

3.4. Transmiterea sinaptică

3.4.1. Sinapsa

Sinapse sunt zonele de contact dintre neuroni sau dintre neuroni și efectori (mușchi sau glande) la nivelul cărora sunt diferențieri morfo-funcționale, care determină excitația sau inhibiția în elementul postsinaptic, când neuronul presinaptic este activat (Hăulică 2000).

3.4.1.1. Structura sinapsei chimice

O sinapsă este alcătuită din (a) *regiunea presinaptică*, (b) *spațiul sinaptic* (fanta sinaptică sau fisura sinaptică) și (c) *regiunea postsinaptică*.

Regiunea presinaptică este reprezentată de terminația butonată a axonului ce stabilește contactul sinaptic și are ca trăsătură caracteristică prezența în citoplasmă a veziculelor sinaptice (mici saci în care se găsesc mediatorii chimici). Fanta sinaptică este un spațiu de aproximativ 200 Å care se găsește între membrana presinaptică și membrana postsinaptică. La nivelul său s-au pus în evidență filamente cu orientare transversală ce asigură adezivitatea regiunii sinaptice și reprezintă un sistem de ghidaje pentru molecule de mediator care îl traversează. Regiunea postsinaptică este reprezentată de o parte mică (diferențiată) din membrana elementului postsinaptic (neuron, fibră musculară), caracterizată prin prezența receptorilor specifici pentru neurotransmițători (aceștia se găsesc doar în zona limitată a membranei postsinaptice și nu pe suprafața întregii membrane a elementului postsinaptic) (Gherghel, 2000).

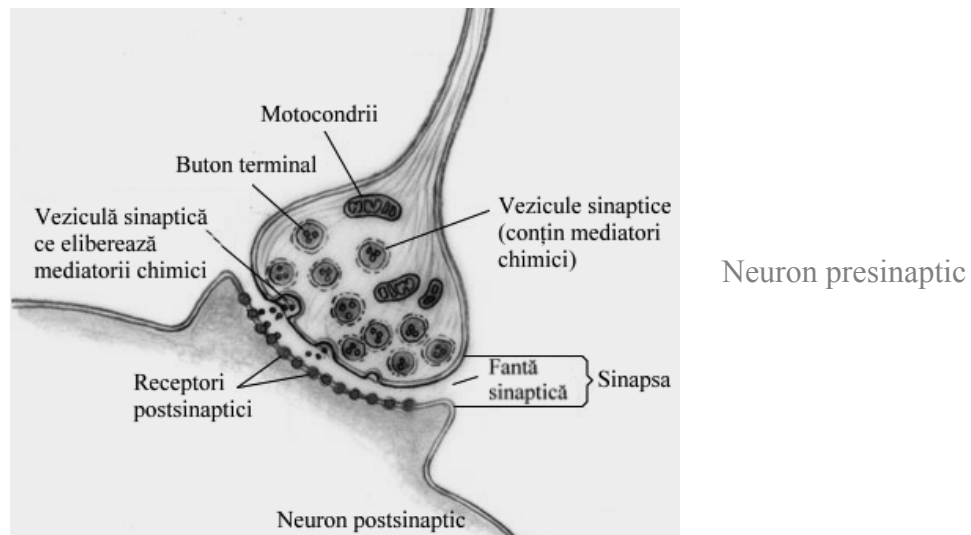


Figura 3.8. Transmiterea sinaptică (adaptat după imaginea găsită la <http://www.tmd.ac.jp>)

3.4.1.2. Mecanismul transmiterii sinaptice

Transmiterea sinaptică se face prin intermediul unor substanțe chimice numite neurotransmițători (neuromediatorii sau mediatorii chimici). Astfel, transmiterea sinaptică începe cu procesul biochimic de sinteză a substanței mediatoare, cu toate particularitățile sale specifice. După ce a fost sintetizat mediatorul este stocat creându-se rezervele presinaptice de substanță necesare pentru momentul în care va fi necesară eliberarea sa.

