

Una breve historia de la Sinapsis

[Dr. Daniel Serrani Azcurra](#)



Médico Psiquiatra y Geriatra Universitario. Docente categorizado Cátedra de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Rosario. Miembro investigador de la Red Latinoamericana de Investigadores Universitarios en Gerontología. Doctorando de la Carrera del Doctorado de la UNR. Director del Taller del Adulto Mayor. Departamento de Psicobiología. UNR. Miembro de APSA. Miembro de la Sociedad Española de Patología Dual. Miembro de MAREP (Kenneth G. Murray Alzheimer Research and Education Program-University of Waterloo/Ontario/Canada). Parte de los trabajos de investigación y divulgación se pueden encontrar en mi sitio web: www.adultomayorrosario.com.



Un equipo de investigadores del Instituto Max Planck de Bioquímica (Alemania), encabezado por el físico español Rubén Fernández-Busnadiego, ha conseguido obtener imágenes en 3D de las vesículas y filamentos implicados en la comunicación neuronal. El método se basa en una novedosa técnica de microscopía electrónica que enfría las células tan rápido que permite congelar las estructuras biológicas en plena actividad.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934). Profesor de histología y anatomía patológica, descubrió la neurona como la unidad funcional del sistema nervioso en el año 1889 (figura 1), por lo que se le concedió El Premio Nobel de Medicina en 1906 junto con el italiano Camilo Golgi. En el Congreso Médico de Valencia de 1891, en la presentación "Sobre la significación fisiológica de las expansiones protoplasmáticas y nerviosas de las células de la sustancia gris", Cajal sostiene por primera vez el principio que rige la dirección del impulso nervioso en los elementos neuronales, de manera tal que el soma y las dendritas representan el aparato de recepción, mientras que el axón constituye el órgano de emisión 1, 2, 3.



Figura 1. Imágenes de neuronas teñidas con material argifófilo

Antes de esto, la visión dominante era la teoría reticular del italiano Camillo Golgi, 9 años mayor que Ramón y Cajal, con quien compartiría el Premio Nobel. La doctrina reticular suponía que los impulsos nerviosos se transmitían indiferenciadamente por todo el sistema nervioso (figura 2), mediante una red continua y sin separaciones de fibras nerviosas o axones neuronales unidos entre sí 4, 5. La técnica de tinción neuronal de Golgi era un sencillo procedimiento histológico que revelaba la morfología neuronal completa en tres dimensiones. Este método se fundamentaba en la formación de depósitos opacos intracelulares de cromato argéntico, producto de la reacción entre el bicromato de potasio y el nitrato de plata (reacción negra). Esta misma técnica después fue mejorada por el propio Ramón y Cajal.





Hipocampo impregnado con la tinción de Golgi, fotografía de una preparación original del laboratorio de Golgi en el Instituto di Patologia nella Università di Pavia»

Células de Purkinje del Cerebelo con tinción de Golgi, fotografía obtenida de una preparación original del laboratorio de Golgi en el Instituto di Patologia nella Università di Pavia»

Figura 2. Imágenes del sistema nervioso obtenidas por tinción de Golgi

La visión reticular, derivaba de la escasa resolución obtenida con los primitivos procedimientos de preparación y teñido. La técnica de Ramón y Cajal permitió una discriminación más fina que condujo a elaborar la teoría neuronal. El término "neurona", sin embargo, fue introducido por Waldeyer-Hartz (foto) Según esta teoría, las vías nerviosas estaban formadas por células separadas, pero en contacto, lo que permite rastrear las conexiones entre ellas.



La teoría neuronal y la polarización de las células (transmisión en un solo sentido, desde las dendritas al soma y de éste al axón) (aunque en ocasiones se haga sin pasar por el soma), crearon un nuevo paradigma en la neurociencia, pues permitió empezar a comprender el sistema nervioso. Sir Charles Scott Sherrington (foto) dio luego el nombre de "sinapsis" a la brecha intercelular por la que se transmite el impulso nervioso, iniciando el estudio de la electrofisiología mucho antes de que el microscopio electrónico mostrase de forma patente la discontinuidad celular.

