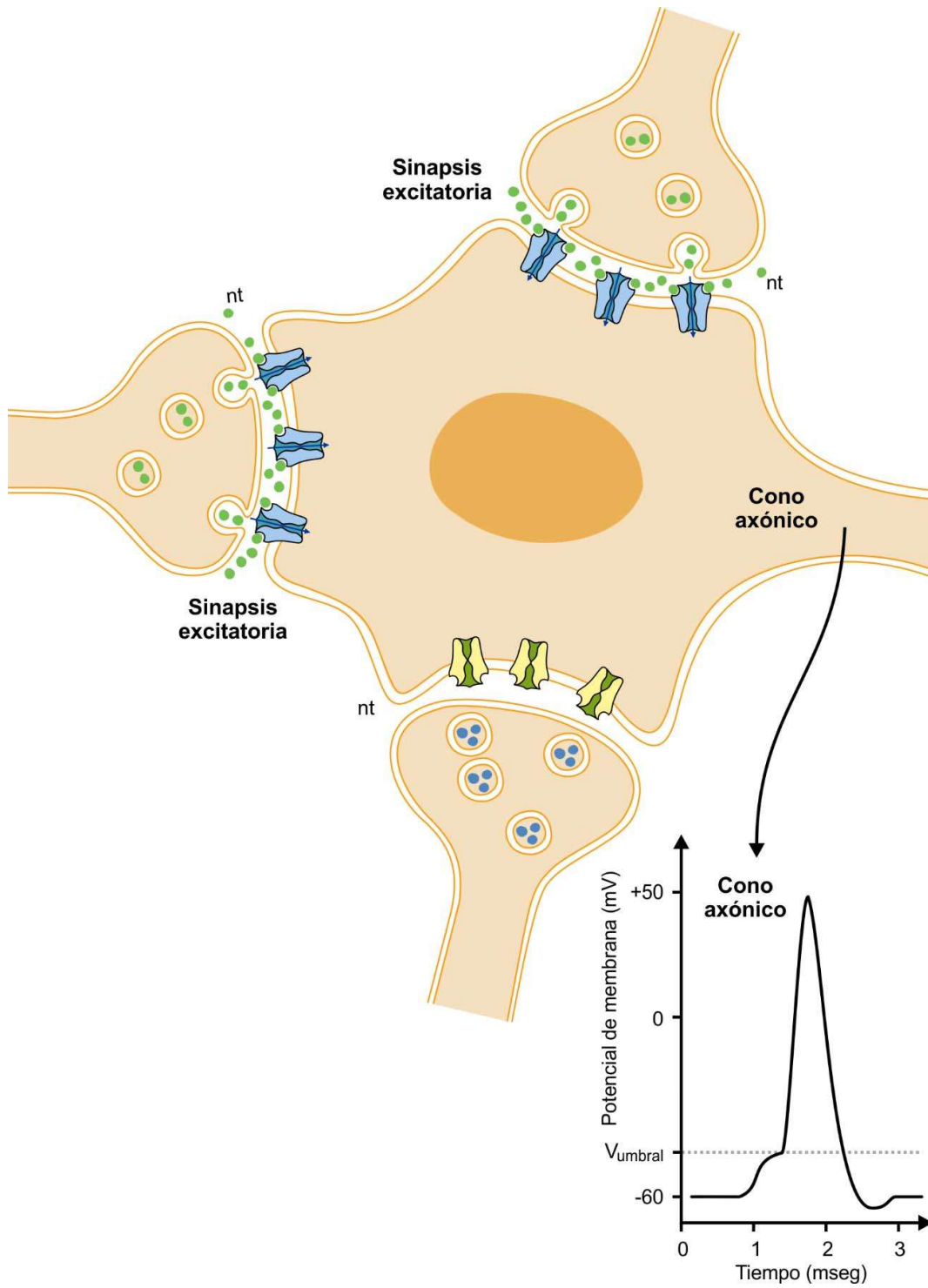


Figura 5.15B: Liberación de nt por dos neuronas excitatorias y combinación de los respectivos efectos despolarizantes en el cono axónico, haciendo que el  $V_m$  en el cono axónico alcance el valor del  $V_{umbral}$  y, por lo tanto, se genere un potencial de acción.

