

## TRANSMITEREA SINAPTICĂ

Transmiterea sinaptică este procesul prin care impulsurile nervoase sunt transmise de la un neuron la alt neuron sau la o celulă efectorie, printr-o structură specializată numită sinapsă.

**Sinapsa** (*syn* (*grec.*) = a reuni), termen introdus pentru prima dată de Sherrington este legătura funcțională dintre un neuron și o a doua celulă. În sistemul nervos central, această a doua celulă este tot un neuron. În sistemul nervos periferic cealaltă celulă poate fi un neuron sau o celulă efectorie (musculară sau glandulară). Un neuron poate stabili între 1000 și 10 000 de sinapse, putând fi stimulat la rândul său de un număr egal de alți neuroni.

Din punct de vedere structural există următoarele tipuri de sinapse:

- sinapse receptor-fibră nervoasă.
- sinapse neuro-neuronale: axo-somatice, axo-dendritice, axo-axonale, dendro-dendritice (Fig. 1.43).
- sinapse neuro-efectoare: neuro-glandulare și neuro-musculare.

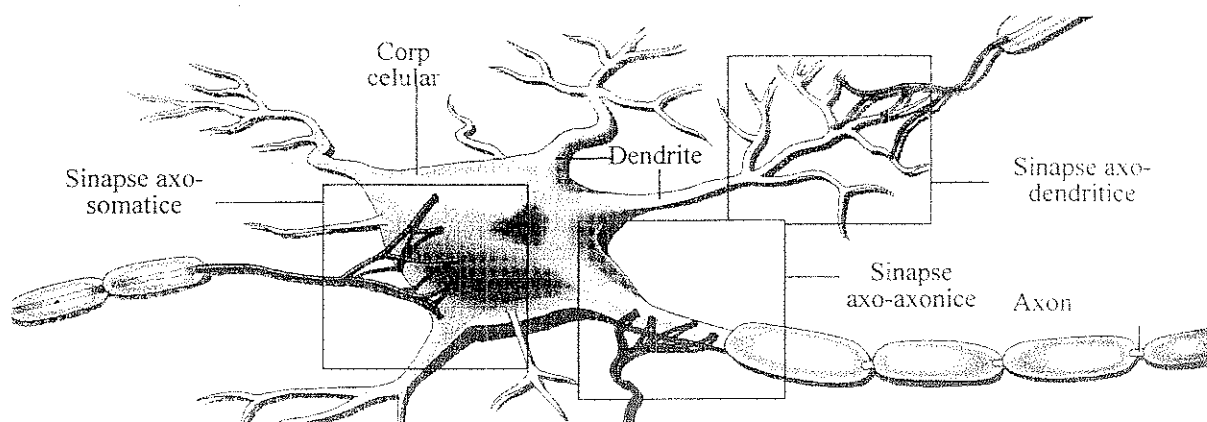


Figura 1.43. Tipuri de sinapse chimice: sinapse axo-dendritice, axo-somatice și axo-axonice (după Marieb, 1997).

La nivelul unei sinapse, potențialul de acțiune propagat este transmis următoarei celule. Neuronul care transmite impulsurile *către* sinapsă se numește **neuron presinaptic**. Neuronul care transmite semnalul electric *de la* sinapsă se numește **neuron postsinaptic**.

Din punct de vedere **funcțional** există două tipuri de sinapse: electrice și chimice.

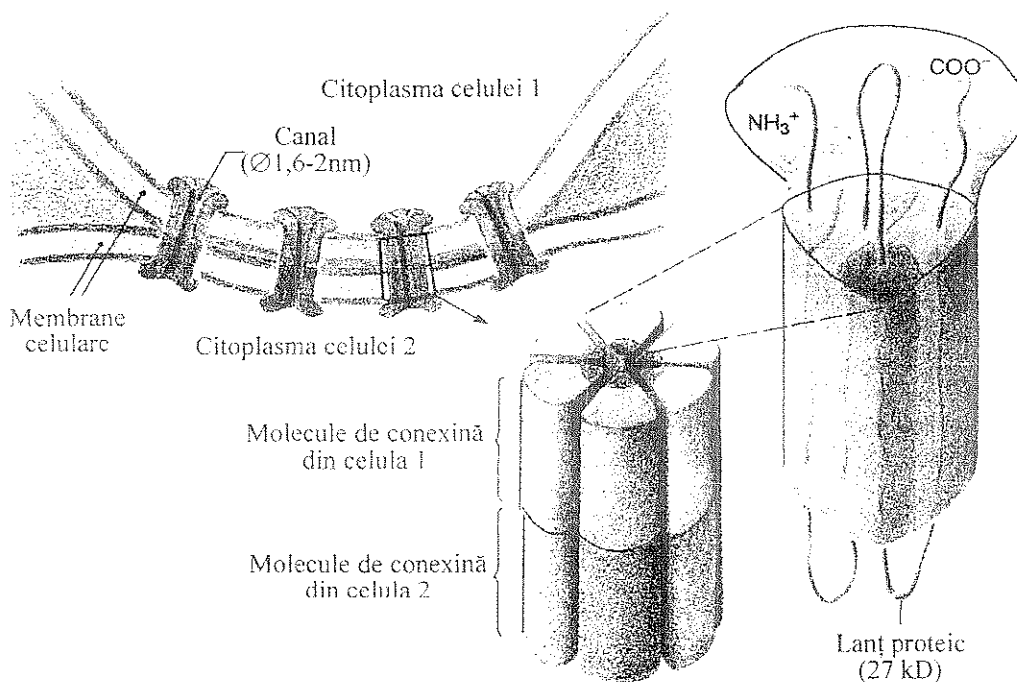
### Sinapsele electrice

Sinapsele electrice dintre celule sunt formate din *joncțiuni comunicante* sau *joncțiuni gap*. Ele permit ionilor să treacă dintr-o celulă în alta (fără a mai tranzita mediul extracelular) la nivelul unor canale ce leagă direct citoplasma celor două celule. Canalele dintre cele două celule au un diametru de 1,6-2 nm, fapt care permite

