

# Actualización sobre la sinapsis

**Rosa María Hidalgo Aguirre<sup>1</sup>**  
**Jahaziel Molina del Rio**

## Introducción

El cerebro es el órgano en nuestro cuerpo donde se lleva a cabo el procesamiento e integración multimodal de la información recibida por nuestros órganos de los sentidos, desde visuales, olfativos, táctiles, gustativos, etcétera, lo que nos permite responder, no sólo en movimientos, sino también con pensamientos, procesamiento e interpretación de la información, o incluso decisiones acerca de la misma, con representaciones mentales que involucran a la conciencia. La función cerebral se basa en la capacidad de las neuronas para comunicarse entre sí, entre las diferentes áreas especializadas del cerebro, gracias a los sitios de contacto denominados sinapsis, donde la información se transmite de una neurona a otra, hasta llegar al sitio final para llevar a cabo esa instrucción dada; y a pesar de lo mucho que sabemos sobre los mecanismos moleculares involucrados en cómo se lleva a cabo esto, aún conocemos sólo una pizca de lo que ocurre y cómo lo comunica al resto del cuerpo.

---

<sup>1</sup> Laboratorio de Neuropsicología, Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Valles, Universidad de Guadalajara. Correo electrónico: [rosa.hidalgo@academicos.udg.mx](mailto:rosa.hidalgo@academicos.udg.mx)

## Un poco de historia

En 1791, Luigi Galvani fue el primero en sugerir que la comunicación entre el cerebro y cuerpo se daba a partir de electricidad; sin embargo, no se sabía dónde o cómo se originaba esa energía (Piccolino, 2006). Años más adelante, Du Bois-Reymond (1848) registró por primera vez el potencial de acción, por medio de un galvanómetro, y propuso que esa electricidad que se conducía a través del sistema nervioso era producida por elementos corpusculares que componían al mismo sistema.

Alrededor del siglo XIX, cuando se inventaron nuevas técnicas histológicas, desde fijadores y tinciones, se generó un gran avance en el conocimiento en la biología celular, ya que se logró mantener el tejido por más tiempo; particularmente, Otto Deiters (1865, como se citó en Sotelo, 2020) endureció tejido nervioso de la médula espinal de una vaca, diseccionando las motoneuronas del asta anterior y observó que los entonces conocidos como “glóbulos”, presentaban numerosos elementos que tenían grandes ramificaciones, a lo que denominó procesos protoplásmicos, también describió una larga prolongación que denominó cilindro del eje; actualmente denominamos a lo que él observó como la *neurona*, a los procesos como *dendritas* y al cilindro como *axón*.

Otro detalle que dibujó Deiters, fueron unas estructuras triangulares adheridas a la superficie de las ramas dendríticas, a las que consideró como un segundo sistema de procesos, las cuales eran los botones sinápticos, que establecen sinapsis en las dendritas de las motoneuronas. Años más adelante, Cajal con sus nuevas técnicas de tinción a partir de dicromato de potasio, logró describir precisamente a las dendritas, consideradas como apéndices de nutrientes para la supervivencia de la estructura neuronal, además de que distinguió que algunas neuronas tenían axones largos, a las cuales llamó Golgi tipo I; actualmente, son conocidas como neuronas de proyección, y Golgi tipo II a las de axón corto o interneuronas (Cajal, 1888).

Para 1894, con los avances tecnológicos, Cajal ya había establecido sus ideas sobre la polarización de las células nerviosas y la dirección de los impulsos nerviosos, proponiendo la ley de polarización dinámica (1897): los impulsos en las células nerviosas siguen una dirección celular, moviéndose desde las dendritas hacia el soma, mientras

que los impulsos en los axones se alejan del cuerpo celular, es decir, cada impulso que se mueve a través de una dendrita, se dirige hacia un soma, mientras que todo lo que sale del soma a través del axón, se dirige hacia otra neurona, dejando claro que las neuronas son células polarizadas, y que el impulso recorría todo el axón antes de llegar a la siguiente neurona. Este impulso o señal nerviosa, viaja a lo largo de la membrana celular hasta llegar a la siguiente neurona, es lo que conocemos como potencial de acción, a esta capacidad de generar una señal eléctrica regenerativa cuya amplitud no se atenúa conforme desciende por el axón; está mediado por un cambio temporal del flujo de corriente de entrada y salida de la célula a través de canales iónicos (Kandel, 2002).

Charles Sherrington (1906; ver en Sotelo, 2020), considerando las aportaciones de Cajal acerca de que las neuronas se comunican entre sí por medio de “articulaciones nerviosas”, combinó la morfología con la función de las neuronas, e hizo estudios en médula espinal; con estos determinó que la información sensitiva llegaba a la médula por el asta posterior, y que la información eferente sufría un retardo en la respuesta generada muy breve para llegar a las motoneuronas, lo que explicó como el tiempo que tarda el impulso nervioso en pasar de una neurona a otra, denominándolo como retraso sináptico. Otra observación que notó fue que, en médula espinal, al mismo tiempo que se está enviando el potencial de acción a lo largo de la médula, se produce un cambio en la dirección del impulso nervioso, que sale a través de los axones de las motoneuronas hacia los músculos. Ratificando la propuesta hecha previamente por Cajal, de que el impulso nervioso sólo puede viajar de la neurona presináptica a la postsináptica; a partir de esto, Sherrington decidió que un fenómeno tan importante merecía su propio nombre, al principio había elegido el término “sindesmo”, lo que significa unión, comunicación o lazo; posteriormente, a esta transmisión de información se le confirió el nombre de *sinapsis* (Foster, 1897).