Hay que tener en cuenta que en esa época existía solamente el microscopio óptico, con las mejoras que habían introducido en 1877 Ernst Abbe y Carl Zeiss (foto), que permitían obtener aumentos de hasta 2000 X, mediante la microscopía de inmersión sustituyendo el agua por aceite de cedro. Estos, sin embargo, eran instrumentos muy caros que llegaban a costar hasta 400 guldengröschen (táleros). Como comparación, téngase en cuenta que Freud cobraba como asistente en el laboratorio del Profesor Brücke en Viena apenas 280 gulden mensuales, tal vez una de las razones que lo llevó a abandonar la investigación de laboratorio y comenzar su práctica clínica como neurólogo.



Posteriormente Katz trabajando junto a Paul Fatt, José del Castillo Nicolau y Ricardo Miledi, elaboraron la hipótesis química de la liberación cuántica de neurotransmisores en la sinapsis. Su equipo descubrió que la acetilcolina liberada en la placa motora terminal, medida con pipetas de 0.5 micras de diámetro con micro-electrodos de vidrio que situaban en la unión neuromuscular, les permitía registrar mediante osciloscopios muy sensibles y precisos los milivoltajes que se generaban, múltiplos de una cantidad minúscula (o cuanta) que contendría unas 104 moléculas de acetilcolina. La liberación de esos cuanta o paquetes de acetilcolina obedecía a las leyes de la probabilidad, y Katz desarrolló análisis estadísticos para profundizar en la química de la transmisión sináptica.

Lloyd Jeffress y Donald Hebb (foto), fueron los iniciadores de la teoría de la plasticidad sináptica, de modo que cuando el axón de la neurona A lo está lo suficientemente como para excitar la neurona B persistentemente (firing) ocurre un proceso metabólico en ambas células tal que la eficiencia de la neurona B aumenta. Esto se conoce como Aprendizaje Hebbiano y es un mecanismo interactivo local, tiempo-dependiente, que incrementa la eficacia sináptica como una función de la actividad pre y post sináptica (figura 3). La investigación ha mostrado que la LTP (long term potentiation - potenciación de largo plazo) tiene este mecanismo. El aprendizaje sigue un algoritmo de entrenamiento no supervisado en el cual la fuerza sináptica (peso W) es incrementada si la neurona fuente y la neurona diana (target) están activas al mismo tiempo. Una extensión de este postulado es el decaimiento de conexiones sin uso, es decir la disminución de la fuerza sináptica cuando la neurona fuente y la target no están activas al mismo tiempo 11, 12.