trecerea nu numai a ionilor, ci și a unor molecule mici, cum ar fi metaboliții și mesagerii secundari. Joncțiunile gap dintre celulele excitabile permit o semnalizare rapidă și coordonarea activității electrice. Nevertebratele le folosesc pentru reflexe rapide. La vertebrate există nu numai între neuroni (sinapse soma-somatice în centrul nervoși unde asigură funcționarea sincronă a tuturor neuronilor din acel centru), dar și între celulele musculare cardiace și în anumiți mușchi netezi. Sinapsele electrice sunt foarte abundente în sistemul nervos embrionar, unde permit transmiterea de semnale de coordonare a dezvoltării neuronale. Pe măsură ce sistemul nervos se maturizează, majoritatea sinapselor electrice sunt înlocuite cu sinapse chimice.

### Structura moleculară a unei joncțiuni gap

Șase molecule de **conexină** se assemblează în membrana fiecărei celule pentru a forma un semi-canal care se unește cu cel din membrana celeilalte celule învecinate (Fig. 1.44). Rezultă astfel un canal ce conectează citoplasmele celor două celule. Fiecare moleculă de conexină prezintă patru domenii transmembranare, extremitățile C-terminală și N-terminală fiind intracitoplasmatice. Segmentele transmembranare sunt  $\alpha$ -helixuri care nu sunt perfect drepte în raport cu porul, ci sunt ușor înclinate deplasarea lor închizând sau deschizând porul asemănător diafragmei de la un aparat foto. Joncțiunile gap nu se pot deschide sau închide rapid. Cinetica lor este reglată de concentrațiile intracelulare de  $\text{Ca}^{2+}$  și  $\text{H}^+$ .



**Figura 1.44. Structura unei joncțiuni gap.** Șase molecule de conexină dintr-o celulă se assemblează și formează un semi-canal care se unește cu unul similar din membrana celulei învecinate. Rezultă un canal cu un diametru de 1.6-2 nm care face legătura între citoplasmele celor două celule (după Despopoulos, Silbernagel, 1991).

## Sinapsele chimice

Cea mai mare parte a comunicațiilor dintre neuroni se realizează la nivelul unor sinapse chimice. În acest caz, terminația nervoasă presinaptică eliberează în spațiul sinaptic **neurotransmițători**, **neuromediatori** sau **mediatori chimici**. Aceștia se leagă de receptorii prezenți în membrana neuronului postsinaptic și provoacă o schimbare de permeabilitate (prin închiderea sau deschiderea unor canale), ceea ce produce o schimbare de potențial membranar.

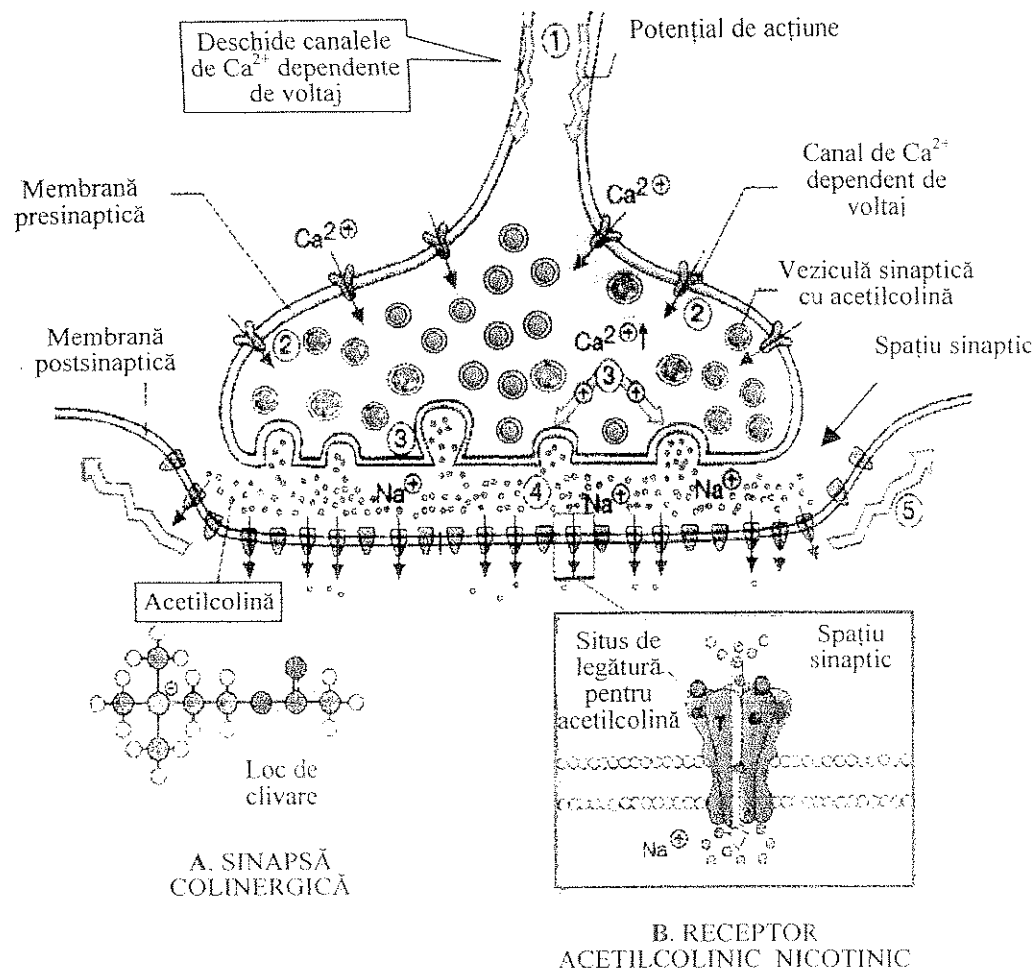
O sinapsă chimică tipică este formată din două părți: (1) *componenta presinaptică* reprezentată de butonul terminal al neuronului presinaptic ce conține numeroase vezicule sinaptice pline cu neurotransmițători și (2) *componenta postsinaptică* reprezentată de o zonă de membrană specializată dintr-un neuron sau altă celulă efectorie, la nivelul căreia se găsesc receptori pentru neurotransmițători, uneori de mai multe tipuri. Deși foarte apropiate, membranele pre- și postsinaptice nu sunt niciodată în contact. Ele sunt separate de un **spațiu sinaptic** de aproximativ 30-50 nm.