A partir de estos descubrimientos, el avance sobre el estudio de las neuronas y los mecanismos de comunicación ha avanzado a pasos gigantados, y probablemente por las concepciones que se tienen sobre las sinapsis, se considera que cada forma de transmisión, tanto eléctrica como química, se produce de manera secuencial, al menos en mamíferos, y que funcionan de manera independiente. Sin embargo, en realidad

ambas sinapsis –y la gran mayoría de ellas– interactúan funcionalmente durante el desarrollo y muchas de ellas se van especializando en químicas. Actualmente sabemos que las sinapsis eléctricas y químicas pueden coexistir en la mayoría de los organismos y en diferentes estructuras cerebrales dependiendo de la especie.

Las investigaciones se han centrado recientemente en explorar los mecanismos de la transmisión química, pero se sabe que las sinapsis eléctricas en mamíferos se mantienen en la retina, la oliva inferior y el bulbo olfatorio principalmente (Galarreta y Hestrin, 1999; Gibson, Beierlein y Connors, 1999; Galarreta y Hestrin, 2001).

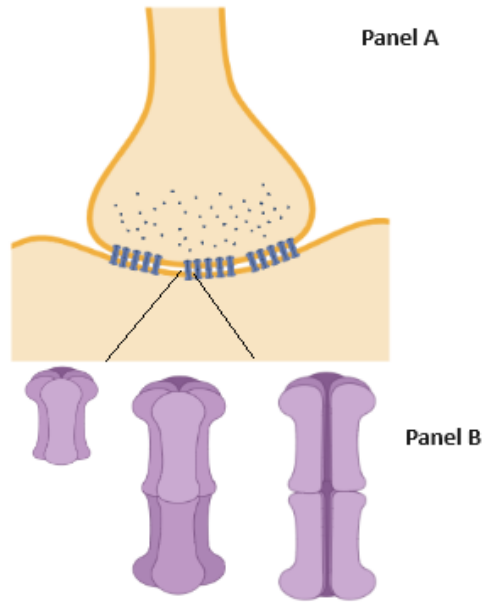
### **Sinapsis eléctricas**

La sinapsis eléctrica es un tipo de comunicación neuronal, mediada por uniones comunicantes o conexinas (Bennet y Zukin, 2004), las cuales son complejos proteínicos transmembranales, que tienen un diámetro de alrededor de 8 nm, dispuestos en forma de cristal, organizadas en matrices hexagonales, formando un espacio o poro acuoso central entre estos elementos (Caspar *et al.*, 1977). Al formarse el poro, los canales intercelulares conectan directamente el citoplasma de las células adyacentes, con las que entran en contacto (Sheng *et al.*, 2012).

Las uniones comunicantes se forman por el acoplamiento de dos complejos moleculares, hemicanales de conexina hexamérica, una en cada célula, pre y postsináptica y una vez fusionados se conocen como “conexones” (Goodenough y Paul, 2009), como se observa en la Figura 1. Una vez unidas las células a través de estos conexones, se convierten en canales intercelulares que “unen” los citoplasmas de las dos neuronas conectadas, por donde pueden transitar los iones (Neyton y Trautmann, 1985) y moléculas, incluidos los segundos mensajeros (Loewenstein, 1966; Simpson *et al.*, 1977). Al abrirse estos canales, los citoplasmas de ambas neuronas se comunican, lo que permite el paso de manera bidireccional de corrientes y moléculas pequeñas, esta característica les permitirá coordinar la actividad de grupos de neuronas que se encuentran interconectadas. Estas estructuras del complejo proteínico necesitan ensamblarse de manera casi idéntica, para generar su apertura, siendo diferentes los

complejos proteínicos entre las diversas especies de vertebrados e invertebrados (Bennet y Zukin, 1999; Goodenough y Paul, 2009).

Figura 1. La sinapsis eléctrica



*Fuente:* Elaboración propia. Imagen creada en biorender.com.

*Nota:* En la parte superior (Panel A), representación de una sinapsis eléctrica, en la que se forman los conexones al fusionarse las membranas de ambas neuronas, pre y postsináptica. En la parte inferior (Panel B), se observan los hemicanales de las neuronas y los conexones cerrados y abiertos, una vez que se forma el conexón.

Estas uniones comunicantes de las sinapsis eléctricas pueden actuar hasta cierto punto de manera metabotrópica, lo que les permite dar acceso a pequeños metabolitos. Tanto su bidireccionalidad, como su naturaleza analógica, hacen que no dependan de un potencial de acción *per se*, si no que, en estas sinapsis, las neuronas detectan la coincidencia de despolarizaciones subumbrales simultáneas dentro de un grupo de neuronas acopladas, favoreciendo la sumatoria de las despolarizaciones, lo que aumenta la excitabilidad neuronal y promueve el disparo sincrónico (Curti *et al.*, 2012; Getting, 1974; Getting y Willows, 1974). Estas

características parecen estar aportando cosas diferentes a la comunicación celular, probablemente parte de la adaptación para comunicar aspectos diferentes del procesamiento y funcionamiento celular (Pereda, 2014).

