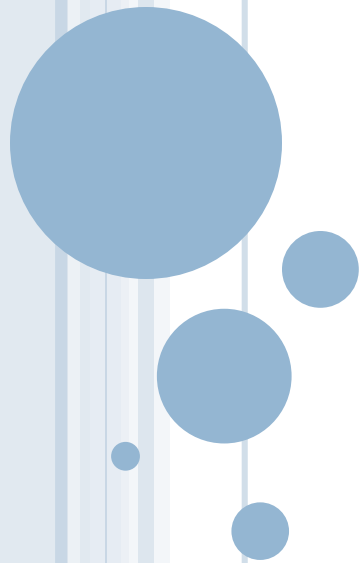




# Sinapsis I



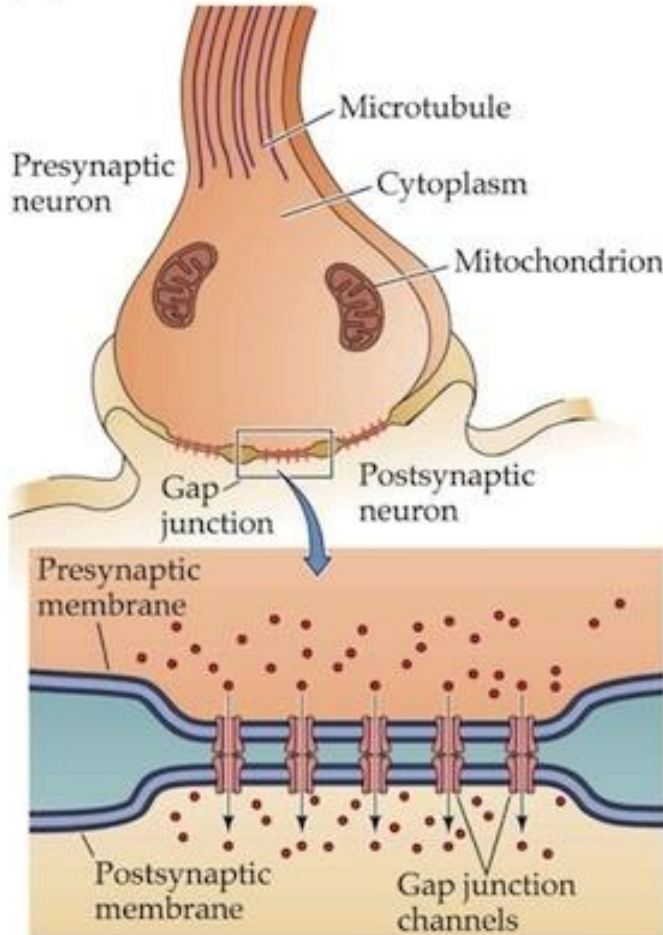
**Definición:** Uniones especializadas entre neuronas o entre neuronas y otras células excitables donde la información se transmite de una a otra con gran precisión espacial y temporal.



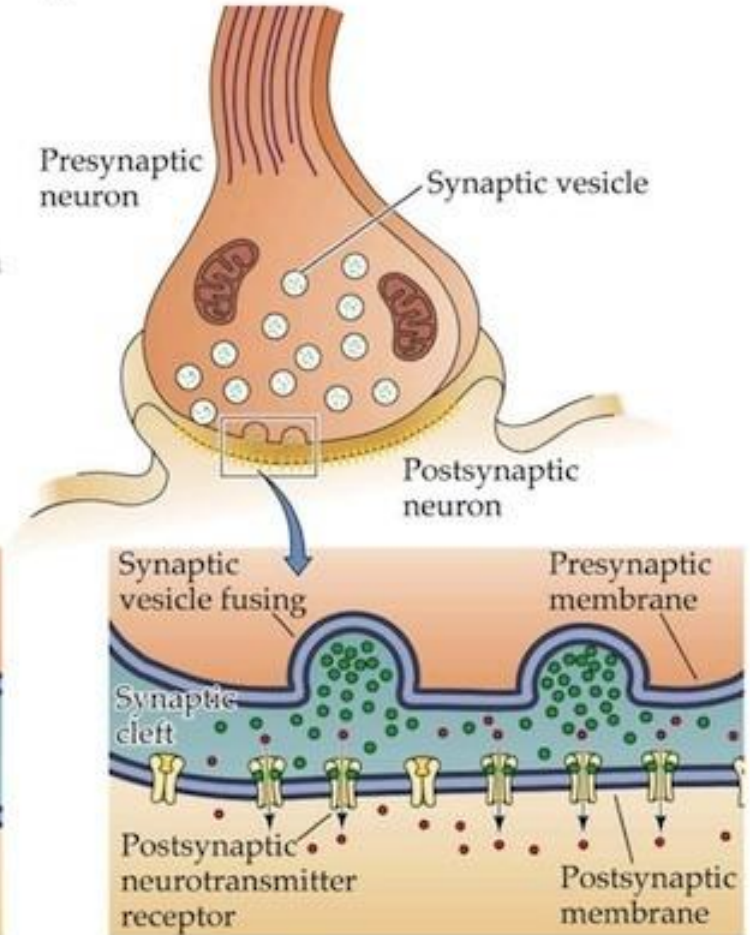
Clasificación:

- ❖ Eléctrica
- ❖ Química
- ❖ Mixta

(A) ELECTRONIC SYNAPSE



(B) CHEMICAL SYNAPSE



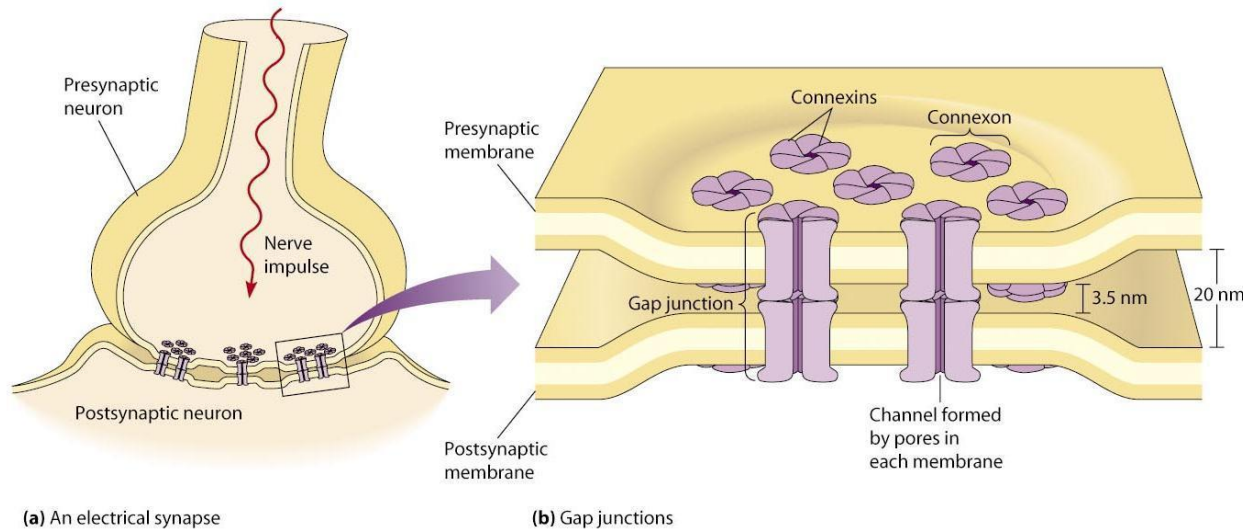
# Comparación entre sinapsis química y eléctrica



Tipo	Distancia entre la membrana pre y postsináptica	Continuidad en citoplasma pre y post sináptico	Componentes	Agente transmisor	Demora sináptica	Dirección de la transmisión
Eléctrica (Simétrica)	3,5 nm	Si	Canales intercelulares	Corriente iónica	Prácticamente ausente	Bidireccional
Química (Asimétrica)	20-40 nm	No	Vesículas y zonas activas presinápticas y receptores postsinápticos.	Transmisor químico	1-5 ms	Unidireccional.