Cel mai studiat model de sinapsă chimică este *placa motorie terminală* sau *joncțiunea neuromusculară* (Fig. 1.45.A). Acesta este numele sinapsei care se stabilește între o fibră nervoasă motorie și o fibră musculară striată. Este o sinapsă *colinergică* ce are drept mediator chimic *acetilcolina* (Ach).

Evenimentele transmiterii mediate chimic la nivelul unei astfel de sinapse sunt:

1. Un potențial de acțiune ajunge la nivelul butonului terminal. La acest nivel el determină deschiderea nu numai a canalelor de  $\text{Na}^+$ , ci și a unor canale de  $\text{Ca}^{2+}$  dependente de voltaj.
2. Se produce un influx de  $\text{Ca}^{2+}$  din mediul extracelular și o creștere a concentrației sale în butonul terminal. Ionii de  $\text{Ca}^{2+}$  declanșează un proces excitotoc în care multe vezicule sinaptice fuzionează cu membrana presinaptică și își eliberează conținutul (acetilcolina) în spațiul sinaptic.  $\text{Ca}^{2+}$  este apoi îndepărtat rapid, fie prin captare în mitocondrii, fie prin eliminare cu ajutorul unor pompe de  $\text{Ca}^{2+}$ .
3. Moleculele de acetilcolină difuzează prin spațiul sinaptic și se leagă reversibil de receptorii localizați în membrana postsinaptică.
4. Receptorii postsinaptici de Ach sunt canale ionice activate de ligand, permeabile pentru  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ . Legarea Ach determină deschiderea canalului și producerea unui influx de  $\text{Na}^+$  în fibra musculară (componenta postsinaptică). Influxul de  $\text{Na}^+$  produce un potențial postsinaptic care, dacă este suficient de amplu, respectiv dacă va atinge nivelul la care sunt deschise canalele de  $\text{Na}^+$  dependente de voltaj, va declanșa un potențial de acțiune.

În organismul uman există două tipuri de receptori pentru acetilcolină: *nicotinici* și *muscarinici*. Ei sunt denumiți astfel după agoniștii care îi activează în plus față de Ach. Receptorii nicotinici există în neuronii din sistemul nervos central și fibra musculară striată, iar cei muscarinici în miocard.



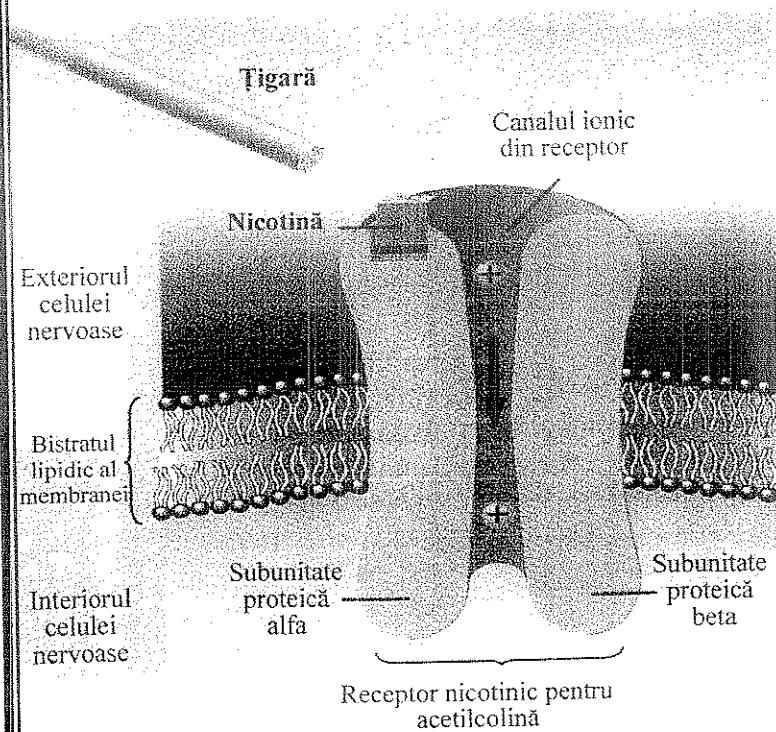
**Figura 1.45. Modul de funcționare a unei sinapse chimice.** A. Transmiterea sinaptică implică mai multe etape: 1) sosirea unui potențial de acțiune la nivelul butonului terminal; 2) deschiderea canalelor de  $Ca^{2+}$  dependente de voltaj cu creșterea concentrației de  $Ca^{2+}$  în butonul terminal; 3) migrarea veziculelor sinaptice și fuzionarea lor cu membrana presinaptică; 4) eliberarea acetilcolinei în spațiul sinaptic și legarea de receptorii specifici din membrana postsinaptică; B. Receptorii pentru acetilcolină din fibrele musculare striate sunt de tip nicotinic. Ei sunt formați din 5 subunități:  $2\alpha$ ;  $1\beta$ ;  $2\gamma$ . Legarea a două molecule de acetilcolină induce o modificare de conformație care permite trecerea  $Na^{+}$  și  $K^{+}$  (într-o măsură mai mică).