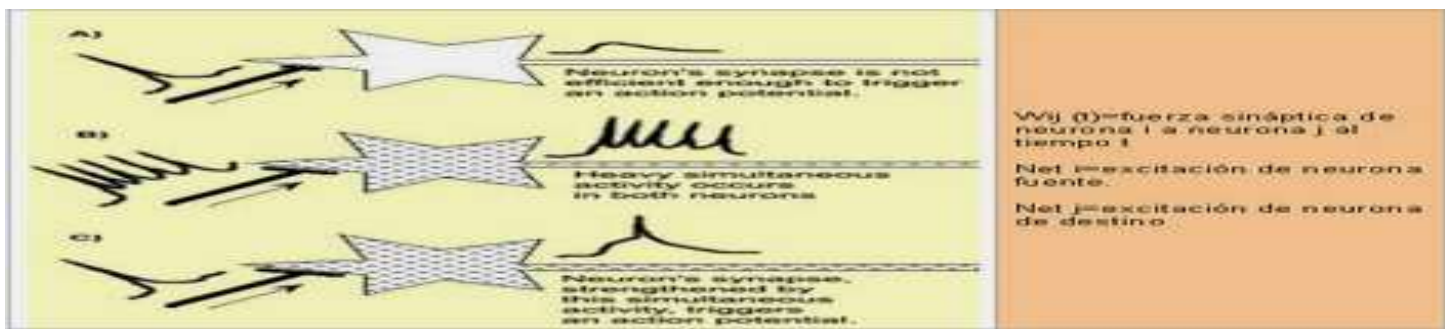


Figura 3. Ejemplo de potenciación post- sináptica



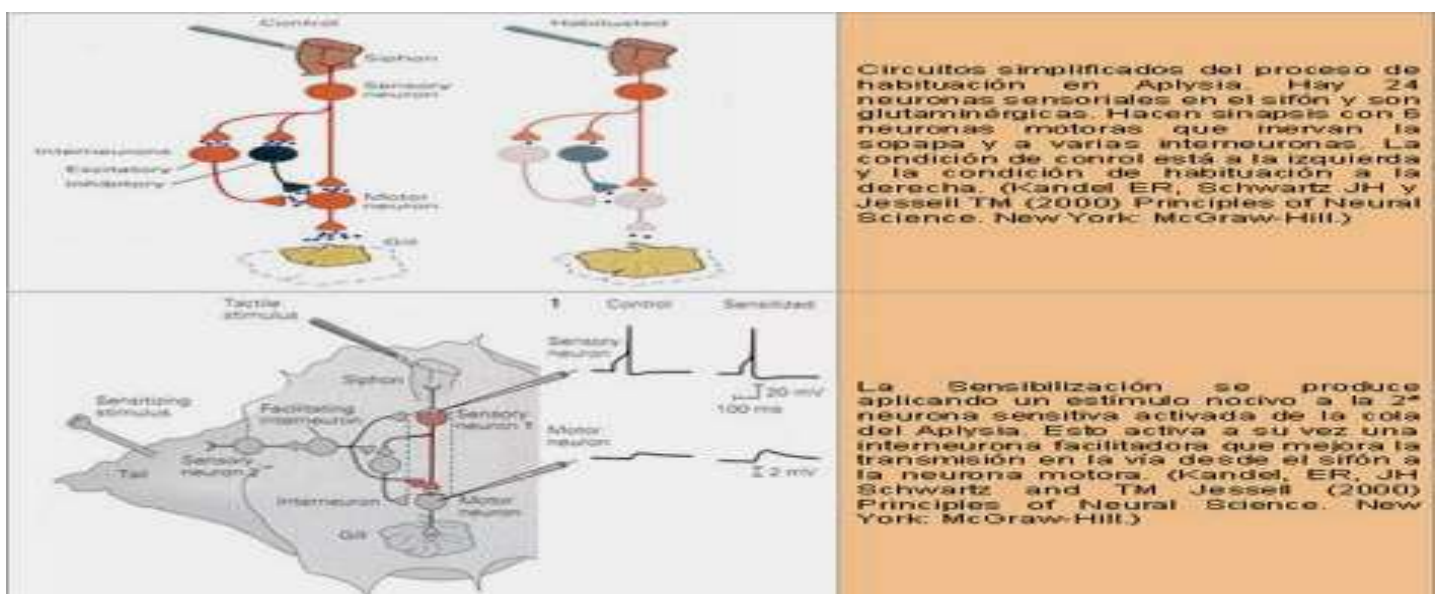
Eric Kandel (1929) (foto), retoma el problema de las relaciones entre neurociencia y psicoanálisis además de sustentar el paradigma de aprendizaje y plasticidad, habiendo trabajado inicialmente en el molusco marino *Aplysia Californica* (figura 4) y extendiendo posteriormente sus estudios hasta llegar a formular las bases del aprendizaje a largo plazo y la plasticidad neuronal (figura 5 y 6), teoría que se extiende hasta nuestros días, donde se ha logrado la visualización real de la sinapsis y que le valió la obtención del Premio Nobel de Medicina del año 2000 13, 14, 15, 16, 17. Sin caer en falsos reduccionismos, esto nos permite acercarnos a una micro-perspectiva de la estructura de nuestro cerebro, mediante una novedosa técnica de visualización.

No es descabellado pensar que tal vez este logro haya pasado por la mente de Sigmund Freud, cuando luego de trabajar en el Instituto de Fisiología de la Universidad de Viena como estudiante- investigador, se dedicó al estudio de la histología del Sistema Nervioso en peces y cangrejos encomendado por el Profesor Brücke 18, 19, 20, 21. Para estas investigaciones creó una técnica novedosa de tinción con cloruro de oro y estuvo a punto de formular la teoría neuronal. La insistencia en este punto no es gratuita porque una de las acusaciones favoritas de sus detractores es la de "no haber sido científico" 22.