Eliberarea neurotransmițătorului este procesul prin care substanța chimică mediatoare ajunge în spațiul sinaptic. Mecanismul eliberării mediatorilor chimici se realizează în următoarele etape:

- a) În repaus, veziculele sinaptice stau la distanță de membrana presinaptică datorită respingerii electrostatice – atât membrana presinaptică cât și cea a veziculelor este încărcată negativ pe fața dinspre citoplasmă; în plus, veziculele sinaptice sunt legate de o proteină filamentoasă (sinapsina), care nu le permite să se miște;
- b) În momentul în care ajunge un potențial de acțiune la nivelul butonului terminal, membrana acestuia devine pentru scurt timp electropozitivă pe fața internă (citoplasmatică) și electronegativă pe cea externă (se generează una dintre forțele care ajută la atașarea veziculelor sinaptice de membrana presinaptică);
- c) Potențialul de acțiune determină și deschiderea canalelor de calciu voltaj-dependente, care la rândul său activează proteinkinaza C. Această enzimă va cataliza reacția de fosforilare a două proteine situate pe fețele citoplasmatică, sinapsina de pe fața membranei veziculei sinaptice iar cea de a doua (proteina F) se află pe fața membranei presinaptice. În urma fosforilării, cele două proteine se atrag cu o forță mai mare decât cea electrostatică (care acționează în același sens) și astfel vezicula se atașează de membrana presinaptică;
- d) După reorganizarea fosfolipidelor din cele două membrane are loc deschiderea veziculei sinaptice spre fantă și eliberarea prin exocitoză a conținutului ei în spațiul sinaptic. După golirea conținutului vezicular membrana acesteia este încorporată în structura membranei presinaptice, din care ulterior se formează noi vezicule care încarcă cu mediator.

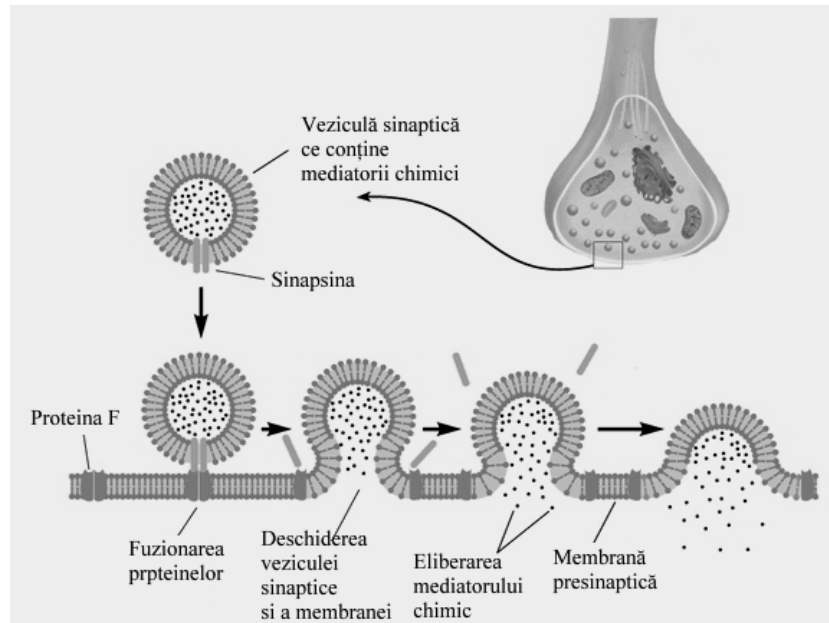


Figura 3.9. Eliberarea mediatorului chimic (adaptat după Carlson, 1991)

Moleculele de neurotransmițător eliberate în fanta sinaptică traversează spațiul sinaptic fiind ghidate spre membrana postsinaptică de filamente din spațiul sinaptic cu dispoziție transversală.

Ajuns la nivelul membranei postsinaptice, mediatorul își exercită acțiunea prin cuplarea cu receptori specifici (se formează complexul mediator-receptor). În urma formării complexului mediator-receptor se modifică permeabilitatea membranei postsinaptice la ioni datorită deschiderii unor canale ionice.

Receptorii sunt reprezentați de capetele externe a unor proteine canal care proemină pe suprafața externă a membranei postsinaptice sau de molecule proteice atașate acestora. Fiecare mediator chimic și receptor au o compoziție chimică și o structură moleculară spațială specifică astfel încât pe un anumit receptor se poate fixa numai un anumit neurotransmițător (Gherghel, 2000).

După o perioadă de timp (câteva milisecunde) are loc un proces de inactivare a mediatorului urmărindu-se stoparea acțiunii mediatorului eliberat, în vederea reluării ciclului la stimulul următor. Complexul mediator chimic-receptor este repede desfăcut și mediatorul este inactivat prin intervenția unei enzime specifice situată în membrana postsinaptică în imediata apropiere a receptorului.