Receptorii nicotinicici pentru Ach sunt proteine transmembranare formate din 5 subunități:  $2\alpha$ : $\beta$ : $\gamma$ : $\delta$  (Fig. 1.45,B). Ei acționează ca niște canale activate de ligand (Ach) fiind permeabile pentru  $Na^{+}$  și  $K^{+}$ . Legarea a două molecule de Ach de subunitățile  $\alpha$  duce la o modificare conformațională a proteinei și apariția unui por hidrofili. Prin el trec ionii de  $Na^{+}$  (și  $K^{+}$ , dar mai puțin). Influxul de  $Na^{+}$  reduce diferența de potențial transmembranar, generând un potențial postsinaptic. Dacă acesta este suficient de puternic, se va declanșa un PA.

### Dependența de nicotină

Nicotina conținută în tutunul din țigări creează dependență. Ea se leagă de receptorii nicotiniци pentru acetilcolină existenți în anumiți neuroni din sistemul nervos central pentru care se comportă ca agonist. Legarea nicotinei determină o modificare de conformație la nivelul receptorului, ceea ce permite intrarea  $\text{Na}^+$  în neuron (Fig. 1.46). Dacă neuronul este depolarizat, se eliberează dopamină la nivelul butonilor terminali. Dopamina acționează asupra altor neuroni și este responsabilă de starea de plăcere asociată cu fumatul. Dependența este rezultatul dorinței de repetare a acestei stări plăcute, dar și de evitare a simptomelor asociate cu sindromul de sevraj (ce apare la încetarea consumării unui drog): pierdere în greutate, insomnie, dificultăți de concentrare, anxietate, depresie.

Odată cu creșterea numărului de țigări fumate, crește și numărul de receptori nicotiniци din neuroni. Aceasta se întâmplă deoarece prin legarea nicotinei este împiedicată îndepărtarea din membrană a receptorilor nicotiniци prin endocitoză. Prin urmare, receptorii sunt produși în cantitate mai mare decât sunt îndepărtati. După o perioadă de expunere susținută la nicotină, mulți dintre receptori nu mai funcționează corect și nu mai permit fluxurile ionice cu generarea de potențial de acțiune. De aceea probabil, cu trecerea timpului, e nevoie de mai multe țigări pentru a obține aceeași stare plăcută.



**Figura 1.46.** Efectul nicotinei. Dependența de tutun e datorată legării nicotinei de receptorii de pe suprafața celulei nervoase care în mod normal leagă neurotransmițătorul acetilcolină. Nu numai că nicotina modifică receptorul astfel încât ionii pozitivi intră în celulă determinând eliberarea dopaminei, dar prezența repetată a substanței, la un mare fumător, stimulează acumularea în exces a receptorilor – deși ei devin în curând nefuncționali (după Shier, Butler, Lewis, 1999).

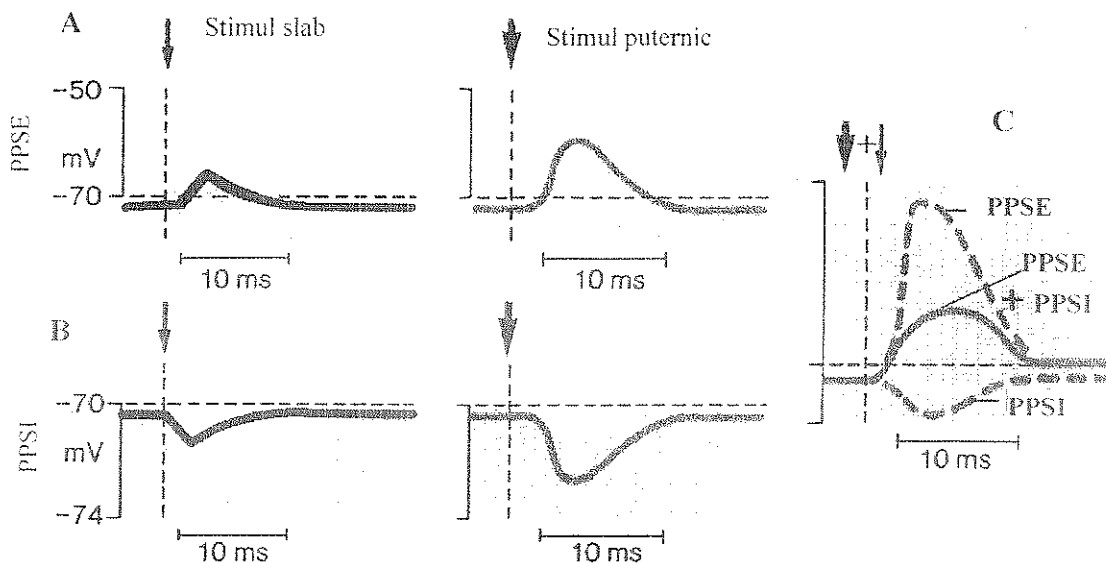
Transmiterea sinaptică încetează în momentul în care moleculele de neurotransmițător sunt decuplate de receptorii lor. Acest lucru se poate face prin: (1) degradarea neurotransmițătorului de către enzime asociate cu membrana postsinaptică sau existente în spațiul sinaptic (ex: acetilcolina); (2) recaptarea neurotransmițătorului în butonul terminal unde este depozitat sau degradat de către enzime (ex: noradrenalina) și (3) difuzia mediatorului chimic în afara spațiului sinaptic.