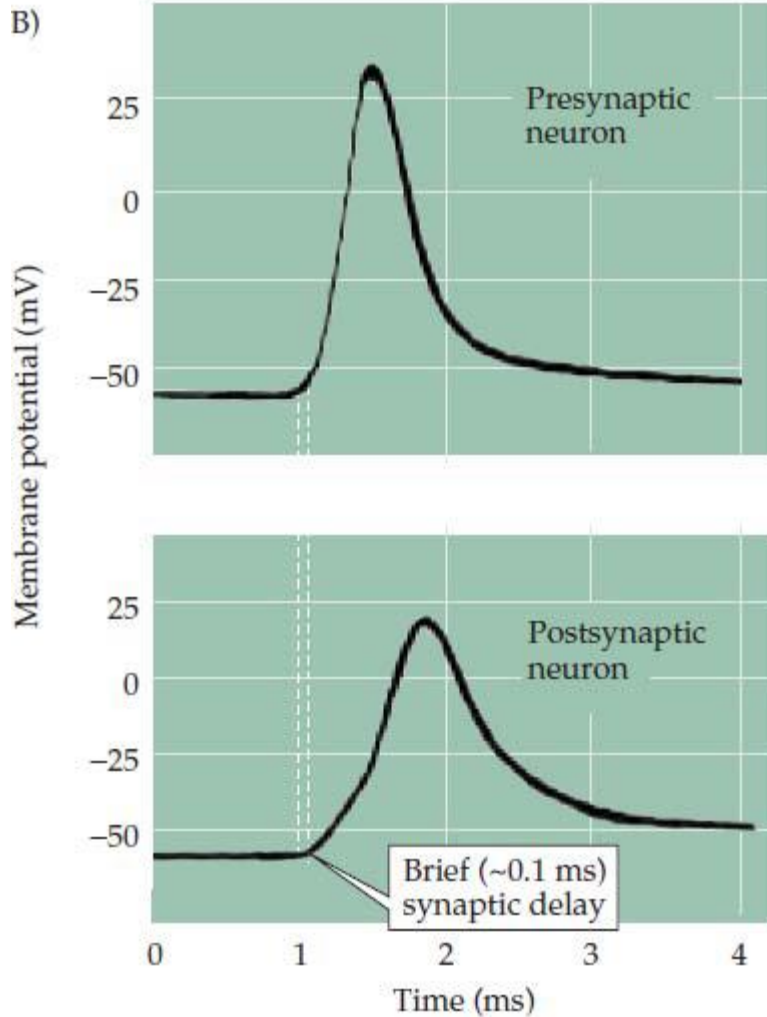


# Sinapsis eléctrica

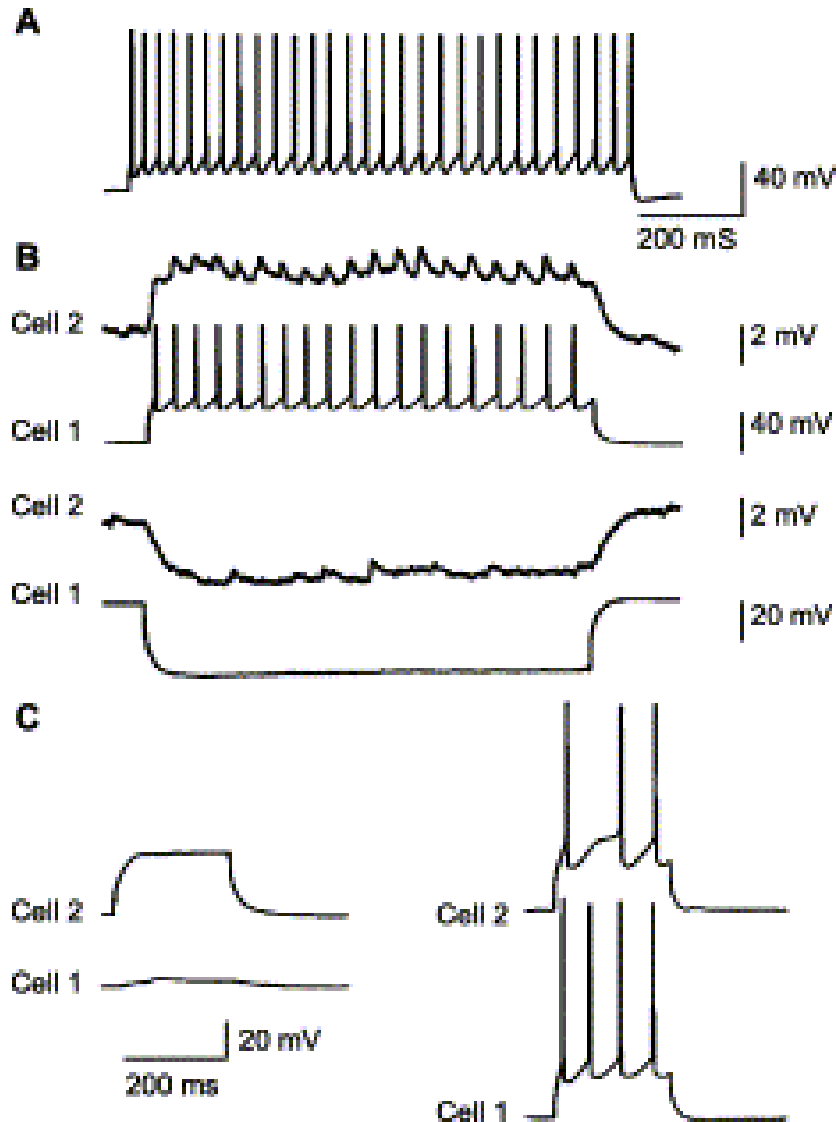


Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

- Terminal presináptica y postsináptica están comunicadas de manera directa por canales intercelulares con un poro central, unión de tipo GAP.
- Los canales tienen 2 conformaciones: abiertos o cerrados.
- Cada canal está formado por 2 hemicanales, uno inserto en la membrana presináptica y otro en la postsináptica.
- Cada hemicanal, también llamado conexón, está compuesto por 6 subunidades protéicas llamadas conexinas.



- Pasaje pasivo de corriente
- Transmisión rápida, tiempo de latencia prácticamente inexistente.
- Transmisión de corrientes subumbrales como supraumbrales, hiperpolarizantes o despolarizantes.
- Bidireccionales. Ambas células pueden actuar como pre o postsináptica, esto dependerá del sentido de la corriente.
- La respuesta postsináptica es proporcional a la presináptica.
- Cuanto más grande sea la neurona más canales va a tener y por ende ejercerá menor resistencia al pasaje de corriente.

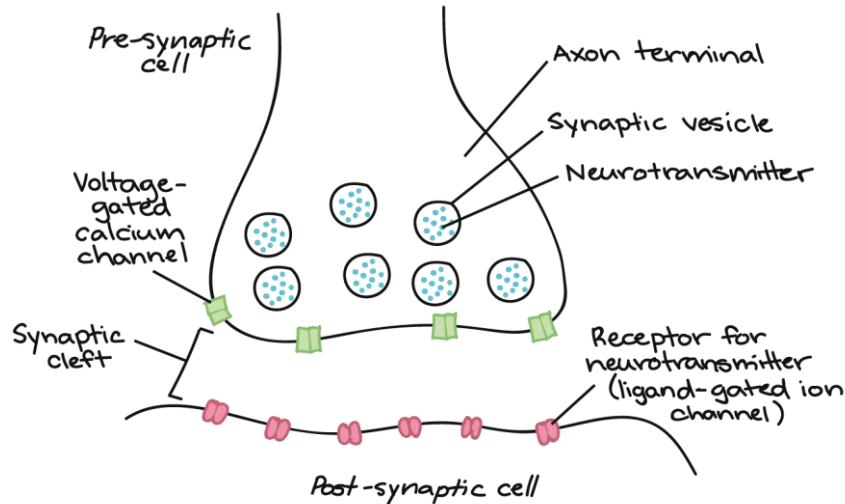


- La respuesta de la neurona postsináptica es proporcional a la presináptica.
- Existe un filtrado de la información.

Fig. 2. Electrical coupling between mouse hippocampal interneurons. Dual whole-cell patch-clamp recordings performed in brain slices on pairs of fast-spiking interneurons from the dentate gyrus region of the hippocampus have demonstrated that the vast majority of cell pairs are electrically coupled [30,41]. (A) Fast-spiking interneurons in the dentate gyrus are identified on the basis of their morphology, location and action potential firing patterns (illustrated here by a representative trace). (B) Electrical coupling between fast-spiking interneurons is reciprocal. Voltage responses in cell 1 following depolarizing (upper traces) or hyperpolarizing (lower traces) current injections are reflected in cell 2, albeit with a significant reduction in amplitude. (C) Electrical coupling is likely to promote the generation of action potentials. When cell 2 of a pair is injected with sub-threshold current pulses, no action potentials are recorded in either cell (left traces). In pairs of electrically coupled interneurons a sub-threshold depolarizing current, however, facilitates the generation of action potentials when concomitant firing is evoked in the second interneuron (reprinted from Ref. [39], with permission from Elsevier).