Por lo que se sabe de la sinapsis eléctrica, ha sido considerada como simple, estable y rígida; sin embargo, se han realizado distintos experimentos en los que han logrado comprobar que en las neuronas donde existen sinapsis mixtas (químicas y eléctricas) –se ahondará en ellas más adelante–, se forman estructuras macromoleculares denominadas complejos de unión, donde se acoplan las células, con hemicanales en la membrana opuesta para formar los canales célula-célula y las regiones de unión intactas se eliminan del centro de estas placas en el axón presináptico (Flores *et al.*, 2012). Este tipo de estructuras son fundamentales para mantener la cohesión de muchos tejidos, y además este acoplamiento puede ser fácilmente modificado por péptidos que interfieren con la endocitosis o exocitosis, lo que sugiere que la fuerza de las sinapsis eléctricas en las terminales sinápticas puede estar determinada por una rápida renovación de los canales de unión comunicante (Ehlers, 2000; Pereda *et al.*, 2004).

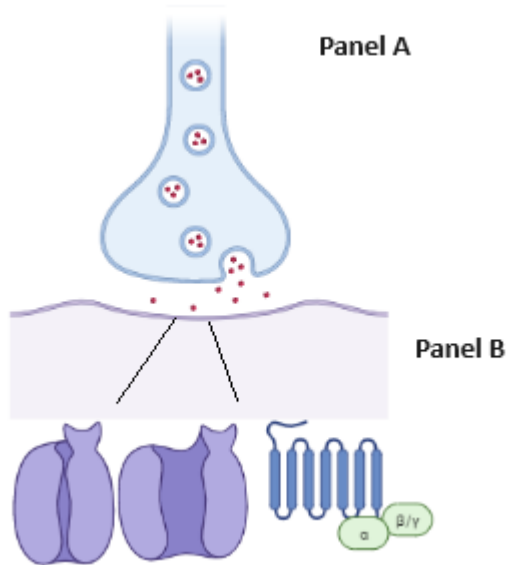
Una vez que se forman estos acoplamientos en hemicanales, se transfieren los iones necesarios para generar un potencial de acción en la neurona postsináptica, convirtiéndose esta ahora en la presináptica y así sucesivamente, hasta que el mensaje llegue a su célula blanco. Las sinapsis eléctricas son actualmente más comunes en organismos invertebrados y vertebrados de sangre fría, más que en mamíferos (Connors y Long, 2004). En el caso de los invertebrados, precordados e incluso algunos cordados, estos complejos proteínicos reciben el nombre de innexinas o panexinas, lo cual nos habla de la convergencia evolutiva de este tipo de sinapsis (Bennet y Zukin, 2004; Goodenough y Paul, 2009).

## **Sinapsis químicas**

En las sinapsis químicas, el potencial de acción se transforma en una respuesta química, mediante la transmisión de la liberación de neurotransmisores de una neurona presináptica y la detección del neurotransmisor por parte de una célula adyacente o postsináptica, lo que

suele ocurrir entre los terminales sinápticos de los axones y la dendrita o soma de una segunda neurona, fibra muscular o célula glandular. La célula presináptica está especializada en la liberación del neurotransmisor, mientras que la célula postsináptica está equipada con las proteínas receptoras necesarias para que el transmisor pueda ejercer su efecto en la segunda neurona, favoreciendo la eficiencia de la neurotransmisión, como se observa en la Figura 2.

Figura 2. La sinapsis química



Fuente: Elaboración propia. Imagen creada en biorender.com.

Nota: En el Panel A (parte superior), es una representación de la sinapsis química, en la que se observan las vesículas sinápticas descendiendo a la zona activa de la neurona presináptica y liberando por exocitosis los neurotransmisores a la neurona postsináptica. En el Panel B (parte inferior), se observan en color morado, los receptores de tipo ionotrópicos cerrados a la izquierda y en medio, el canal ionotrópico abierto; del lado derecho los receptores de tipo metabotrópicos en azul, acoplados a proteína G, con sus componentes alfa, beta o gamma, para generar la apertura de otra proteína canal y permitir la entrada de iones y despolarizar, o hiperpolarizar a la membrana de la neurona postsináptica, dependiendo el caso dado por el mensajero.

El complejo sináptico en las sinapsis químicas se consideró primero como una placa de unión, como la presente en las eléctricas, pero más evolucionada o diferenciada para este tipo de transmisión. Se ha descrito que este tipo de sinapsis está conformada por regiones con membranas más gruesas, separadas entre sí por un espacio extracelular entre 20 a 30 nm en el sitio de comunicación, denominándose hendidura sináptica (de Robertis, 1961).

Este tipo de comunicación es más específica y compleja, no es exclusiva de las neuronas, también la usan otras células en nuestro cuerpo, musculares, sistema endocrino, las células del sistema inmunológico, entre un linfocito y una célula presentadora de antígeno, entre otras (Dustin, 2012), las cuales se forman dinámicamente para facilitar la transferencia de información entre estas dos células para responder ante algún patógeno. Incluso esta forma de comunicación no se presenta sólo en vertebrados; muchos organismos multicelulares que no tienen sistema nervioso como tal, presentan la segregación de mensajeros químicos, tal como ocurre en la sinapsis química (Ryan y Grant, 2009).

La transmisión química requiere una maquinaria molecular presináptica sofisticada, que regula la liberación de neurotransmisores de manera probabilística cuando un potencial de acción llega a la terminal sináptica (Sheng *et al.*, 2012). Y dicho proceso, también requiere una maquinaria molecular postsináptica igualmente compleja, que incluye receptores ionotrópicos, que son canales iónicos controlados por ligandos, a partir de los cuales, una vez que se ancla el neurotransmisor, este tipo de receptores abre un canal central para permitir la entrada de los iones para favorecer la despolarización o hiperpolarización de la membrana.