Doar o parte din moleculele de neurotransmițător se cuplează în mod specific cu receptori de pe membrana postsinaptică, mediatorul chimic nelegat de receptori este îndepărtat

din spațiul sinaptic pe mai multe căi. O parte este recaptat cu ajutorul proteinelor transportoare prin membrana presinaptică și reutilizat. O altă parte este captată prin membrana postsinaptică și inactivată în neuronul postsinaptic. O cantitate de neurotransmițător difuzează în spațiul extracelular unde este inactivat de enzime din lichidul interstițial. Ceea ce rămâne din această cantitate este captat și inactivat de diferite celule.

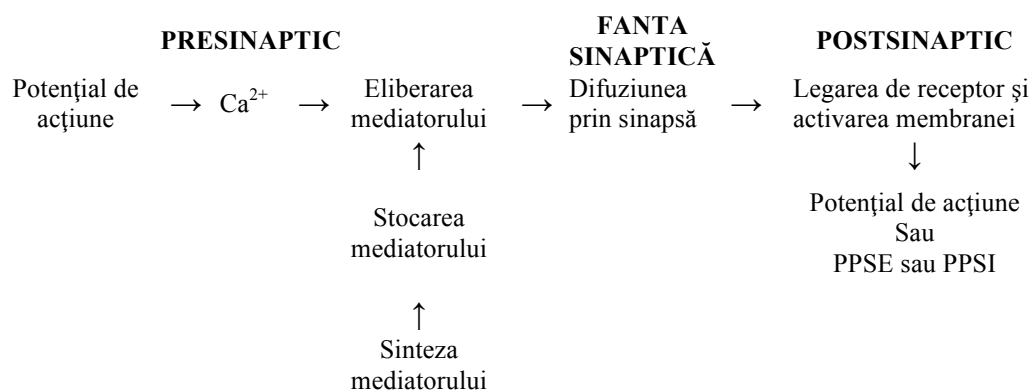


Figura 3.10. Transmiterea sinaptică (după Hăulică, 2000)

3.4.1.3. Modalitățile răspunsului neuronal postsinaptic

În situația în care în urma formării complexului mediator-receptor crește permeabilitatea membranei postsinaptice pentru ionii de natriu, adică se deschid canalele ionice de Na^+ ligant-dependente și astfel scade *electronegativitatea* membranei neuronale (datorită influxului de natriu) are loc un **potențial postsinaptic excitator (PPSE)**.

Dacă în urma formării complexului mediator-receptor crește permeabilitatea membranei postsinaptice pentru potasiu și clor în timp ce permeabilitatea pentru natriu rămâne neschimbată și astfel crește *electronegativitatea* membranei (datorită efluxului de potasiu sau influxului de clor) are loc un **potențialului postsinaptic inhibitor (PPSI)**.

În mod normal, asupra unui neuron converg mai multe mesaje provenite de la un număr mare de sinapse. Astfel un neurotransmițător poate determina un răspuns de tip PPSE într-o anumită zonă receptoare și în același timp un alt neurotransmițător poate determina un răspuns de tip PPSI într-o altă zonă receptoare a aceluiași neuron. Răspunsul final al neuronului în cauză va fi suma PPSE-urilor și a PPSI-urilor.

În cazul în care numărul PPSE-urilor depășește numărul PPSI-urilor, și suma PPSE-urilor depășește pragul critic de declanșare a potențialului de acțiune (-55mv), atunci se va declanșa un potențial de acțiune. În cazul în care numărul PPSE-urilor depășește numărul PPSI-urilor, însă suma PPSE-urilor nu depășește pragul critic de declanșare a potențialului de acțiune, atunci nu se va declanșa un potențialului de acțiune (celula rămânând totuși într-o stare

de excitabilitate mai crescută pentru puțin timp). În final, în cazul în care numărul PPSI-urilor depășește numărul PPSE-urilor, nu se va declanșa un potențialului de acțiune (celula rămânând într-o stare de excitabilitate mai scăzută pentru puțin timp).

3.4.2. Mediatorii chimici (neurotransmițătorii)

Mediatorii chimici sunt molecule cu dimensiune mică, care sunt eliberate de un neuron presinaptic în fanta sinaptică și care determină o schimbare a potențialului membranei neuronului postsinaptic. Această schimbare poate fi: o *depolarizare* sau *hiperpolarizare* directă sau activarea mesagerilor secundari care în cele din urmă va duce la schimbarea ratei de descărcare a neuronului.