Figura 4. El famoso molusco marino "Aplysia Californica"

Figura 5. Potenciación de Largo Plazo



En la actualidad La tomografía crio-electrónica, es una técnica de microscopía electrónica de transmisión. Pretende aplicar las elevadas prestaciones de estos instrumentos, que actualmente alcanzan la resolución atómica, intentando salvar los problemas que planteaban anteriormente:

- a) Preservar las estructuras nativas en condiciones de alto vacío
- b) Obtención de estructuras tridimensionales,
- c) Obtención de suficientes imágenes antes de la destrucción de la muestra por los haces electrónicos de alta energía. Para ello se congelan rápidamente las muestras en condiciones que permiten su vitrificación.

Existen dos técnicas de congelación de preparados:

- a) Las muestras finas (menos de 0,5 μm) se congelan rápidamente en etano líquido. Esta técnica es adecuada para células pequeñas y regiones celulares de poco espesor,
- b) Las muestras de mayor espesor se congelan mediante alta presión, y posteriormente se obtienen secciones finas de un espesor entre 50–200 nm con la muestra aún congelada,
- c) Previamente las muestras se pueden impregnar con oro coloidal. El microscopio se mantiene en condiciones de congelación.

Las imágenes tridimensionales se obtienen mediante algoritmos matemáticos de reconstrucción a partir de imágenes de los objetos tomadas desde múltiples direcciones. A este paso se le denomina "tomografía". Su aplicación restringe el límite de resolución de los detalles a unos 2 nm (imillonésima parte del mm!). Utilizando esta técnica, casi un siglo después de Ramón y Cajal, otro español, Rubén Fernández-Busnadiego junto con sus colaboradores 23 ha obtenido imágenes tridimensionales de la sinapsis, la estructura celular donde tiene lugar la comunicación entre las neuronas en el cerebro de los mamíferos. En la sinapsis, una célula presináptica (emisor) libera neurotransmisores sobre otra postsináptica (receptor), generando en ella un impulso eléctrico y estableciendo así la transmisión de información nerviosa (figura 6). En este trabajo los investigadores se han centrado en las diminutas vesículas (ide unos 40 nanómetros de diámetro!) que transportan y liberan los neurotransmisores desde los terminales pre-sinápticos. "Gracias a la aplicación de determinados tratamientos farmacológicos y del avanzado método de análisis de imágenes 3D que hemos desarrollado, se puede observar la multitud de estructuras filamentosas que pueblan el terminal pre- sináptico e interactúan directamente con las vesículas sinápticas, así como descubrir su papel fundamental en respuesta a la actividad eléctrica del cerebro", destaca Fernández-Busnadiego, investigador y físico del Instituto Max Planck de Bioquímica (Alemania).

Los filamentos conectan a las vesículas entre sí y con la zona activa, la parte de la membrana celular donde se produce la liberación de los neurotransmisores (figura 7). Según el físico español, estas estructuras filamentosas actúan como barreras que limitan el libre movimiento de las vesículas, manteniéndolas en su lugar hasta que llega el impulso eléctrico, además de determinar la facilidad con la que se fusionan con la membrana. La técnica en la que se basan estos descubrimientos, la crio-tomografía electrónica, permite obtener imágenes tridimensionales del interior de las células y minimizar las alteraciones estructurales. Esto es posible porque las células no están fijadas con reactivos químicos sino que están vitrificadas, es decir, congeladas tan rápidamente que el agua de su interior no tiene tiempo de cristalizar y se mantiene en estado sólido (figura 8). El uso de los nano-tomógrafos especialmente equipados, permite la visualización de estas muestras, que se conservan siempre a temperaturas de nitrógeno líquido (inferiores a -140 °C). Además, este método no requiere de tinciones adicionales, por lo que la densidad de las estructuras biológicas se observa directamente. Este artículo aparece en la portada del mes de Enero del 2010 en la revista Journal of Cell Biology