Otro tipo de receptores presentes en las sinapsis químicas, son los metabotrópicos, los cuales se encuentran acoplados a proteínas G, y actúan indirectamente a través de un mensajero secundario, los que son capaces de detectar y traducir mensajes en varios eventos postsinápticos, que van desde cambios en el potencial de reposo hasta la expresión génica, dependiendo el mensaje recibido (Pereda, 2014). Estas características permiten que las sinapsis químicas se adapten a diversos requisitos funcionales.

El grupo de receptores ionotrópicos activados por ligandos es el más conocido dentro de este tipo de receptores, por ejemplo, existen



los receptores nicotínicos de acetilcolina y el de serotonina. Este tipo de receptores son selectivos para los iones de carga positiva, por lo que son considerados afines a los cationes y, en consecuencia, generan respuestas excitatorias, mientras que los receptores a GABA y los de glicina, son selectivos para los iones de carga negativa, a aniones, por lo que son considerados como inhibidores (Ortells y Lunt, 1995).

La liberación de neurotransmisores presinápticos está regulada, por la fusión de calcio en el botón sináptico, dependiente de la llegada del potencial de acción a este punto de la neurona, el cual desencadena el desanclaje de las vesículas sinápticas del citoesqueleto, descendiendo a la zona activa de la sinapsis en cuestión, fusionándose con la membrana plasmática presináptica, esto por medio del desplazamiento de las subunidades del complejo presináptico, doblando los fosfolípidos de la membrana celular y abriendo el poro de fusión en la membrana para permitir la liberación del neurotransmisor (Schiavo *et al.*, 1992; Link *et al.*, 1992; Südhof, 2004; Perin *et al.*, 1990; Katz, 1969; Tang *et al.*, 2006).

La fusión de la vesícula con la membrana celular está mediada por la exocitosis de dichas vesículas sinápticas en las terminales nerviosas (Katz, 1969; Südhof, 2004), transfiriendo la información en milisegundos, lo cual debe ocurrir extremadamente rápido, de manera muy localizada, en un área de menos de un micrómetro cuadrado. Una de las hipótesis más aceptadas se basa en que la fusión de las membranas intracelulares opera mediante el mismo mecanismo fundamental que implica una maquinaria central compuesta por cuatro clases de proteínas (Jahn *et al.*, 2003), por lo que se han encontrado diversas formas (isoformas) para los diferentes neurotransmisores y sus receptores. Las formas específicas de esas proteínas varían enormemente, influyendo en las reacciones de fusión, pero el principio general de algunas de ellas es que corrigen la reacción de acoplamiento y fusión entre las dos membranas diana, e incluso puede mediar en el acoplamiento, mientras que otras proteínas se encargan de la catalización o la aceleración de la reacción de fusión real (Pereda, 2014).

Las neuronas envían una multitud de señales químicas, a través de mensajeros químicos, los neurotransmisores son sustancias químicas producidas internamente en el organismo, en nuestras células. Estos permiten que las neuronas se comuniquen entre sí todo el tiempo, esta

comunicación permite que se lleven a cabo múltiples funciones en el cuerpo, convirtiéndose en parte integral de la configuración de la vida y las funciones cotidianas (Rizo, 2018; Sheffler *et al.*, 2022). Estos mensajeros químicos no sólo son usados para comunicarse entre las neuronas del cerebro, sino que además se usan para comunicarse con otras células o células blanco en la periferia (no necesariamente nerviosas).

Existe una gran cantidad diversa de neurotransmisores, que van desde los clásicos transmisores rápidos como la glicina y el glutamato, los neuropéptidos, hasta los compuestos lipofílicos y los gases como los endocannabinoides y el óxido nítrico (Südhof, 2004). Por ejemplo, las monoaminas están presentes durante el neurodesarrollo, antes de que se especialicen las neuronas; los niveles de norepinefrina se han medido en las primeras etapas del embrión y son altos en la notocorda. Los niveles de los neurotransmisores y neuromoduladores tienden a aumentar a medida que se forman nuevas sinapsis, y muchos otros aparecerán en el periodo perinatal, como el glutamato, y luego se estabilizarán (Herlenius y Lagercrantz, 2001; 2004).

Los neurotransmisores son usados por el cuerpo para diferentes funciones, incluida la acetilcolina, glutamato, GABA, glicina, dopamina, norepinefrina y serotonina, entre muchos otros. El glutamato, por ejemplo, es el neurotransmisor excitatorio por excelencia del sistema nervioso y también se ha vinculado como mediador de la plasticidad cerebral (Zhou y Danbolt, 2014); GABA y glicina, por el contrario, fungen como los principales neurotransmisores inhibitorios (Bower y Smart, 2006). La dopamina, juega un papel importante en diversas funciones cerebrales, desde el aprendizaje, el control motor, la recompensa, las emociones y las funciones ejecutivas; sin embargo, sus alteraciones también inciden en trastornos psiquiátricos y neurológicos (Ko y Strafella, 2012). La serotonina participa en múltiples procesos neuropsicológicos y actividad neuronal, también tiene implicaciones que afectan procesos gastrointestinales, entre ellos la motilidad estomacal e intestinal, control de la vejiga y funciones cardiovasculares (Berger *et al.*, 2009). La norepinefrina se encarga de múltiples procesos, relacionados con el estrés, el sueño, la atención, concentración e inflamación (O'Donnell *et al.*, 2012).