Întreaga gamă de neurotransmițători se pot împărți în două mari grupe:

1. **Mediatori cu moleculă de dimensiune mică și acțiune rapidă** – aceștia sunt implicați în majoritatea răspunsurilor prompte ale sistemului nervos (ex. transmiterea semnalelor senzoriale spre centrul nervoși și a semnalelor motorii înapoi în mușchi). În această categorie sunt incluse: (1) acetilcolina; (2) catecolaminele (noradrenalina, adrenalina, dopamina); (3) serotonina; (4) histamina; (5) acidul-gamma-aminobutiric;
2. **Neuropeptide cu dimensiune moleculară mare și cu acțiune lentă** – aceștia determină acțiuni prelungite (de tipul modificării pe termen lung a numărului receptorilor, închiderii de durată a canalelor ionice, sau a schimbării pe termen lung a numărului sinapselor) fiind denumiți **neuromodulatori**.

Neurotransmițătorii acționează asupra receptorilor postsinaptici. Aceștia sunt proteine transmembranare care au un sit extracelular pe care se fixează neurotransmițătorul. În urma acestei fixări (fuzionări) apar o serie de modificări ale configurației receptorului (vezi transmiterea sinaptică).

În cazul în care receptorul este fixat pe o proteină cu un canal ionic (ionofor) fuziunea determină o deschidere a canalului (ionoforului). Acest tip de receptor este numit un **receptor cu poartă direct**. Dacă însă receptorul este atașat de cascade de mesageri secundari intracelulari, fuziunea mediatorului cu receptorul declanșează o serie de procese metabolice (care în cele din urmă va afecta un ionofor și astfel potențialul membranelor al neuronului).

Neurotransmițătorii pot acționa fie ca semnale **excitatorii** fie ca **inhibitorii** pentru celula postsinaptică, prin depolarizarea sau hiperpolarizarea membranei acesteia. Aceeași moleculă de neurotransmițător poate avea atât un efect excitator cât și unul inhibitor. Acest lucru este posibil deoarece există un număr mic de neurotransmițători și o mare varietate de receptori pentru aceștia pe tipuri diferite de celule. Astfel, un neurotransmițător poate fi agent

excitator atunci când se fixează pe un tip de receptor și agent inhibitor atunci când se fixează pe un alt tip de receptor (chiar dacă ei sunt prezenți pe aceeași celulă). În concluzie excitația sau inhibiția celulelor este determinată în principal de tipul de receptor și mai puțin de substanța neurotransmițătoare.

Pentru stabilirea apartenenței unei substanțe la categoria de mediator chimic, aceasta trebuie să îndeplinească o serie de criterii (Hăulică, 2000):

- a) să existe ca atare sau sub formă de precursor în teritoriul presinaptic;
- b) enzimele de sinteză să existe în același teritoriu;
- c) sistemul enzimatic de inactivare să fie prezent în teritoriu sinaptic;
- d) stimularea terminației nervoase presinaptice să determine eliberarea în cantități suficiente a acestei substanțe;
- e) aplicarea substanței la nivelul membranei postsinaptice să determine aceleași efecte cu stimularea presinaptică;
- f) sinapsa și substanța mediatoare să aibă același comportament în prezența diverșilor agenți farmacologici.

Din punct de vedere al compoziției chimice au fost descrise patru clase de neurotransmițători (Groves și Rebec, 1992):

- a) Acetilcolină;
- b) Amine biogene: catecolamine (adrenalina, noradrenalina și dopamina) serotonină și histamină;
- c) Aminoacizi: acidul gamma-aminobutiric (GABA), glicină și taurină (inhibitori); glutamat și aspartat (excitatori);
- d) Neuropeptide – neuromodulatori – se cunosc peste 50 de tipuri.

Fiecare neurotransmițător are o cale proprie de biosinteză. Pentru realizarea lor sunt necesare atât substanțe chimice precursoare specifice cât și o enzimă specifică, aceasta din urmă fiind necesară pentru catalizarea reacției de formare. De asemenea, există o serie de lanțuri de reacții enzimatică (prin implicarea unei enzime specifice fiecărei substanțe mediatoare) care descompune neurotransmițătorii, fie pentru a-i distruge fie pentru a-i recicla. Acest proces este foarte important deoarece semnalul sinaptic încetează dor după ce neurotransmițătorul a fost înlăturat din fanta sinaptică.