În mod normal, la nivelul fiecărei sinapse se produce o *întârziere sinaptică* de 0,3 – 5,0 ms determinată de timpul necesar eliberării, difuziei și legării mediatorilor chimici. Această întârziere sinaptică explică de ce transmiterea de-a lungul unei căi nervoase care implică numai doi sau trei neuroni se produce rapid, în timp ce în căile nervoase multisinaptice, transmiterea se face mai lent.

În funcție de tipul de mediator pe care îl folosesc, sinapsele chimice pot fi excitatorii sau inhibitorii.

### Sinapse excitatorii

**Acetilcolina, substanța P și glutamatul** sunt neuromediatori excitatori. Ei provoacă în membrana postsinaptică o depolarizare locală numită **potențial postsinaptic excitator (PPSE)** (Fig.1.47,A).



**Figura 1.47. Potențiale sinaptice.** A. Neuromediatorii excitatori determină potențiale postsinaptice excitatorii (PPSE) cu efect depolarizant; B. Neuromediatorii inhibitorii determină potențiale postsinaptice inhibitorii (PPSI) cu efect hiperpolarizant; C. În funcție de rezultatul însumării tuturor PPSE și PPSI, se generează sau nu un potențial de acțiune (după Despopoulos, Silbernagel, 1991).

De regulă, un singur PPSE nu este suficient pentru a genera un PA. Totuși, datorită acestei depolarizări locale, diferența de potențial transmembranar se reduce și deci crește excitabilitatea. Viitorul stimul, dacă va acționa la un interval suficient de scurt ca această depolarizare locală să nu dispară, își va însuma depolarizarea sa cu cea precedentă. În felul acesta, o succesiune de PPSE determinată de stimuli cu o anumită frecvență, permit datorită capacității de sumare o depolarizare accentuată a membranei, până la atingerea pragului de excitabilitate. În acest moment, se deschid canalele de  $\text{Na}^+$  dependente de voltaj și se produce faza ascendentă a unui PA.

### Sinapse inhibitorii

**Glicina** și **acidul  $\gamma$ -amino butiric (GABA)** sunt neuromediatori inhibitori. Ei nu depolarizează membrana postsinaptică, ci o hiperpolarizează. Hiperpolarizarea locală pe care o determină se numește **potențial postsinaptic inhibitor (PPSI)**. De regulă, hiperpolarizarea presupune un influx crescut de  $\text{Cl}^-$  în celulă, sau un eflux de  $\text{K}^+$  ceea ce face ca interiorul celulei să fie mai negativ (Fig. 1.47,B).

PPSE și PPSI se pot produce în același timp și pe aceeași celulă, efectele lor însumându-se algebric la nivelul conului axonal. Suma tuturor PPSE și PPSI determină dacă un PA este sau nu, transmis postsinaptic (Fig. 1.47,C).

Proprietățile potențialelor sinaptice sunt:

1. nu se supun legii "tot sau nimic". Amplitudinea lor este direct proporțională cu intensitatea stimulului.
2. se propagă pe distanță mică și cu descreștere.
3. nu prezintă perioadă de refractaritate.
4. permit sumația.

### Inhibiția sinaptică

Transmiterea sinaptică chimică poate fi influențată prin procese de inhibiție presinaptică sau inhibiție postsinaptică.