Con la multitud de diferentes tipos de transmisores y las variaciones de los receptores de neurotransmisores, surge la pregunta de si una sola neurona puede liberar más de un transmisor. Prácticamente todas las neuronas secretan neuropéptidos y neurotransmisores clásicos o monoaminas (Salio *et al.*, 2006) y, además, muchas neuronas secretan adicionalmente neurotransmisores difusibles, por lo que, una neurona generalmente opera por múltiples vías de neurotransmisores simultáneamente (Trudeau, 2004). Además, cabe resaltar que las sinapsis exhiben una marcada plasticidad dependiendo del uso que tengan, desde aumentos o disminuciones a corto y largo plazo en la fuerza sináptica.

Los últimos años se ha tratado de comprender los mecanismos de la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés, Long Term Potentiation) y la depresión a largo plazo (LTD, por sus siglas en inglés, Long Term Depression). El término LTP, hace referencia al aumento estable y relativamente duradero de la magnitud de una respuesta postsináptica a una descarga aferente constante tras una breve estimulación de las mismas aferencias (Teyler y DiScenna, 1987), mientras que el LTD, puede aplicarse a cualquier forma de depresión prolongada en la transmisión sináptica, puede referirse a la disminución de eficacia de la transmisión de un área específica (Ito, 1989); ambos tipos de potencialización son dependientes del receptor inotrópico N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (Lisman *et al.*, 2007), los cuales están mediadas principalmente por cambios en el número de receptores Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) en la densidad postsináptica. Según el patrón de actividad sináptica y las propiedades cuantitativas del aumento de calcio mediado por el autorreceptor de NMDA resultante dentro de las espinas dendríticas, los AMPA pueden sufrir endocitosis durante LTD o insertarse en la densidad postsináptica durante LTP (Shepherd y Huganir, 2007), lo cual nos habla de la plasticidad asociada a los procesos de aprendizaje.

Los estudios de las últimas décadas se han basado en el estudio de la dirección del potencial de acción y se ha observado a las dendritas de las neuronas, como sitio de recepción en la neurona postsináptica por excelencia, pueden hacer casi todo lo que hace el cuerpo de la célula neuronal, pero de una manera más sofisticada, compartimentada espacial y temporalmente. Las dendritas, o específicamente varios segmentos

dendríticos, funcionan como unidades autónomas llenas de elementos de señalización, y sabemos que expresan una serie compleja de conductancias dependientes del voltaje, lo que les permite generar potenciales de acción de propagación hacia atrás y hacia adelante. También contienen una maquinaria de síntesis de proteínas completa, que incluye un retículo endoplásmico rugoso y un complejo de Golgi funcional (Ehlers, 2007).

Además, hay puntos localizados en las dendritas, denominados espinas dendríticas, que son los sitios de recepción de la mayoría de las sinapsis excitatorias, son consideradas como extensiones compartimentadas de las dendritas que contienen un subconjunto de estos elementos y sirven como puntos de entrada para la señalización dendrítica, lo que se ha propuesto les da la propiedad de integrar señales sinápticas de manera no lineal (Bourne y Harris, 2008; Higley y Sabatini, 2008).

### **Sinapsis tripartita**

Una noción de lo más actual sobre la sinapsis propone la existencia de otro tipo, en el que se ha reportado que no sólo participan neuronas, sino que además participan células de la glía, los astrocitos. Estos participan activamente en este tipo de comunicación, recibiendo el nombre de sinapsis tripartita. Las células gliales son numéricamente tan significativas como las neuronas, incluso previamente se había realizado la propuesta de que, en la corteza cerebral los astrocitos eran mucho más numerosos que las neuronas (O’Kusky y Colonnier, 1982), aunque esta cantidad no ha sido corroborada (Azevedo *et al.*, 2009).

Cuando se descubrieron los astrocitos, se postuló que debían ser células de gran importancia, pero se propuso en un inicio que debían ser el soporte estructural de las neuronas, e incluso el mismo Cajal sugirió el concepto de que los astrocitos eran parte integral de la transmisión química neuronal al observar la densidad celular y la distribución de los procesos astrocíticos alrededor de los cuerpos celulares de las neuronas en el cuerno de Amón del hipocampo. Cajal (1895; como se citó en Sotelo, 2020) imaginó que la transición entre la consciencia y la inconsciencia, como en el paso de la vigilia al sueño, debía el resultado de un

mecanismo de deslizamiento de un fino proceso astrocítico entre elementos presinápticos y postsinápticos, lo que podría estar impidiendo la transmisión sináptica.

Casi medio siglo después, Fernando de Castro (1942; en Sotelo, 2020), al estar trabajando con médula espinal en diferentes preparaciones, observó que había un pequeño espacio entre las terminales de los axones y los cuerpos celulares de las motoneuronas, mientras que, en sus preparaciones impregnadas de astrocitos, todo el soma de las motoneuronas estaba cubierto por citoplasma astrocítico. Su conclusión fue que un delgado proceso de citoplasma glial podría interponerse entre los elementos pre y postsinápticos. Con esta conclusión elaboró el nuevo concepto de que el astrocito era un elemento activo en la transmisión sináptica química.