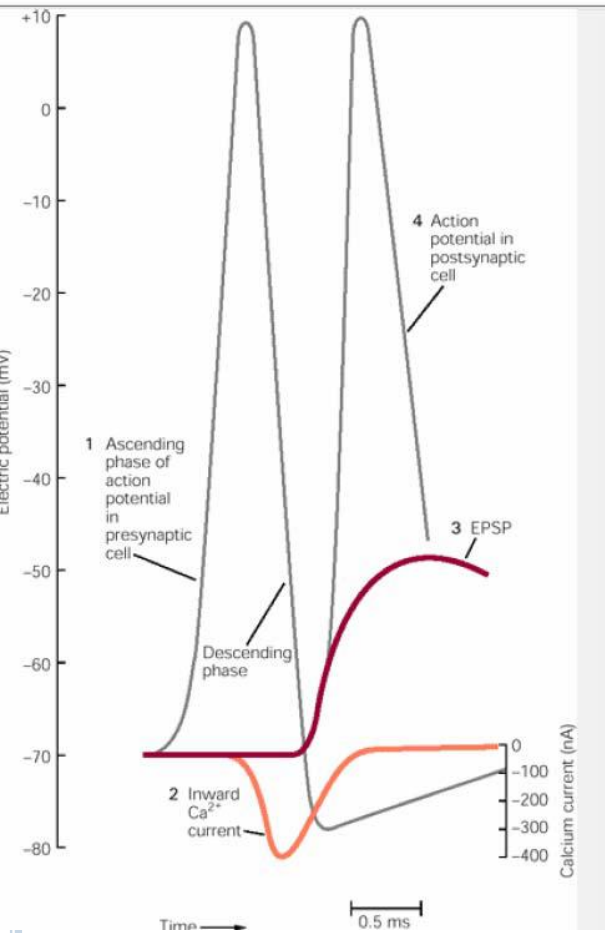
# Sinapsis Química



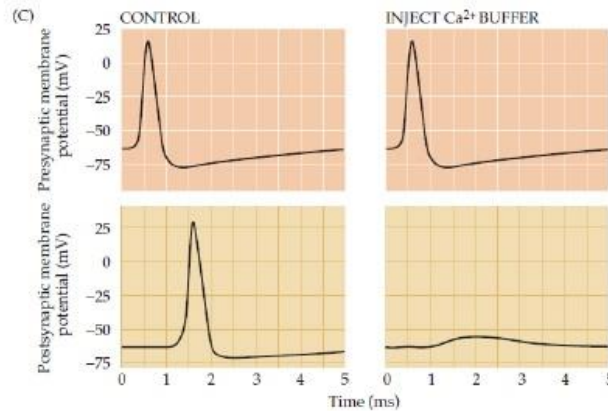
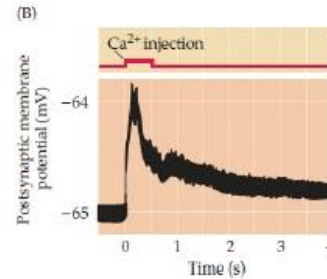
❖ Lo único que genera la liberación del neurotransmisor es la llegada de un PA.

- ❖ La transmisión de la información se da mediante una sucesión de fenómenos complejos entre los que la neurosecreción juega un papel central.
- ❖ La terminal presináptica contiene vesículas sinápticas donde se encuentra el neurotransmisor.
- ❖ Las vesículas se fusionan con la terminal presináptica liberando el neurotransmisor hacia la hendidura sináptica.
- ❖ La terminal postsináptica tiene receptores para los neurotransmisores liberados.
- ❖ Ambas terminales pre y postsinápticas están especializadas en la tarea que les toca, la terminal presináptica libera el neurotransmisor y la postsináptica lo reconoce y genera una respuesta postsináptica.

# Ca<sup>2+</sup> y su rol en la liberación de los Neurotransmisores



Microinyección de calcio en la terminal presináptica en ausencia de APs



Microinyección de quelantes de calcio en la terminal presináptica.

Modificado de Smith *et al.*, 1993, Miledi *et al.*, 1971, Adler *et al.*, 1991.

- ❖ Cuando llega el PA la terminal presináptica esto ocasiona la apertura de los canales de Ca<sup>2+</sup> voltaje dependientes determinando así una corriente entrante de Ca<sup>2+</sup> hacia la célula, que llevará a la liberación de los neurotransmisores hacia la hendidura sináptica.
- ❖ La cantidad de neurotransmisor liberado es proporcional a la cantidad de Ca<sup>2+</sup> que ingresó a la célula.

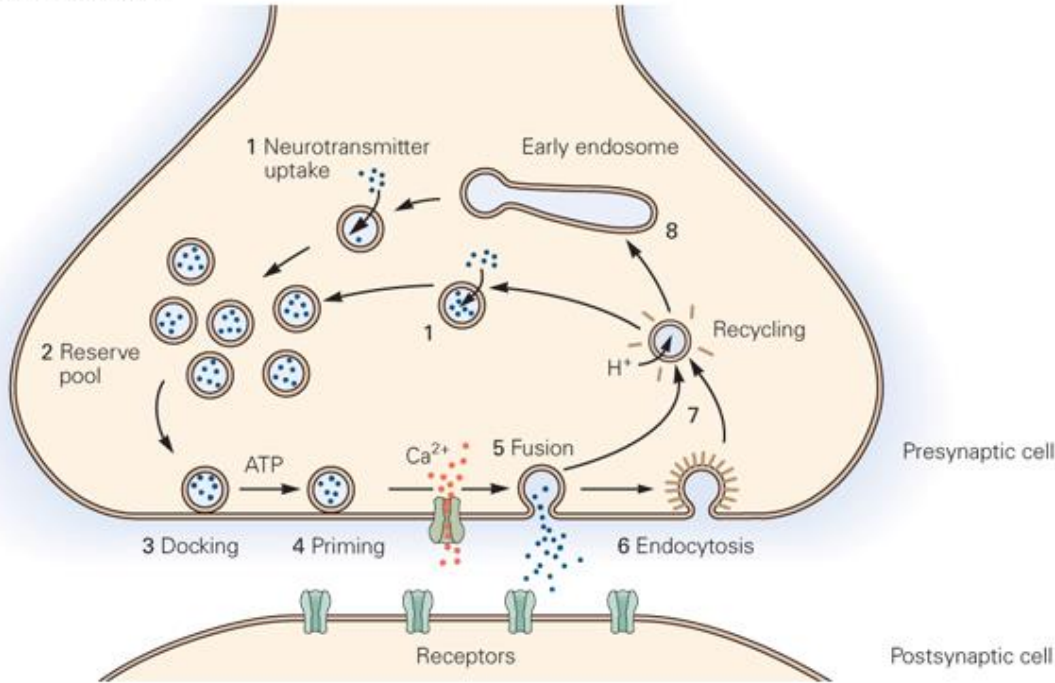
❖ Cuando se inyectan quelantes que secuestran el Ca<sup>2+</sup> no se genera la respuesta postsináptica que si se genera en la situación control