#### Inhibiția presinaptică

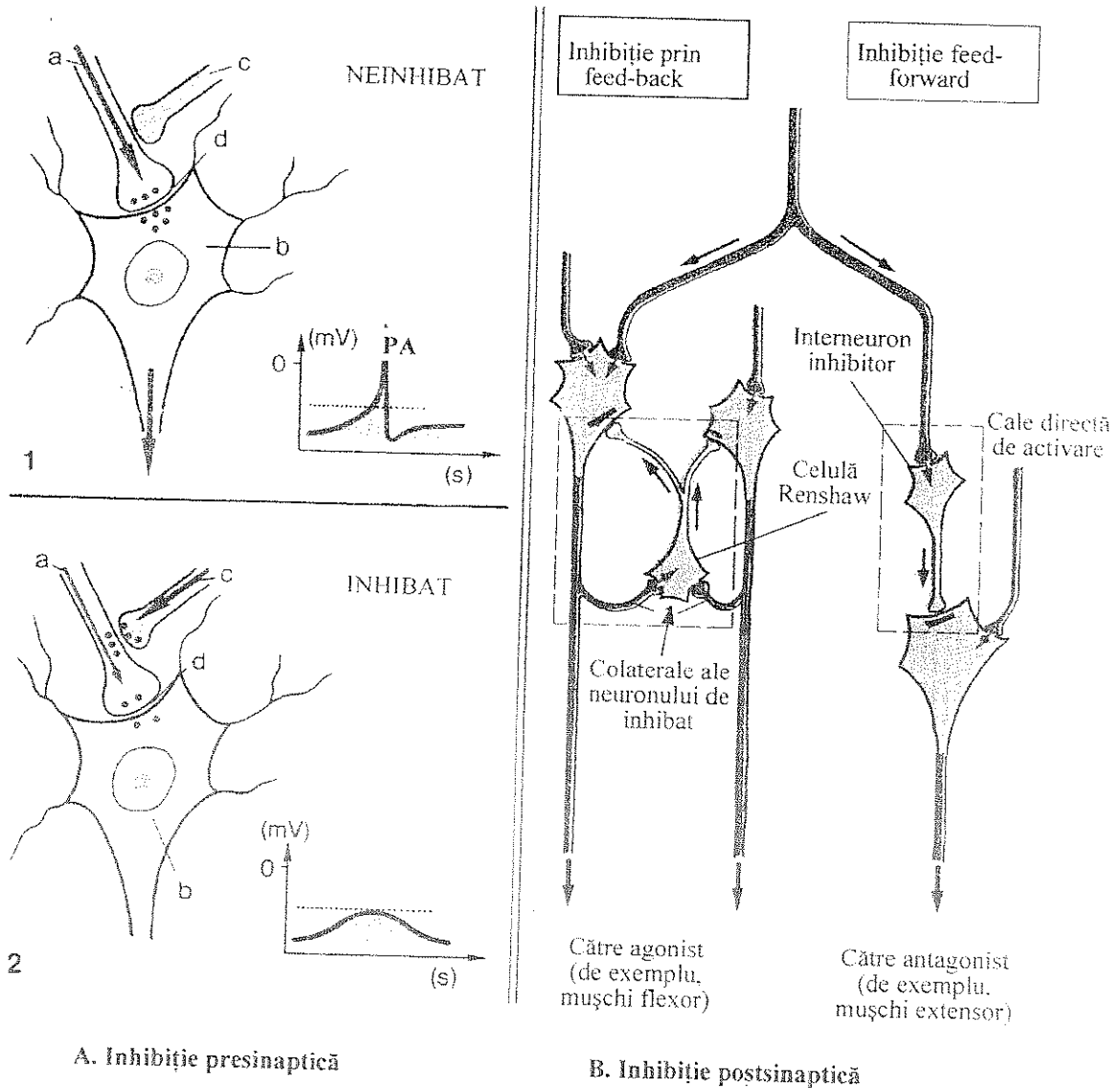
În configurația prezentată în figura 1.48,A, când neuronul c nu este activat, un PA propagat prin neuronul a determină eliberarea unui mediator excitator la nivelul sinapsei cu neuronul b, rezultând un PA care se propagă în neuronul b.

Când neuronul c este activat, la nivelul sinapsei stabilită între el și neuronul a se eliberează un neuromediator inhibitor. Acesta reduce cantitatea de  $\text{Ca}^{2+}$  care intră în butonul terminal, scăzând în acest fel cantitatea de mediator excitator care este eliberat între a și b. În consecință, pragul de excitabilitate nu mai este atins și nu mai apare un PA în neuronul b. Mecanismul de acțiune al mediatorului inhibitor ar putea fi următorul:

- crește permeabilitatea pentru  $\text{K}^+$  sau  $\text{Cl}^-$  a membranei neuronului a, ceea ce determină hiperpolarizare și scăderea numărului de PA în momentul

când acestea traversează zona de membrană din dreptul neuronului c. Dacă la nivelul butonului terminal ajung mai puține PA, scade cantitatea de  $Ca^{2+}$  care intră și consecutiv cantitatea de mediator care se eliberează.

- se inactivează sau se blochează canalele de  $Ca^{2+}$  dependente de voltaj din butonul terminal, nu mai intră  $Ca^{2+}$  și deci se eliberează mai puțin mediator.



**Figura 1.48. Tipuri de inhibiție sinaptică.** A. În inhibiția presinaptică, eliberarea de mediator excitator este redusă de o sinapsă inhibitorie situată pe neuronul presinaptic; B. În inhibiția postsinaptică, eliberarea de mediator excitator este redusă prin colaterale recurente ale celulelor Renshaw sau prin intermediul unor interneuroni inhibitori (după Despopoulos, Silbernagel, 1991).



### Inhibiția postsinaptică

Acest tip de inhibiție implică participarea unor *interneuroni* inhibitori. Există două tipuri de inhibiție postsinaptică (Fig. 1.48,B):

1. **inhibiție recurentă** via celulele Renshaw (exemplu de feedback negativ), când un interneuron inhibitor sau o celulă Renshaw este activată prin colaterale ale axonului neuronului de inhibat. Celulele Renshaw provoacă apoi o hiperpolarizare la nivelul neuronului sursă, cu reducerea numărului de PA propagate (ex. funcționarea mușchilor agoniști, flexori).
2. **inhibiție directă** (feedforward) când un interneuron inhibitor este activat direct pe o cale paralelă de stimulare. El provoacă o hiperpolarizare la nivelul unui neuron care inervează un mușchi antagonic, cu reducerea numărului de PA propagate (ex: funcționarea mușchilor antagoniști, extensori).

### Integrarea sinaptică

Procesul de prelucrare a semnalelor de către sistemul nervos se numește *integrare nervoasă*. În acest context, a integra înseamnă "a combina într-un întreg". La nivelul unui singur neuron, integrarea înseamnă generarea unui răspuns în urma primirii diferitelor input-uri sinaptice, în așa fel încât să se producă sau nu impulsuri propagate. Cea mai mare parte a cunoștințelor despre procesele de integrare au fost dobândite prin studiul motoneuronilor din coarnele anterioare ale măduvei spinării. Exemple de procese de integrare sinaptică sunt fenomenele de **sumație și potențare sinaptică**.

#### Procese de sumație

Sumația este de două tipuri: temporală și spațială.