Steve Kuffler (como se citó en Orkand *et al.*, 1966), describió inclusive que los astrocitos actúan como electrodos de potasio extracelular, y que son capaces de responder a la actividad neuronal con una pequeña despolarización de membrana. Otro de los avances que se han descrito sobre las sinapsis tripartitas, es que, se ha confirmado que las células gliales están equipadas con la mayoría de los receptores de neurotransmisores y canales iónicos que se encuentran en las neuronas (Schipke y Kettenmann, 2004). Por lo que se ha sugerido que pueden actuar directamente en la función nerviosa y, a través de la liberación de gliotransmisores, incluso pueden modular la transmisión sináptica y contribuir a la activación sináptica y la ganancia sináptica (Papouin *et al.*, 2017). Por lo que podemos decir que las células gliales contribuyen de forma activa a la transmisión sináptica, no sólo como células de soporte, como se planteó en un inicio de su descubrimiento.

## **Sinapsis mixtas**

En las sinapsis químicas que llegan a presentar transmisión eléctrica, los complejos sinápticos y las uniones eléctricas comunicantes se encuentran en la misma interfaz sináptica entre una terminal axónica y un cuerpo celular neuronal o una dendrita, característica con la que Sotelo y Palay (1970) las denominaron como “sinapsis mixta”. En situaciones

morfológicas precisas, ambos tipos operan entre las mismas dos neuronas e incluso a lo largo del terminal axónico (Sotelo y Palay, 1970). Particularmente, en las neuronas que ocurre, la transmisión se produce mediante una difusión pasiva de la corriente despolarizante neuronal a través de las membranas sinápticas, lo que provoca un potencial excitatorio postsináptico muy rápido (alrededor de 0.1 mseg). Esta forma de transmisión sináptica requiere que las membranas de las zonas por las que pasa la corriente sean de muy baja resistencia eléctrica, lo que le otorga sus principales características funcionales: velocidad rápida y sincronización (Bennett, 1997).

Históricamente, la primera vez que se reportó este hecho en un modo dualista de transmisión sináptica, fue demostrada por los neurofisiólogos Martin y Pilar (1963) en el ganglio ciliar de las aves. Ellos describieron cómo en muchas de las sinapsis, la transmisión química iba acompañada de un acoplamiento electrotónico y, particularmente, las sinapsis eléctricas no se rectificaban, lo que significaba que eran bidireccionales. En su momento, concluyeron que, en el ganglio ciliar de las aves, los botones presinápticos eran muy grandes, formando largos cálices que cubrían la región hiliar de los cuerpos celulares ganglionares, lo que podría proporcionar una baja resistencia en la hendidura para permitir el acoplamiento.

Se han reportado otros tipos de interacciones cooperativas entre sinapsis eléctricas y químicas, uno de ellos es en el que se da un mecanismo específico que permite el aumento o la disminución del acoplamiento electrotónico de las neuronas, uno de los más importantes es el papel neuromodulador de los neurotransmisores. Aunque gran parte de la evidencia que se tiene es en invertebrados (Sotelo, 2020; Spira y Bennett, 1972; Spira *et al.*, 1976), también se ha visto en algunos mamíferos (Rash *et al.*, 1996). Los neurotransmisores asociados a este tipo de sinapsis mixtas, se han reconocido como moduladores activos del acoplamiento de la placa de unión comunicante, entre ellos: dopamina (Piccolino *et al.*, 1984), noradrenalina (Zsiros y Maccaferri, 2008), serotonina (Rörig y Sutor, 1996), histamina (Hatton y Yang, 1996), glutamato y GABA (Pereda, 2014).

En la oliva inferior de los mamíferos, una región central que contiene abundantes uniones interneuronales, es decir, sinapsis eléctricas,

y dado que existen placas comunicantes en esta zona, se sugiere que debe ser favorable para la modulación sináptica química interneuronal. Los terminales axónicos que forman la cobertura sináptica periférica establecen complejos sinápticos con los procesos dendríticos centrales. Las uniones comunicantes unen con frecuencia los elementos dendríticos centrales. Este arreglo estratégico de sinapsis químicas y eléctricas sugiere que las sinapsis químicamente inhibitoras pueden ejercer un efecto de derivación sobre la transmisión electrotónica, al aumentar la conductancia de sus membranas, durante la activación y liberación del transmisor, produciendo una amputación funcional del acoplamiento electrotónico. Viceversa, cuando se activan las sinapsis excitatorias, el glutamato liberado podría aumentar la relación de acoplamiento entre las neuronas enlazadas (Llinás, Baker y Sotelo, 1974; Llinás, 1985).

## Conclusiones

Los datos presentados en este capítulo muestran una pizca tanto de historia del descubrimiento de las neuronas, su funcionamiento, su forma de comunicación y cómo ha ido cambiando la perspectiva del conocimiento que se tenía sobre ellas conforme ha avanzado la tecnología, incluso en el punto donde nos encontramos se sigue investigando de qué maneras se manda la señal, cómo se forman los circuitos cerebrales y las diferentes técnicas de registro de señales eléctricas o de imagen del cerebro, buscan explicar de qué forma se da este proceso. Aunque seguimos en pañales en entender cómo se comunica el cerebro, se ha avanzado a pasos agigantados; incluso, se consideran estas últimas formas de comunicación tripartita, en donde los astrocitos forman parte activa del proceso. Además, se considera la posibilidad de que las células cerebrales también puedan comunicarse por mecanismos alternativos, como lo es por medio de la conducción en volumen, es decir, la difusión de los neurotransmisores a través de vías extracelulares para llegar a células diana remotas, así como la generación de campos eléctricos que son capaces de influir en la excitabilidad de las neuronas cercanas. Lo cual abre aún más el panorama de la eficacia de comunicación entre las diferentes áreas cerebrales.