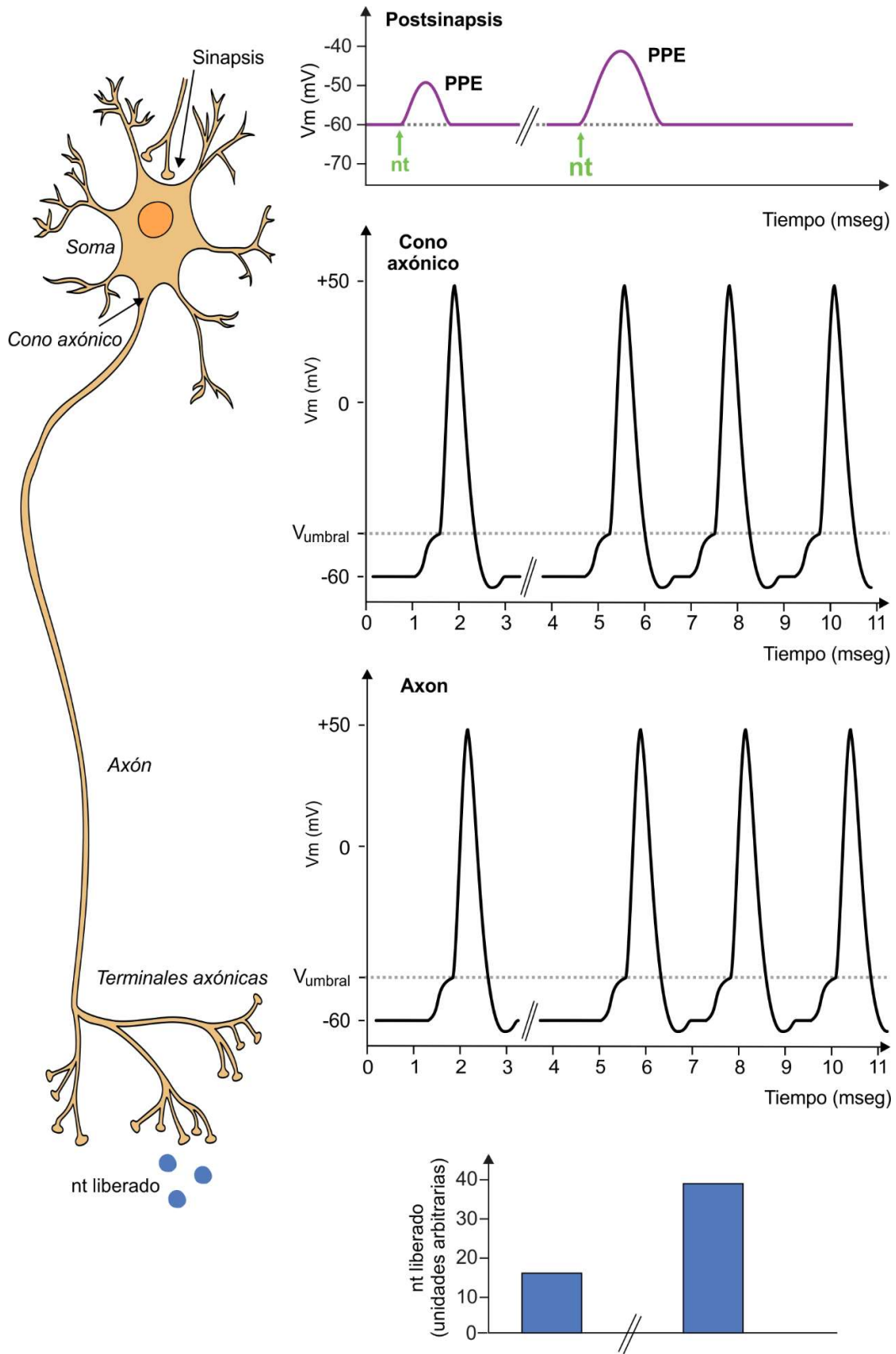


Figura 5.16: Relación entre magnitud de la señal sináptica, magnitud del potencial postsináptico, frecuencia de potenciales de acción y cantidad de neurotransmisor liberado.