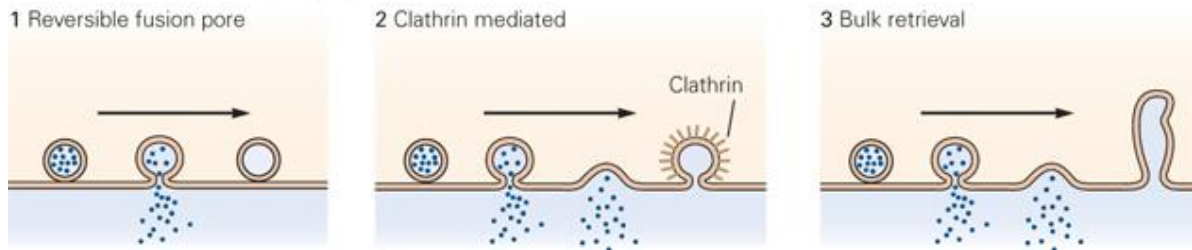
# Ciclo de las vesículas sinápticas



A Synaptic vesicle cycle



B Mechanisms for recycling synaptic vesicles



- ❖ Hay vesículas cargadas que están en contacto con la membrana presináptica esperando a la llegada del PA.
- ❖ Cuando llega el PA esto ocasiona la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje dependientes lo cual genera un aumento del  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ .
- ❖ El  $\uparrow [\text{Ca}^{2+}]_i$  desencadena la fusión de a membrana vesicular con la membrana presináptica liberando así el neurotransmisor.



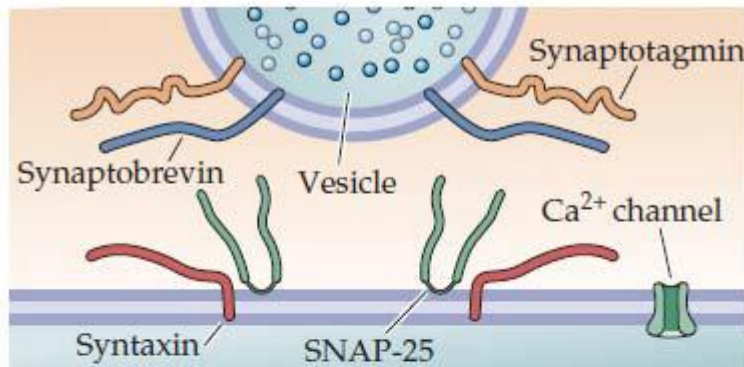
# Complejo SNARE: Liberación del neurotransmisor



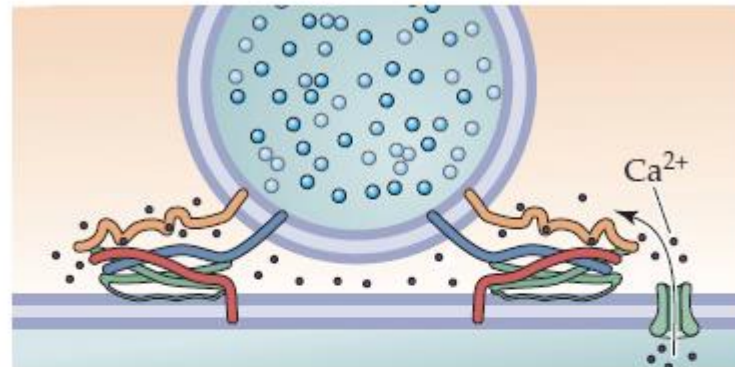
- Sinaptobrevina
- Sintaxina
- SNAP-25

❖ El complejo de proteínas SNARE se encarga de anclar la vesícula a la membrana presináptica. Cuando el  $\text{Ca}^{2+}$  ingresa a la célula activa la Sinaptotagmina que provoca la fusión de la vesícula con a membrana sináptica.

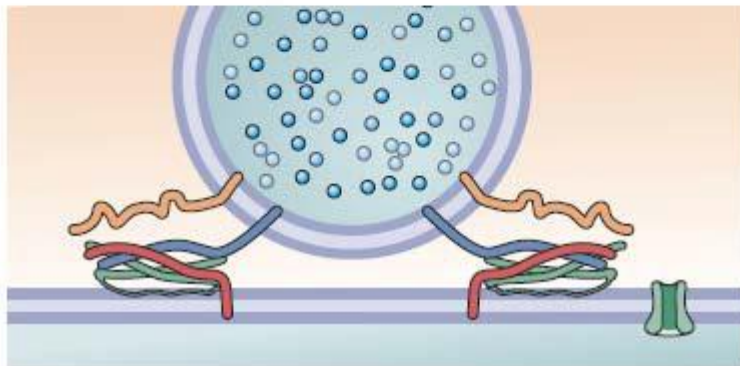
(1) Vesicle docks



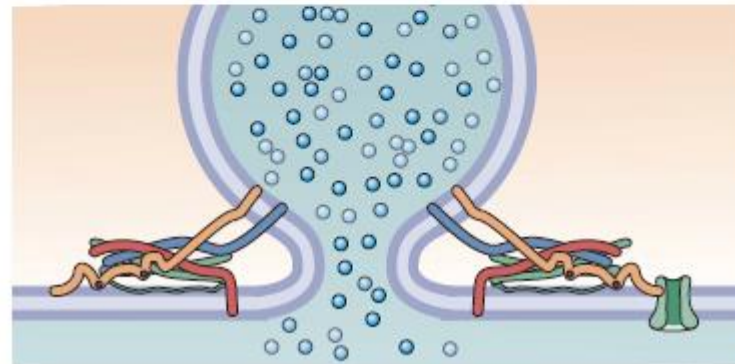
(3) Entering  $\text{Ca}^{2+}$  binds to synaptotagmin