## Referencias

- Azevedo, F. A. C., Carvalho, L. R. B., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., Jacob, E. W., Lent, R., & Herculano-Houzet, S. (2009). Equal numbers of neuronal and non-neuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, *513*, 532-541.
- Bennett, M. V. L. (1997). Gap junctions as electrical synapses. *Journal of Neurocytology*, *26*, 349-366.
- Bennett, M. V. L., & Zukin, R. S. (2004). Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. *Neuron*, *41*, 495-511.
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Reviews of Medicine*, *60*, 355-366.
- Bourne, J. N., & Harris, K. M. (2008). Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annual Reviews: Neuroscience*, *31*, 47-67.
- Bowery, N. G., & Smart, T. G. (2006). GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history. *British Journal of Pharmacology*, *147*, Suppl 1, S109-19.
- Caspar, D. L. D., Goodenough, D. A., Makowski, L., & Philipps, W. C. (1977). Gap junction structures. I. Correlated electron microscopy and X-ray diffraction. *Journal of Cell Biology*, *74*, 605-628.
- Cajal, S. R. (1888). Estructura de los centros nerviosos de las aves. Con dos laminas litográficas. *Revista Trimestral de Histología Normal y Patológica*, *1*, 1-10.
- Cajal, S. R. (1897). Leyes de la morfología y dinamismo de las células nerviosas. *Revista Trimestral Micrográfica*, *2*, 1-12.
- Connors, B. W., & Long, M. A. (2004). Electrical synapses in the mammalian brain. *Annual Reviews of Neuroscience*, *27*, 393-418.
- Curti, S., Hoge, G., Nagy, J. I., & Pereda, A. E. (2012). Synergy between electrical coupling and membrane properties promotes strong synchronization of neurons of the mesencephalic trigeminal nucleus. *Journal of Neuroscience*, *32*, 4341-4359.
- de Robertis, E. (1961). Ultrastructure and chemical organization of synapses in the central nervous system. En Brazier, M. A. B. (Ed.), *Brain Function, Vol. I: Cortical Excitability and Steady Potentials*



- Relations of Basic Research to Space Biology* (pp. 15-48). University of California Press.
- Dustin, M. L. (2012). Signaling at neuro/immune synapses. *Journal of Clinical Investigation*, 122, 1149-1155.
- Ehlers, M. D. (2000). Reinsertion or degradation of AMPA receptors determined by activity-dependent endocytic sorting. *Neuron*, 28, 511-525.
- Ehlers, M. D. (2007). Secrets of the secretory pathway in dendrite growth. *Neuron*, 55, 686-689.
- Flores, C. E., Nannapaneni, S., Davidson, K. G. V., & Pereda, A. (2012). Trafficking of gap junction channels at a vertebrate electrical synapse in vivo. *Proceedings of the National Academy of Science*, 109, E573-E582.
- Foster, M. (1897). *A Textbook of Physiology, Part III. The Central Nervous System* (7a ed.). MacMillan and Co.
- Galarreta, M., & Hestrin, S. A. (1999). Network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature* 402, 72-75.
- Galarreta, M., & Hestrin, S. (2001). Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. *Nature Reviews of Neuroscience*, 2, 425-433
- Getting, P. A. (1974). Modification of neuron properties by electrotonic synapses. I. Input resistance, time constant, and integration. *Journal of Neurophysiology*, 37, 846-857
- Getting, P. A., & Willows, A. O. (1974). Modification of neuron properties by electrotonic synapses. II. Burst formation by electrotonic synapses. *Journal of Neurophysiology*, 37, 858-868
- Gibson, J. R., Beierlein, M., & Connors, B. W. (1999). Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature*, 402, 75-79.
- Goodenough, D. A., & Paul, D. L. (2009). Gap junctions. *Perspectives in Biology*, 1, a002576.
- Hatton, G. I., & Yang, Q. Z. (1996). Synaptically released histamine increases dye coupling among vasopressinergic neurons of the supraoptic nucleus: mediation by H1 receptors and cyclic nucleotides. *Journal of Neuroscience*, 16, 123-129.

- Herlenius, E., & Lagercrantz, H. (2001). Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Human Development*, 65, 21-37.
- Higley, M. J., & Sabatini, B. L. (2008). Calcium signaling in dendrites and spines: practical and functional considerations. *Neuron*, 59, 902-913.
- Ito, M. (1989). Long-term Depression. *Annual Reviews of Neuroscience*, 12, 85-102.
- Kandel, E. C. (2002). *Principios de Neurociencia*. McGraw Hill.
- Katz, B. (1969). *The Release of Neural Transmitter Substances*. Liverpool University Press.
- Ko, J. H., & Strafella, A. P. (2012). Dopaminergic neurotransmission in the human brain: new lessons from perturbation and imaging. *Neuroscientist*, 18, 149-68.
- Link, E., Edelmann, L., Chow, J. H., Binz, T., Yamasaki, S., Eisel, U., Baumert, M., Südhof, T. C., Niemann, H., & Jahn, R. (1992). Tetanus toxin action: Inhibition of neurotransmitter release linked to synaptobrevin proteolysis. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 189, 1017-1023.
- Lisman, J. E., Raghavachari, S., & Tsien, R. W. (2007). The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses. *Nature Reviews of Neuroscience*, 8, 597-609.
- Loewenstein, W. R. (1966). Permeability of membrane junctions. *Annals of the New York Academy of Science*, 137, 441-472.
- Llinás, R. R., Baker, R., & Sotelo, C. (1974). Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *Journal of Neurophysiology*, 37, 560-571.
- Llinás, R. R. (1985). Electrotonic transmission in the mammalian central nervous system. En Bennett, M. L. V., Spray, D. C. (Eds.), *Gap junctions* (pp. 337-353). Cold Spring Harbor Laboratory.
- Martin, A. R., & Pilar, G. (1963). Dual mode of synaptic transmission in the avian ciliary ganglion. *Journal of Physiology (Londres)*, 168, 443-463.
- Neyton, J., & Trautmann, A. (1985). Single-channel currents of an intercellular junction. *Nature*, 317, 331-335.