### 5.4.2 Sinapsis entre una neurona y la terminal axónica de otra neurona

Además de las sinapsis axón-dendrita y axón-soma que describimos previamente, las neuronas postsinápticas pueden recibir sinapsis químicas a nivel de su terminal axónica (sinápsis axo-axónicas). Estas sinapsis funcionan de manera similar a las descritas en el apartado anterior, con un neurotransmisor que se une a un receptor, cambia la probabilidad de apertura de un canal y se genera una pequeña despolarización o hiperpolarización de la membrana (PPE o PPI). La principal diferencia radica en que esta modificación del potencial de membrana, al ocurrir en su terminal axónica, no tiene efecto sobre la frecuencia de potenciales de acción generados en el cono axónico, sino que afecta directamente la probabilidad de apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltaje de dicha terminal y por ende a la cantidad de neurotransmisor que se libera.

De esta manera, en una sinápsis axo-axónica, una neurona presináptica excitatoria es aquella que libera un neurotransmisor que, al unirse a su receptor en la terminal axónica de la neurona postsináptica, genera una despolarización de la membrana en esta región, aumentando la probabilidad de apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltaje. Esto lleva a un aumento en la corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$ , lo cual a su vez genera un aumento en la concentración citoplasmática de  $\text{Ca}^{2+}$  en la terminal axónica y un aumento en la secreción de neurotransmisor por parte de la neurona postsináptica. Por lo contrario, una neurona presináptica inhibitoria es aquella que libera un neurotransmisor que, al unirse a su receptor en la terminal axónica de la neurona postsináptica, genera una hiperpolarización de la membrana en esta región, disminuyendo la probabilidad de apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltaje. Esto genera una disminución de la corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$ , lo cual genera un descenso en la concentración citoplasmática de  $\text{Ca}^{2+}$  en la terminal axónica y una disminución en la secreción de neurotransmisor por parte de la neurona postsináptica (Figura 5.17).

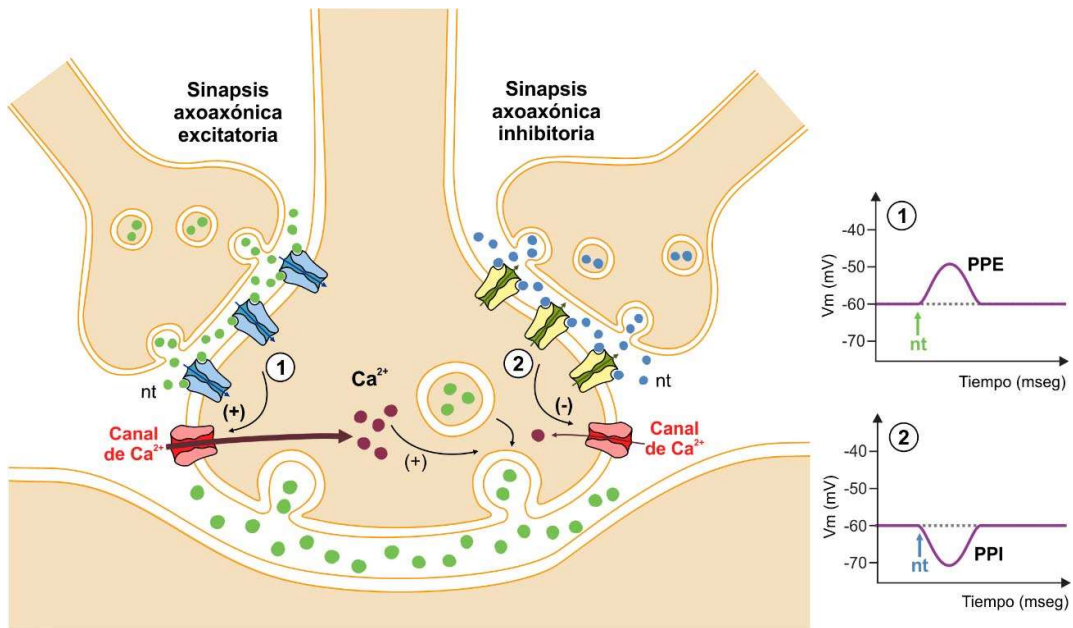


Figura 5.17: Sinapsis axo-axónica: (1) excitatoria, despolariza, entra más calcio, hay mayor exocitosis de neurotransmisor; (2) inhibitoria, hiperpolariza, entra menos calcio, hay menor exocitosis de neurotransmisor.