Figura 6. En 1 mm³ de tejido cerebral se destaca el impresionante número de neuronas y las sinapsis que se derivan de sus conexiones-

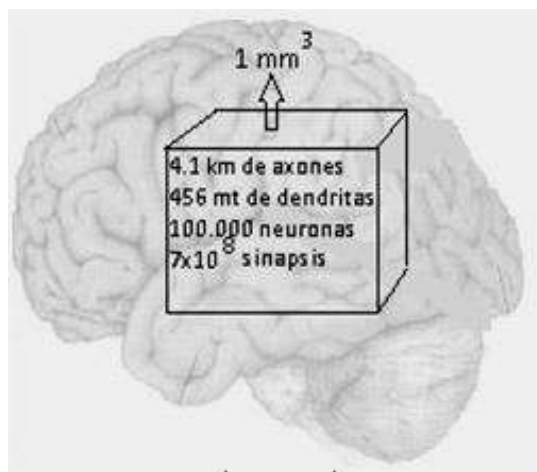


Figura 7. Morfología pre-sináptica visualizada en nano-tomografías de sinapsis congeladas.

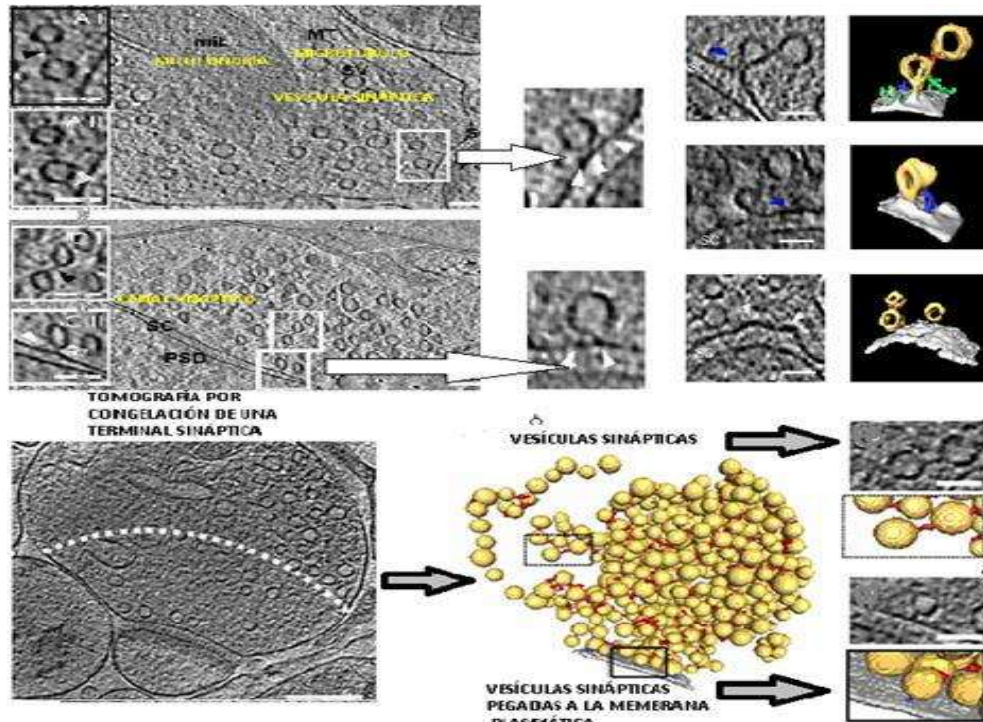
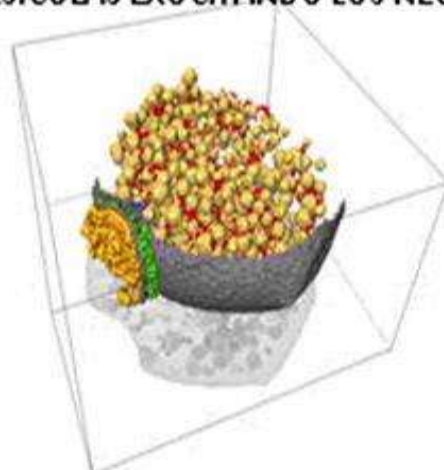


Figura 8. Visualización tridimensional de la sinapsis. (Imagen: Fernández-Busnadiego et al.)