Tabel nr. 3.3. Mediatorii chimici cu moleculă mică

	Neurotransmițător	Receptori		Sintetizat catalizată de enzima	Sintetizat din	Inactivat de enzima
		Tip receptori	Efect			
1.	Acetilcolină	Muscarinici	– excitator și inhibitor	Colin-acetiltransferaza	Colină și Acetil-CoA	Acetilcolinesteraza
		Nicotinici	– excitator			
2.	Dopamină	Alfa	– Excitator	Tirosin hidroxilază	Fenil-alanină	Monoaminoxidaza (MAO) și Catecol-O-metiltransferaza (COMT)
		Beta	– Ihibitor și modificări metabolice			
		D ₁ și D ₂	– Ihibitor			
3.	Noradrenalină (norepinefrină)	Alfa	– Excitator	Dopamin -beta-hidroxilaza	Dopamină	
4.	Adrenalină (epinefrină)	Alfa	– Excitator		Adrenalină	
		Beta	– Ihibitor și modificări metabolice			
5.	Serotonină	S-au identificat mai mulți receptori	– în principal Excitator	Triptofan- hidroxilaza și 5-hidroxi-triptofan-decarboxilaza.	Triptofan	Monoaminoxidaza (MAO)
6.	Histamina				Aminoacidul 1-histidină	Histamin metiltransferaza, Dezaminaza sau Acetilaza
7.	Acidul gama-aminobutiric (GABA)	GABA-A GABA-B	– Inhibitor	Glutamat descarboxilaza	Acidul glutamic (Glutamat)	GABA-transaminaza

Tabel nr. 3.4. Mediatorii chimic cu moleculă mică și funcțiile acestora

	Neurotransmițător	Funcții
1.	Acetilcolină	Acțiunea centrală a activității colinergice se manifestă asupra trezirii corticale și comportamentale – acetilcolina este implicată în: (1) mișcări voluntare (stimulează acțiunea mușchilor scheletici), (2) învățarea, memorare, (3) somn.
2.	Dopamină	Dopamina are în stare normală o acțiune inhibitoare asupra neuronilor colinergici (de regulă dopamina produce inhibiție) – dopamina este implicată în: (1) mișcare (dă abilitatea de a realiza mișcări voluntare fine), (2) senzația de plăcere dată de diferite activități (este considerată molecula plăcerii), (3) atenție și învățare.
3.	Noradrenalină (norepinefrină)	Contribuie la reglarea funcțiilor cognitive, afective, autonome și endocrine – noradrenalina este implicată în: (1) comportamentul alimentar, (2) menținerea stării de vigilență, (3) determinarea dispoziției afective, (4) învățare.
4.	Adrenalină (epinefrină)	(1) metabolizarea glucozei, (2) activare fiziologică (energizare)
5.	Serotonină	Serotonina este implicată în: (1) somn (inhibă excitarea creierului, se consideră că este un veritabil hormon al somnului), (2) apetit (reduce foamea, creșterea nivelului de serotonină hipotalamică constă în diminuarea ratei alimentare), (3) dispoziția afectivă, trăirea fricii și anxietății (prin etichetarea stimulilor de intrare ca fiind asociați cu pedeapsa, accentuând în astfel de cazuri inhibiția comportamentală). (4) Acționează ca un inhibitor al căilor de transmitere a durerii în măduvă. (5) Mediază inhibiția comportamentală (inhibă agresivitatea și sensibilitatea la durere, diminuarea acesteia conduce la creșterea acțiunilor comportamentale – comportament impulsiv și agresiv).
6.	Histamina	Apare ca hormon local în reacțiile inflamatorii, în controlul vaselor, mușchilor netezi și glandelor exocrine – (1) facilitează transmiterea ganglionară simpatică; (2) exercită efecte inhibitoare la nivel cortical; (3) mediator al durerii la nivelul terminațiilor senzitive periferice.
7.	Acidul gama-aminobutiric (GABA)	Are efecte inhibitoare la nivelul scoarței, al nucleilor amigdalian și caudat – (1) induce relaxarea mușchilor, (2) inhibă excitarea și anxietatea.