### 5.4.3 Sinapsis neuromuscular

En los vertebrados, el único estímulo para la contracción del músculo esquelético es la llegada de una señal química desde una neurona. Cada célula de músculo esquelético recibe un único contacto sináptico de una neurona motora (llamada también motoneurona) cuyo soma se encuentra en el sistema nervioso central.

El neurotransmisor secretado por la motoneurona es acetilcolina. La acetilcolina es sintetizada en la terminal axónica de la motoneurona, almacenada en vesículas y liberada al espacio sináptico mediante exocitosis en respuesta al aumento en la concentración de  $Ca^{2+}$  en dicha terminal. El aumento del  $Ca^{2+}$  citoplasmático ocurre, a su vez, en respuesta a la despolarización causada por los potenciales de acción que llegan por el axón de la motoneurona.

La sinapsis entre la motoneurona y la célula de músculo esquelético ocurre en una región de la membrana citoplasmática de la célula muscular llamada placa neuromuscular. En esta región existe una elevada cantidad de receptores para acetilcolina. En el músculo esquelético los receptores de acetilcolina son receptores de tipo canal iónico, llamados **receptor nicotínico de acetilcolina**, porque también son estimulados por la nicotina. Estos receptores canal iónico actúan como canales catiónicos inespecíficos que dejan pasar tanto  $Na^+$  como  $K^+$ , y cuya probabilidad de apertura es casi cero en ausencia de acetilcolina y aumenta significativamente al unirse a la acetilcolina. Aunque en estos canales la conductancia para  $Na^+$  y para  $K^+$  es similar, la fuerza impulsora para la entrada de  $Na^+$  es mucho mayor que la fuerza impulsora para la salida de  $K^+$ , por lo que cuando el canal se abre predomina la corriente despolarizante de  $Na^+$ , lo cual provoca una despolarización transitoria de la membrana en la placa neuromuscular. A

este potencial postsináptico despolarizante (PPE) que ocurre en la sinapsis neuromuscular se lo denomina potencial de placa.

En las regiones adyacentes a la placa neuromuscular, la célula de músculo esquelético tiene canales de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{K}^+$  operados por voltaje, y si la despolarización que ocurre en la placa neuromuscular es suficientemente grande, se generan corrientes electrotonicas despolarizantes desde la placa hacia las regiones adyacentes en reposo llevando el potencial de la membrana al potencial umbral y generando así un potencial de acción en la membrana de la célula muscular. Los potenciales de acción se propagan sin atenuación por toda la membrana de la célula de músculo esquelético, llevando el estímulo despolarizante originado en la sinapsis por la llegada del neurotransmisor, hasta regiones distantes de la célula muscular (Figura 5.18).