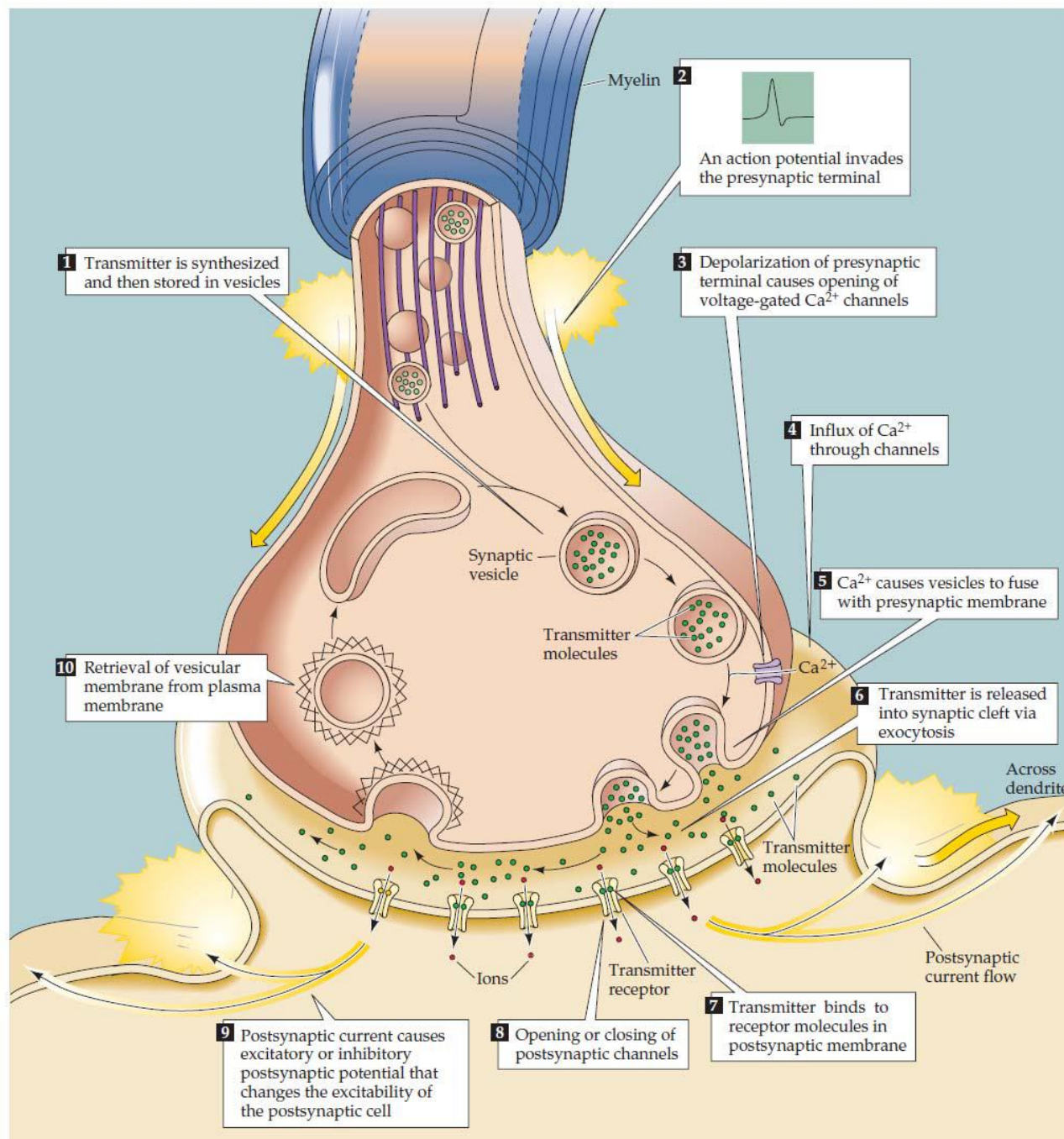


(2) SNARE complexes form to pull membranes together



(4)  $\text{Ca}^{2+}$ -bound synaptotagmin catalyzes membrane fusion



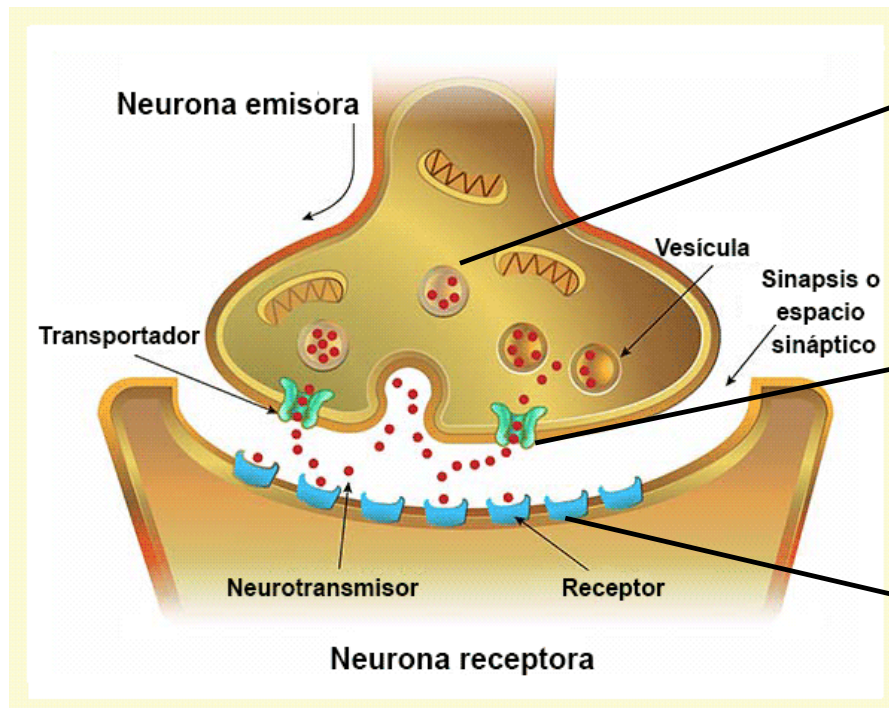


1. Almacenamiento del Neurotransmisor en las vesículas.
2. Llegada de PA a la terminal presináptica.
3. Apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  voltaje dependientes.
4. Corriente entrante de  $\text{Ca}^{2+}$  que aumenta el  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ .
5.  $\text{Ca}^{2+}$  causa que las vesículas se fusionen con la membrana presináptica.
6. El neurotransmisor es liberado hacia la hendidura sináptica.
7. El neurotransmisor se une a sus receptores en la membrana postsináptica.
8. Apertura o cierre de canales en la terminal postsináptica.