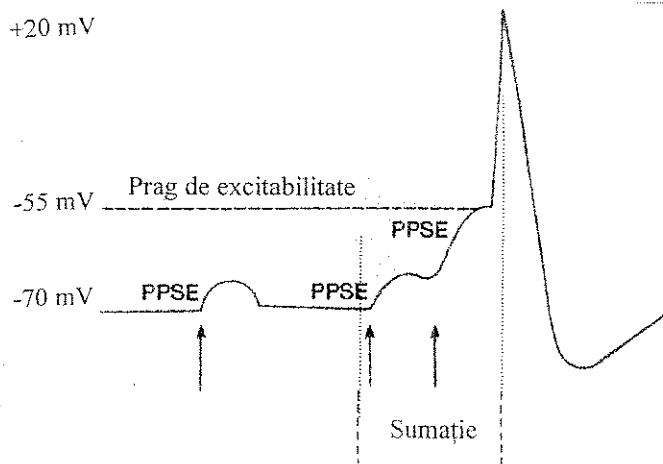
##### *Sumația temporală*

Aplicarea repetitivă a stimulilor subliminari duce la generarea unui PA prin însumarea efectelor de depolarizare locală, nepropagată, ale acestora (Fig. 1.49).

##### *Sumația spațială*

Se produce atunci când neuronul postsinaptic este stimulat în același timp de un număr mare de terminații provenind de la același neuron sau (de cele mai multe ori) de la neuroni diferiți. Ca urmare, se inițiază simultan mai multe PPSE, care se pot însuma și pot crește depolarizarea până la pragul de excitabilitate, determinând declanșarea unui potențial de acțiune (Fig. 1.50).

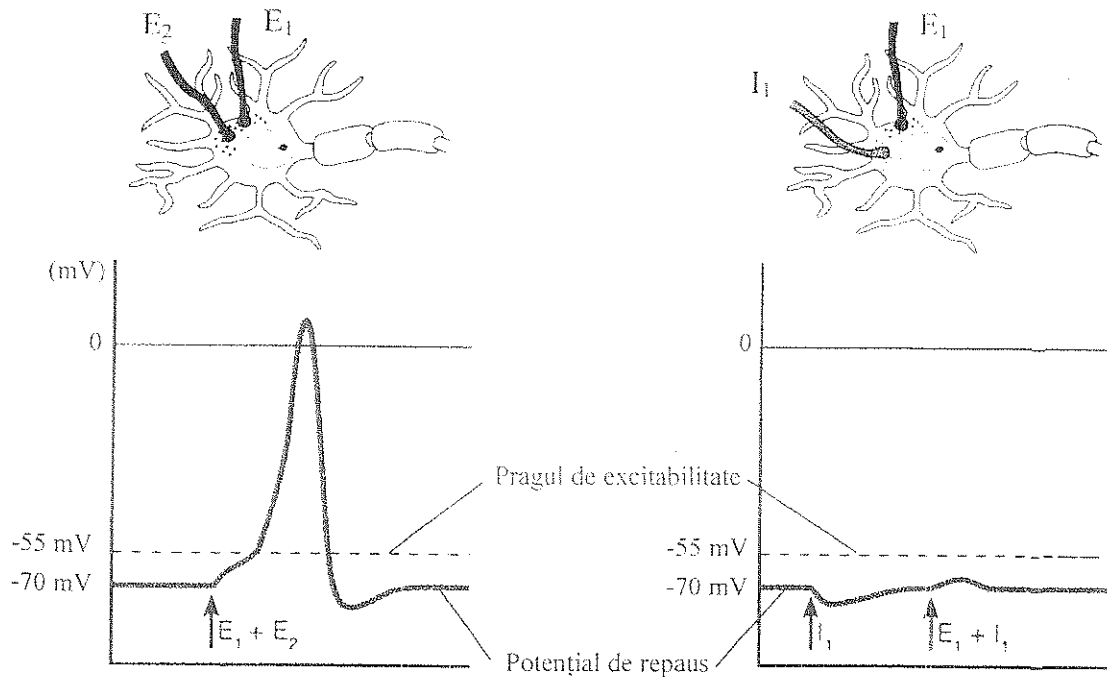
Fenomenele de sumație se produc nu numai în cazul PPSE, ci și în cazul PPSI. În acest din urmă caz, neuronul postsinaptic este inhibat într-o măsură mai mare.



**Figura 1.49. Sumația temporală.**

La aplicarea repetată a unor stimuli sub pragul de excitabilitate, efectele lor se însumează. Dacă se atinge pragul de excitabilitate se generează un potențial de acțiune (după Van De Graaff, Fox, 1995).

Majoritatea neuronilor primesc atât influențe inhibitorii, cât și influențe excitatorii de la mii de alți neuroni. Toate PPSE și PPSI care iau naștere pe neuronul postsinaptic sunt însumate algebric la nivelul conului axonal. Dacă efectele stimulatorii ale PPSE domină în așa fel încât potențialul de membrană să fie depolarizat până la pragul de excitabilitate, atunci se vor genera PA. Dacă, dimpotrivă, procesul de însumare generează numai depolarizări subprag sau hiperpolarizări, neuronul nu va genera un potențial de acțiune (Fig. 1.51).



**Figura 1.50. Sumația spațială**  
(după Marieb, 1997).

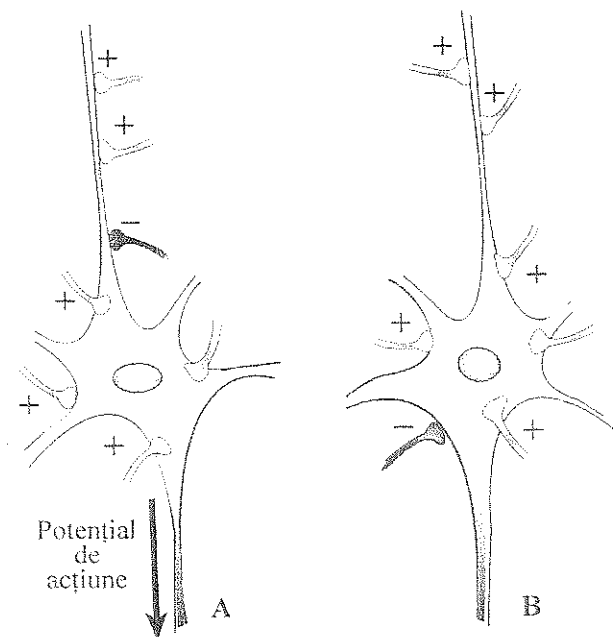
**Figura 1.51. Sumația spațială de PPSE și PPSI**

(după Marieb, 1997).