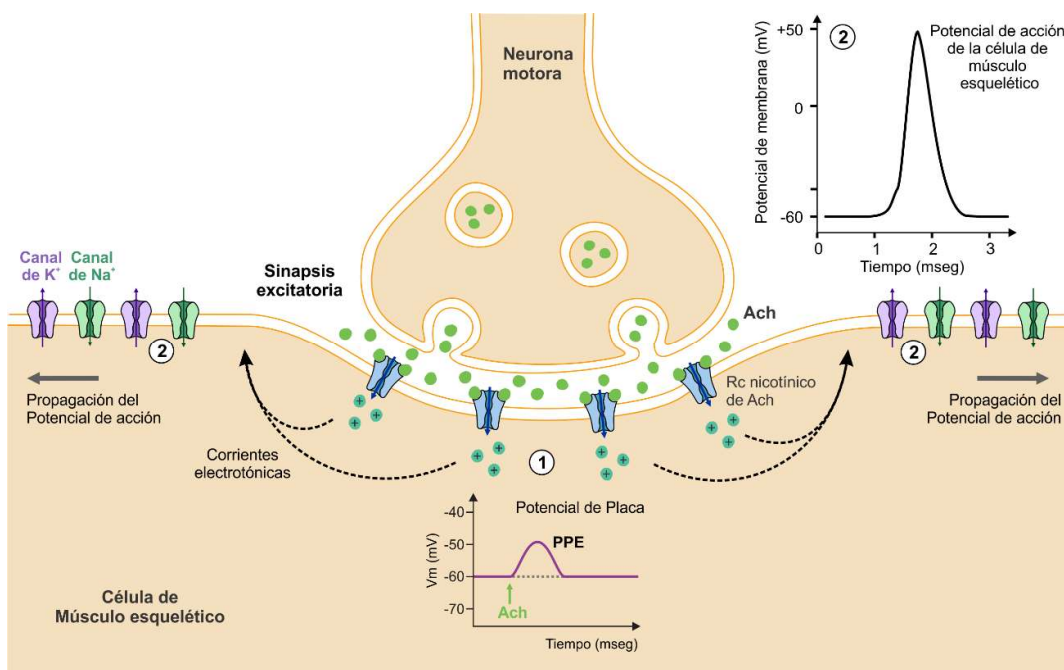


Figura 5.18: Sinapsis neuromuscular

La señal intracelular para la contracción de la célula de músculo esquelético es un aumento de la concentración citoplasmática de  $\text{Ca}^{2+}$ , que proviene principalmente de los depósitos intracelulares en el retículo endoplásmico (RE). La apertura de los canales del RE que permiten la salida de  $\text{Ca}^{2+}$  al citoplasma está acoplada mecánicamente a la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  sensibles al voltaje presentes en la membrana citoplasmática en la región de los túbulos T de la célula muscular.

En algunos músculos esqueléticos de gran tamaño, las células musculares pueden tener varios centímetros de longitud, pero la señal para contraerse es recibida desde la motoneurona en una única región de unos pocos micrómetros cuadrados. Por lo tanto, la generación de potenciales de acción en las inmediaciones de la placa neuromuscular y su propagación sin atenuación

nuación es fundamental para que el estímulo despolarizante que genera la acetilcolina pueda alcanzar los túbulos T, activar los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltaje y así estimular la salida de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el RE que desencadena la contracción muscular.

En el espacio sináptico de la sinapsis neuromuscular hay una gran cantidad de moléculas de la enzima acetilcolinesterasa, que hidroliza la acetilcolina que es liberada por la motoneurona. De este modo, las moléculas de acetilcolina secretadas por la motoneurona que difunden en el espacio sináptico activan los receptores colinérgicos y son degradadas por la acetilcolinesterasa, que elimina rápidamente los neurotransmisores presentes en el espacio sináptico contribuyendo al cese de la señal y a la posterior relajación de la célula muscular.

#### **5.4.4 Sinapsis entre una neurona del sistema nervioso autónomo y una célula efectora**

El sistema nervioso autónomo regula la actividad del músculo cardíaco, el músculo liso, las glándulas exocrinas y algunas células endocrinas. Las neuronas postganglionares del sistema nervioso autónomo hacen sinapsis con diferentes células efectoras y liberan neurotransmisores (acetilcolina o noradrenalina principalmente) que actúan sobre receptores metabotrópicos ubicados en las células postsinápticas. Para cada neurotransmisor, los receptores pueden estar acoplados a proteínas Gs, Gq o Gi, dependiendo de la célula efectora, por lo que un mismo tipo de neurotransmisor puede activar diferentes vías de señalización en células diferentes. A su vez, el efecto que tenga la activación de una vía de señalización intracelular dada en la célula postsináptica dependerá del tipo de procesos celulares que dicha célula pueda llevar a cabo.

Como se mencionó en el capítulo 4, la unión del ligando al receptor metabotrópico puede hacer que la proteína G activada modifique de manera directa la probabilidad de apertura de un canal iónico; que la proteína G activada active a su vez a una enzima de membrana que sintetice un segundo mensajero, y que este segundo mensajero modifique la probabilidad de apertura de un canal o que el segundo mensajero active una enzima quinasa que fosforee un canal y cambie su probabilidad de apertura. Estos eventos de cambio de probabilidad de apertura de canales provocarán a su vez cambios en el potencial de membrana de la célula efectora (potencial postsináptico). Estos cambios en el potencial de membrana podrían generar, además, cambios en la probabilidad de apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  operados por voltaje, con el consiguiente cambio en la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ .

Un aumento en la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  causará diferentes efectos en la actividad de las diferentes células efectoras: aumentará la fuerza de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso, aumentará la exocitosis en las células exócrinas secretoras de enzimas y aumentará la exocitosis de hormonas en las células endócrinas. Un descenso en la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  causará los efectos contrarios.