# Neurotransmisores

Definición: Mediador químico que se libera al espacio sináptico cuando el terminal presináptico es estimulado, y es capaz de unirse a los receptores ubicados en la membrana postsináptica, generando una respuesta fisiológica.

## Criterios de definición:



1- Localizado en terminal presináptica.

2- Se libera en respuesta al PA.

3- Tiene receptores específicos en la terminal postsináptica.



# Clasificación:



Tipo de sustancia		Ejemplos	
Pequeñas moléculas neurotransmisoras (NT Cásicos)	Ester	Acetilcolina	
	Aminoácidos	Glicina	
		GABA	
		Glutamato	
		Aspartato	
	Aminas Biógenas	Catecolaminas	Epinefrina (Adrenalina)
			Norepinefrina (Noradrenalina)
			Dopamina
		Indolaminas	Serotonina
			Histamina
Neuropéptidos	Endorfinas, Sustancia P, Colecistoquinina, Encefalinas.		
Otros	ATP, NO, CO		

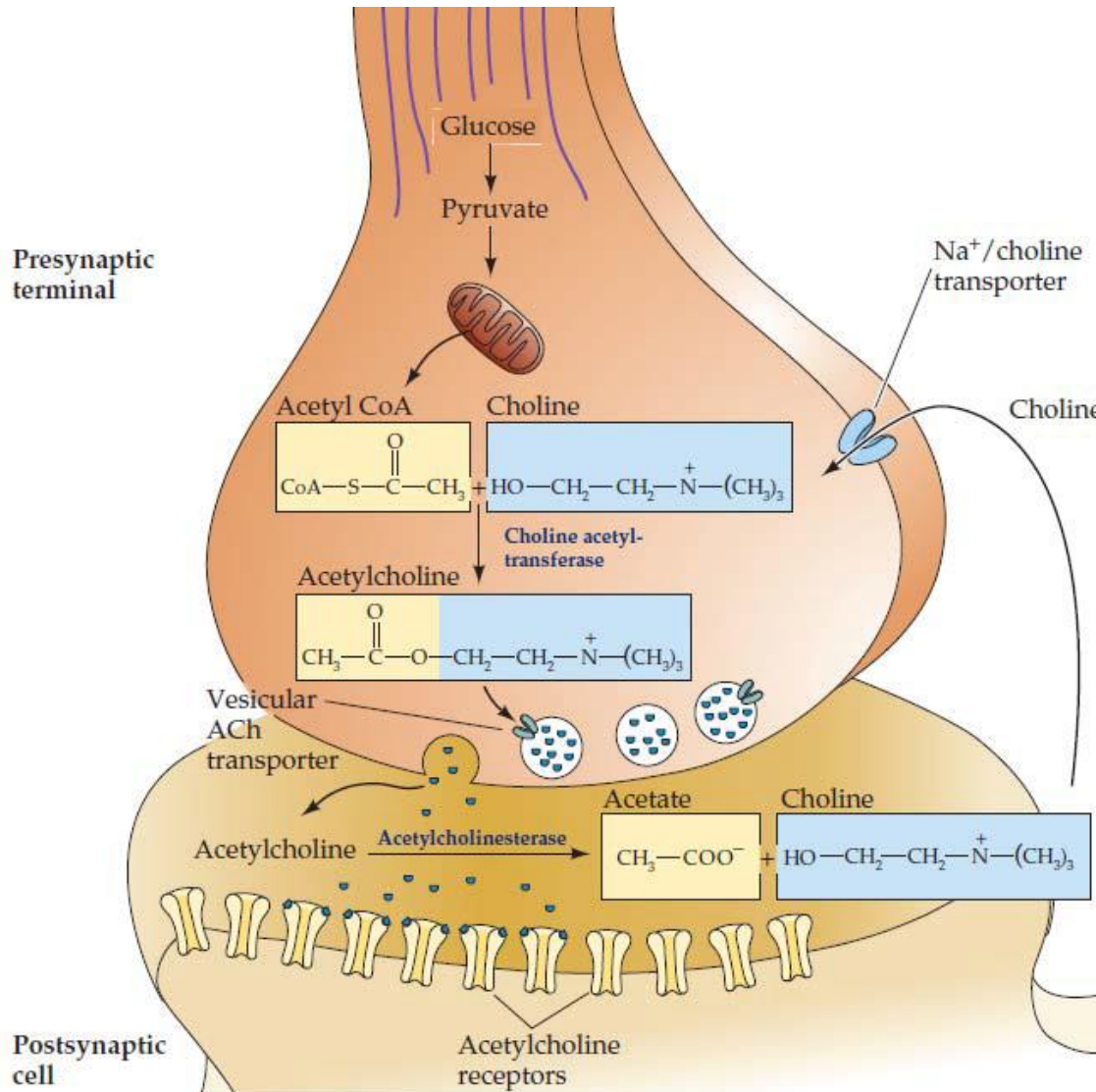
# Diferencias entre Neurotransmisores Clásicos y Neuropéptidos