Neuronii parțial depolarizați sunt **facilitați**, adică sunt excitați mai ușor de către stimulii ulteriori. Prin urmare, conul axonal, care este zona la nivelul căreia PPS sunt transformate în potențiale de acțiune, funcționează ca un sistem de integrare iar potențialul de membrană de la nivelul său reflectă suma potențialelor postsinaptice însumate. Deoarece atât PPSE cât și PPSI sunt potențiale gradate care diminuează în intensitate pe măsură ce se propagă de la locul unde au fost generate (se propagă cu descreștere), cele mai eficiente sinapse sunt cele situate mai aproape de conul axonal. Sinapsele de pe dendritele distale au o influență mai mică asupra generării de PA la nivelul conului axonal decât au cele de la nivelul corpului celular (Fig. 1.52).

### Potențarea sinaptică

Folosirea repetată sau continuă a unei sinapse crește considerabil capacitatea neuronului presinaptic de a excita neuronul postsinaptic, el putând produce potențiale postsinaptice mult mai mari decât dacă s-ar acționa o singură dată. Acest fenomen se numește **potențare sinaptică**. Terminațiile presinaptice din sinapsele unde se manifestă un asemenea fenomen, conțin cantități mai mari de  $Ca^{2+}$  care declanșează eliberarea unor cantități mai mari de neuromediator, ceea ce determină PPSE mai ample. Neuromediatorii activează receptori specifici din membrana postsinaptică care permit un influx de  $Ca^{2+}$  în neuronii postsinaptici.  $Ca^{2+}$  care a intrat în neuronul postsinaptic determină activarea unor kinaze care inițiază o serie de schimbări ce susțin un răspuns mai eficient la stimulii următori.



**Figura 1.52. Efectul localizării sinapselor asupra generării de PA.** Sinapsele situate mai departe de conul axonal au o influență mai mică asupra generării de potențiale de acțiune la nivelul conului axonal.

**A.** Sinapsa inhibitorie (marcată cu -), situată mai departe nu are efect. Efectul însumat al tuturor sinapselor este unul excitator cu generarea de potențiale de acțiune;

**B.** Sinapsele inhibitorii situate imediat lângă conul axonal împiedică generarea de potențiale de acțiune.

Când această creștere a capacității de răspuns se produce în timpul unei stimulări repetate (tetanice), procesul se numește *potențare tetanică*. Atunci când se produce

*după* ce stimularea a încetat, se numește *potențare post-tetanică*. Procesele de potențare sinaptică pot fi considerate procese de învățare care cresc eficiența neurotransmiterii de-a lungul unei anumite căi. Ele au un rol deosebit în mecanismele învățării și memoriei.

### Aspecte clinice: Miastenia gravis

Într-o boală autoimună, sistemul imunitar atacă diferite părți ale corpului. În *miastenia gravis*, partea atacată este sistemul nervos, în special receptorii pentru acetilcolină de la nivelul joncțiunilor neuromusculare. Pacienții suferinzi de miastenia gravis au numai o treime din numărul normal de receptori pentru acetilcolină la nivelul acestor joncțiuni. La nivelul întregului organism, acest lucru produce slăbiciune și oboseală musculară rapidă.

Miastenia gravis afectează mii de persoane, în special femei la 20-30 ani, dar și bărbați la 60-70 de ani. Simptomele depind de locul atacului. La 85% din pacienți, boala determină oboseală musculară. Multe persoane dezvoltă un zâmbet caracteristic, o voce nazală și au dificultăți în a mesteca sau înghiți din cauza afectării mușchilor faciali și ai gâtului. Aproximativ 15% din pacienți manifestă simptome musculare numai la nivelul mușchilor din jurul ochilor. Gravitatea maximă este atinsă atunci când sunt afectați mușchii respiratorii, fiind necesară aparatură pentru respirația asistată. Miastenia gravis nu afectează reflexele și senzațiile.

Până în 1958, o treime din pacienții cu miastenia gravis mureau și numai o treime își mențineau sau îmbunătățeau starea. Astăzi, majoritatea persoanelor suferinde de miastenia gravis pot trăi o viață aproape normală datorită unei combinații din următoarele tratamente: (1) compuși care inhibă aceticolinesteraza, ceea ce face ca aceticolina să fie mai mult timp disponibilă; (2) îndepărtarea timusului care e responsabil de multe din răspunsurile autoimune; (3) medicamente imunosupresoare; (4) anticorpi administrați intravenos care se leagă și inactivează pe cei care produc efectele negative; (5) transfuzia de plasmă care îndepărtează rapid anticorpul din circulație. Toate aceste tratamente ajută pacienții în perioadele de criză.

## FIZIOLOGIA UNOR GRUPE MICI DE NEURONI

Până acum ne-am ocupat de fiziologia unui neuron sau cel mult a unei perechi de neuroni. Funcțiile complexe ale sistemului nervos sunt realizate datorită *conectării neuronilor în rețele* cu diferite grade de complexitate. Un exemplu de rețea neuronală este prezentată în figura 1.53.