**IMAGEN 3D DE UN SEGMENTO DE MEMBRANA PLASMÁTICA
CON LAS VESÍCULAS SINÁPTICAS EN MARRÓN Y ROJO Y EN
VERDE LAS VESÍCULAS EXOCITANDO LOS NEUROTRANSMISORES**



Bibliografía

1. Ramón y Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés
2. Ramón y Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertebres. Paris: Maloine; 1909, 1911.
3. Ramon y Cajal S. Histology of the nervous system of man and vertebrates. New York: Oxford Univ. Press; 1995.
4. Golgi C. Opera omnia. Milano:Hoepli, 1903-1929.
5. Benvogli M. Life and discoveries of Camillo Golgi. Nobel e-Museum <http://www.nobel.se/medicine/articles/golgi/index.html> First published April, 20, 1998.
6. Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. New Haven, CT: Yale University Press; 1906.
7. Zeiss F, Friess H. Carl Zeiss und seine Sippe. Eine Sammlung genealogischer Tatsachen, herausgegeben aus Anlaß des 150. Geburtstages des Werksgründers. Starke, Limburg 1966.
8. Zeiss E. Hof- und Universitätsmechanikus Dr. h. c. Carl Zeiss, der Gründer der Optischen Werkstätte zu Jena. Eine biographische Studie aus der Sicht seiner Zeit und seiner Verwandtschaft. Sippenverband Zeiss, 1966.
9. Stone I. Pasiones del Espíritu. La vida Intensa de Freud. Emecé, 2001.
10. Katz BS. Nerve, Muscle and Synapse. McGraw-Hill Companies, New Biology Series. 1966
11. Hebb, DO. The organization of behavior, Nueva York, John Wiley & Sons, 1949 [trad. español: Organización de la conducta, Madrid, Debate,1985].
12. Jeffress LA. A Place Theory of Sound Localization. Journal of Comparative and Physiological Psychology 1948, 41:35-39.
13. Kandel ER. Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality
14. Kandel ER. Principles of neural science, Nueva York, Mc.Graw-Hill, 2000 [trad. esp: Principios de neurociencia, Madrid, McGraw-Hill,2001].
15. Kandel ER. In search of memory. The emergence of a new science of mind, Nueva York, W.W. Norton, 2006 [edición española: En Busca De La Memoria: El Nacimiento De Una Nueva Ciencia De La Mente Buenos Aires, Katz editores, 2007].
16. Malenka RC. The long-term potential of LTP. Nature Reviews Neuroscience 2003, 4.
17. Video de una conferencia de 56 minutos con el laureado Nobel: Eric Kandel <http://www.truveo.com/charlie-rose-an-hour-with-nobel-laureate-and/id/2472816115>
18. Freud S. Beobachtungen über Gestalt und Feineren Bau der als Hoden Beschriebenen Lappenorgane des Aals. [Observations on the Formation and More Delicate Structure of Lobe-Shaped Organs of the Eel Described as Testicles.] 1877.
19. Freud S. Eine neue Methode zum Studium des Faserverlaufes im Central Nervensystem. Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften 1884, 22, (11):161-163.
20. Freud S. A new histological method for the study of nerve-tracts in the brain and spinal chord. Brain: A Journal of Neurology. 1884; Vol. 7: pp. 86-88.
21. Galbis-Reig D. Sigmund Freud: Forgotten Contributions to Neurology, Neuropathology, and Anesthesia. The Internet Journal of Neurology 2004, 3(1).
22. Abecassis I. Baruch Spinoza- Sigmund Freud.Círculo Médico De Rosario. Comisión De Cultura Ciclo De Conferencias "Vidas Paralelas"- 10 De Setiembre De 2007
23. Rubén Fernández-Busnadiego, Benoît Zuber, Ulrike Elisabeth Maurer, Marek Cyrkaff, Wolfgang Baumeister y Vladan Lučić. Quantitative analysis of the native presynaptic cytomatrix by cryoelectron tomography. The Journal of Cell Biology 2010, 188, (1):145-156.