### 5.4.5 Atenuación de la señal en la sinapsis

El proceso de atenuación de la señal es un evento fundamental para el correcto funcionamiento sináptico. Si un neurotransmisor persistiera en el espacio sináptico produciría una estimulación sostenida sobre la célula postsináptica.

La atenuación de la señal puede llevarse a cabo mediante la inhibición de la liberación del neurotransmisor en la célula presináptica, mediante la eliminación del neurotransmisor del espacio sináptico, mediante la inactivación o sensibilización de los receptores o por endocitosis de los receptores del neurotransmisor en la célula postsináptica (figura 5.19).

En algunas sinapsis, el neurotransmisor liberado posee receptores en la propia membrana de la célula presináptica. La activación de estos receptores por parte del neurotransmisor produce cambios en la terminal sináptica (por ejemplo hiperpolarización o inhibición de los canales de  $Ca^{2+}$ ) que inhiben la exocitosis de más neurotransmisor.

La atenuación de la señal mediante la remoción del neurotransmisor se produce fundamentalmente por tres vías:

- Difusión: las moléculas de neurotransmisor liberadas difunden fuera del espacio sináptico y, una vez que están fuera del alcance del receptor, pierden la capacidad de interacción y de producir su efecto.
- Degradación enzimática: los neurotransmisores pueden ser inactivados por enzimas presentes en el espacio sináptico (p. ej. la enzima acetilcolinesterasa que hidroliza a la acetilcolina en la sinapsis neuromuscular)
- Recaptación celular: los neurotransmisores pueden ser transportados de forma activa (por transportadores específicos) hacia el interior de la neurona de la cual fue liberado o hacia las células de la glía en el sistema nervioso.

En muchos receptores se observa que luego de su activación, los mismos se sensibilizan a la señal y atenuan su respuesta aún en presencia del neurotransmisor. Además, en algunas células postsinápticas la estimulación sostenida del neurotransmisor, activa vías de señalización que conducen a la internalización de los receptores presentes en la membrana, disminuyendo la sensibilidad de la célula postsináptica al neurotransmisor.

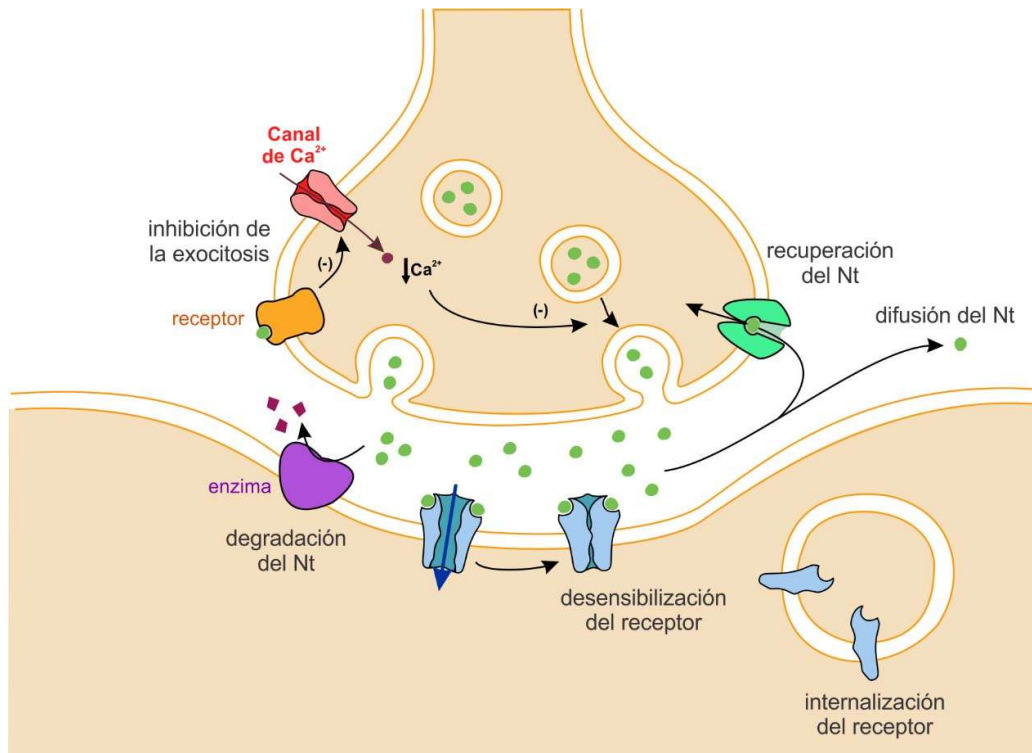


Figura 5.19: Atenuación de la señal en la sinapsis

## 5.5 Comunicación mediante señales químicas secretadas al medio extracelular que actúan sobre células alejadas: señalización endocrina