- O'Donnell, J., Zeppenfeld, D., McConnell, E., Pena, S., & Nedergaard, M. (2012). Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochemistry Research*, *37*, 2496-512.
- O'Kusky, J., & Colonnier, M. A. (1982). A laminar analysis of the number of neurons, glia, and synapses in the visual cortex (area 17) of adult macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *210*, 278-290.
- Orkand, R. K., Nicholls, J. G., & Keffler, S. W. (1966) Effect of nerve impulses on the membrane potential of glial cells in the central nervous system of amphibia. *Journal of Neurophysiology*, *29*, 788-806.
- Ortells, M. O., & Lunt, G. G. (1995). Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors. *Trends in Neuroscience*, *18*, 121-127.
- Papouin, T., Henneberger, C., Rusakov, D. A., & Oliet, S. H. (2017). Astroglial versus neuronal D-serine: facts checking. *Trends in Neuroscience*, *40*, 517-520.
- Pereda, A. E. (2014). Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nature Reviews*, *15*, 250-263.
- Pereda, A. E., Rash, J. E., Nagy, J. I., & Bennett, M. V. L. (2004). Dynamics of electrical transmission at club endings on the Mauthner cells. *Brain Research Reviews*, *47*, 227-244.
- Perin, M.S., Fried, V. A., Mignery, G. A., Jahn, R., & Südhof, T. C. (1990). Phospholipid binding by a synaptic vesicle protein homologous to the regulatory region of protein kinase C. *Nature*, *345*, 260-263.
- Piccolino, M. (2006). Luigi Galvani's path to animal electricity. *Comptes Rendus Biologies*, *329*, 303-318.
- Piccolino, M., Neyton, J., & Gerschenfeld, H. (1984). Decrease of gap junctions permeability induced by dopamine and cyclic adenosine 30:50-monophosphate in horizontal cells of turtle retina. *Journal of Neuroscience*, *4*, 2477-2488.
- Rash, J. E., Dillman, R. K., Billhartz, B. L. & Yasumura, T. (1996). Mixed synapses discovered and mapped throughout the mammalian spinal cord. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, *93*, 4235-4239.

- Rizo, J. (2018). Mechanism of neurotransmitter release coming into focus. *Protein Science*, 27, 1364-1391.
- Rörig, B., & Sutor, B. (1996). Serotonin regulates gap junction coupling in the developing rat somatosensory cortex. *European Journal of Neuroscience*, 8, 1685-1695.
- Ryan, T. J., & Grant, S. G. N. (2009). The origin and evolution of synapses. *Nature Reviews: Neuroscience*, 10, 701-713.
- Salio, C., Lossi, L., Ferrini, F., & Merighi, A. (2006) Neuropeptides as synaptic transmitters. *Cell Tissue Research*, 326, 583-598.
- Schiavo, G., Benfenati, F., Poulain, B., Rossetto, O., Polverino de Laureto, P., DasGupta, B. R., & Montecucco, C. (1992). Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature*, 359, 832-835.
- Schipke, C. G., & Kettenmann, H. (2004). Astrocyte responses to neuronal activity. *Glia*, 47, 226-232.
- Sheffler, Z. M., Reddy, V., & Sharath Pillarisetty, L. (2022). *Physiology, Neurotransmitters*. StatPearls Publishing.
- Sheng, M., Sabatini, B. L., & Sudhof, T. C. (2012). *The Synapse* (última actualización: 8 de mayo 2022). Cold Spring Harbor Laboratory.
- Shepherd, J. D., & Huganir, R. L. (2007). The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 23, 613-643.
- Simpson, I., Rose, B., & Loewenstein, W. R. (1977). Size limit of molecules permeating the junctional membrane channels. *Science*, 195, 294-297.
- Sotelo, C. (2020). The history of the synapse. *The Anatomical Record*, 303, 1252-1279.
- Sotelo, C., & Palay, S. L. (1970). The fine structure of the lateral vestibular nucleus in the rat. II. Synaptic organization. *Brain Research*, 18, 93-115.
- Spira, M. E., & Bennett, M. V. L. (1972). Synaptic control of electrotonic coupling between neurons. *Brain Research*, 37, 294-300.
- Spira, M. E., Spray, D. C., & Bennett, M. V. L. (1976). Electrotonic coupling: effective sign reversal by inhibitory neurons. *Science*, 194, 1065-1067.

- Südhof, T. C. (2004). The synaptic vesicle cycle. *Annual Reviews of Neuroscience*, 27, 509-547.
- Teyler, T. J. & DiScenna, P. (1987). Long-term potentiation. *Annual Review of Neuroscience*, 10, 131-161.
- Trudeau, L. E. (2004). Glutamate co-transmission as an emerging concept in monoamine neuron function. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29, 296-310.
- Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 121(8), 799-817.
- Zsiros, V., & Maccaferri, G. (2008). Noradrenergic modulation of electrical coupling in GABAergic networks of the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 28, 1804-1815.