En la señalización endocrina, una célula secreta una sustancia al medio extracelular y esta sustancia pasa a la circulación sanguínea y luego es distribuida por la sangre a todo el organismo, ejerciendo su acción sobre células distantes. A las sustancias que se utilizan en este tipo de señalización se las denomina "hormonas". Para que la actividad de una célula sea modificada por la acción de una hormona, es necesario que dicha célula tenga receptores para la hormona.

Las hormonas, al igual que los neurotransmisores, pueden ser de diferente naturaleza química (derivados de aminoácidos, péptidos, proteínas, derivados del colesterol). Dependiendo de la naturaleza química de la hormona, tendrá diferentes mecanismos de secreción, diferentes maneras de viajar en la sangre y diferentes ubicaciones celulares de sus receptores (Tabla 1).

Las hormonas que derivan de aminoácidos individuales (p. ej. adrenalina, que deriva de la tirosina), las hormonas peptídicas y las hormonas proteicas, luego de ser sintetizadas se almacenan en vesículas y se secretan mediante exocitosis, en un proceso dependiente del aumento del  $\text{Ca}^{+2}$  intracelular (de manera similar a lo descrito en la sección 5.4 para los neurotransmisores). Estas hormonas viajan en la sangre de forma libre (no asociadas a proteínas) y requie-

ren receptores ubicados en la membrana citoplasmática de la célula, ya que por su elevada hidrofiliidad tienen muy baja permeabilidad en la membrana.

De manera análoga a lo descrito para algunos neurotransmisores, los receptores de las hormonas hidrofílicas son, receptores acoplados a proteína G (Gs, Gi, Gq) o receptores con actividad enzimática propia. Como este tipo de respuestas implica cambios en la activación de cascadas de señalización y aumento de segundos mensajeros, suelen ser respuestas que se establecen en pocos minutos. El tiempo de vida media de estas hormonas es de unos pocos minutos.

Por otra parte, las hormonas que derivan del colesterol (“hormonas esteroideas”) son liposolubles, por lo que no pueden almacenarse en vesículas intracelulares. Su secreción está regulada a nivel de la síntesis, y una vez sintetizadas salen de la célula por difusión simple. Se transportan en la sangre asociadas a proteínas de unión específicas, o a la albúmina. Es por esto que su vida media es mayor que en el caso de las hormonas peptídicas, alrededor de 60-90 minutos. Debido a su capacidad de atravesar libremente la membrana celular, pueden tener receptores intracelulares.

Los receptores intracelulares de hormonas esteroideas tienen dominios de unión al ADN, y estas hormonas ejercen la mayor parte de sus acciones a través de la regulación de la transcripción de diferentes genes que codifican para proteínas celulares. Como la manifestación del efecto de la hormona esteroidea requiere de los procesos de transcripción y traducción de nuevas proteínas, la respuesta a este tipo de hormonas en general se desarrolla de manera más lenta y es más duradera.

HORMONAS PEPTÍDICAS	HORMONAS ESTEROIDEAS
Se sintetizan en RER y complejo de Golgi y se almacenan en vesículas. Secreción regulada a nivel de la exocitosis.	Se sintetizan en REL. Secreción regulada a nivel de la síntesis, ya que no pueden ser almacenadas en vesículas.
Viajan en sangre de manera libre.	Viajan en sangre unidas a proteínas.
Se unen a receptores de membrana citoplasmática.	Se unen a receptores intracelulares.
Activan vías de señalización intracelular con cascadas de segundos mensajeros.	Modifican la transcripción de genes.
En general modifican la actividad de proteínas ya existentes.	En general inducen la síntesis de nuevas proteínas.
Tiempo de acción corto (pocos minutos)	Tiempo de acción largo (90 min)
Tiempo de vida media corto (minutos).	Tiempo de vida media largo (60-90 min).

Tabla 1. Comparación entre las principales características de las hormonas de naturaleza peptídica y esteroidea.