	Nt. Clásicos	Neuropéptidos
Síntesis	Terminal Presináptica	Soma Neural
Vesícula	Vesículas pequeñas y transparentes	Vesículas grandes y electrodensas
Lugar de Exocitosis	Zona Activa	No Zona Activa
Exocitosis	Bajas y altas frecuencias	Altas frecuencias
Eliminación	Degradación o recaptación	Difusión
Acción	Más rápida	Más lenta
Recaptación de vesículas	Si	No



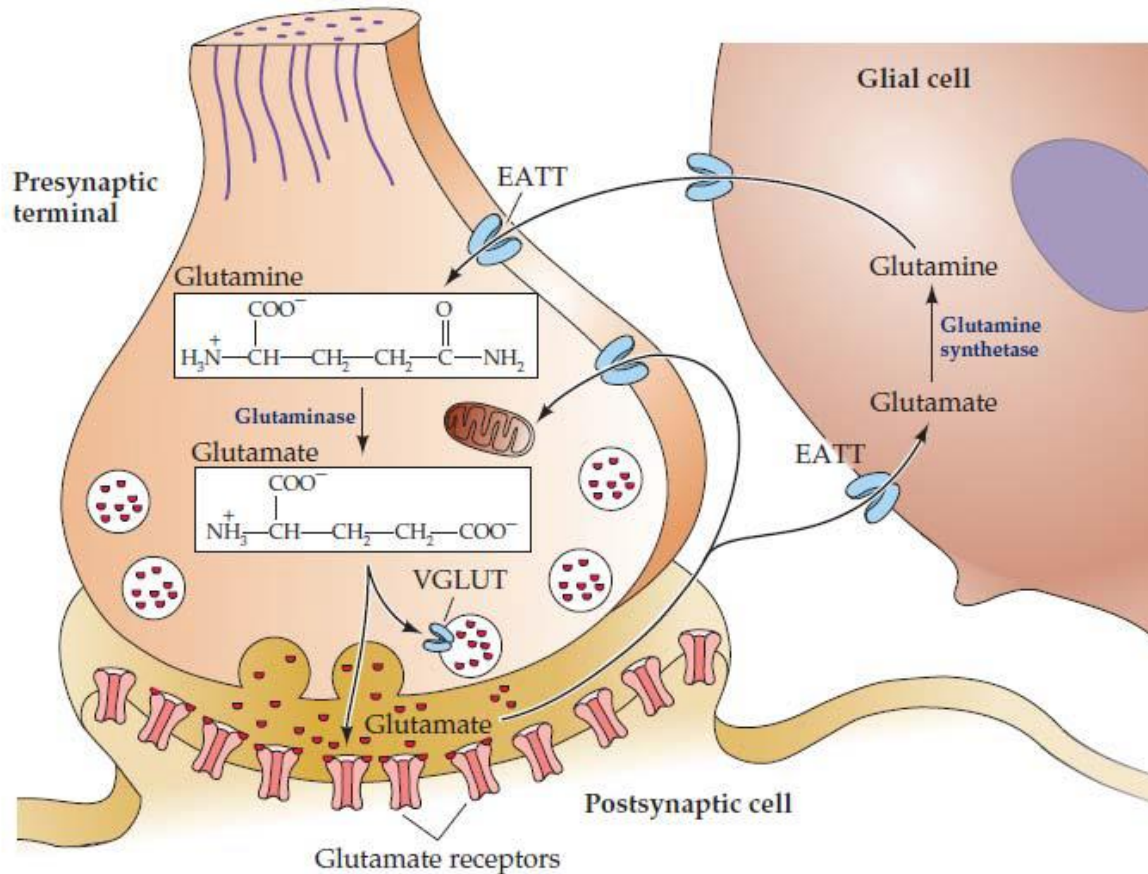
# Acetilcolina



- ❖ La Colina Acetiltransferasa sintetiza Acetilcolina a partir de Colina y Acetil-CoA.
- ❖ La Acetilcolina es almacenada en vesículas.
- ❖ En la hendidura sináptica la Acetilcolina es degradada en Colina y Acetil-CoA por la Acetilcolinesterasa y la Colina es recaptada por la célula Presináptica.



# Glutamato

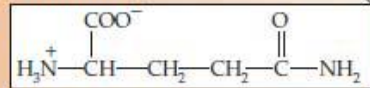


Presynaptic terminal

Glial cell

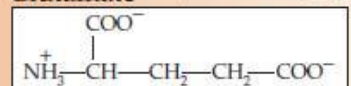
EAT

Glutamine



Glutaminase

Glutamate



VGLUT

Glutamate

Postsynaptic cell

Glutamate receptors

Glutamine

Glutamine synthetase

Glutamate

EAT

- ❖ Glutaminasa transforma la Glutamina en Glutamato a nivel de la terminal presináptica.
- ❖ El Glutamato es transportado hacia la vesícula.
- ❖ La remoción del Glutamato de la hendidura sináptica se puede dar por 2 vías: recaptación de célula presináptica o recaptación por glia.

❖ La célula glial luego transforma el Glutamato en Glutamina y libera la misma al espacio extracelular desde donde es recaptada por la célula presináptica.

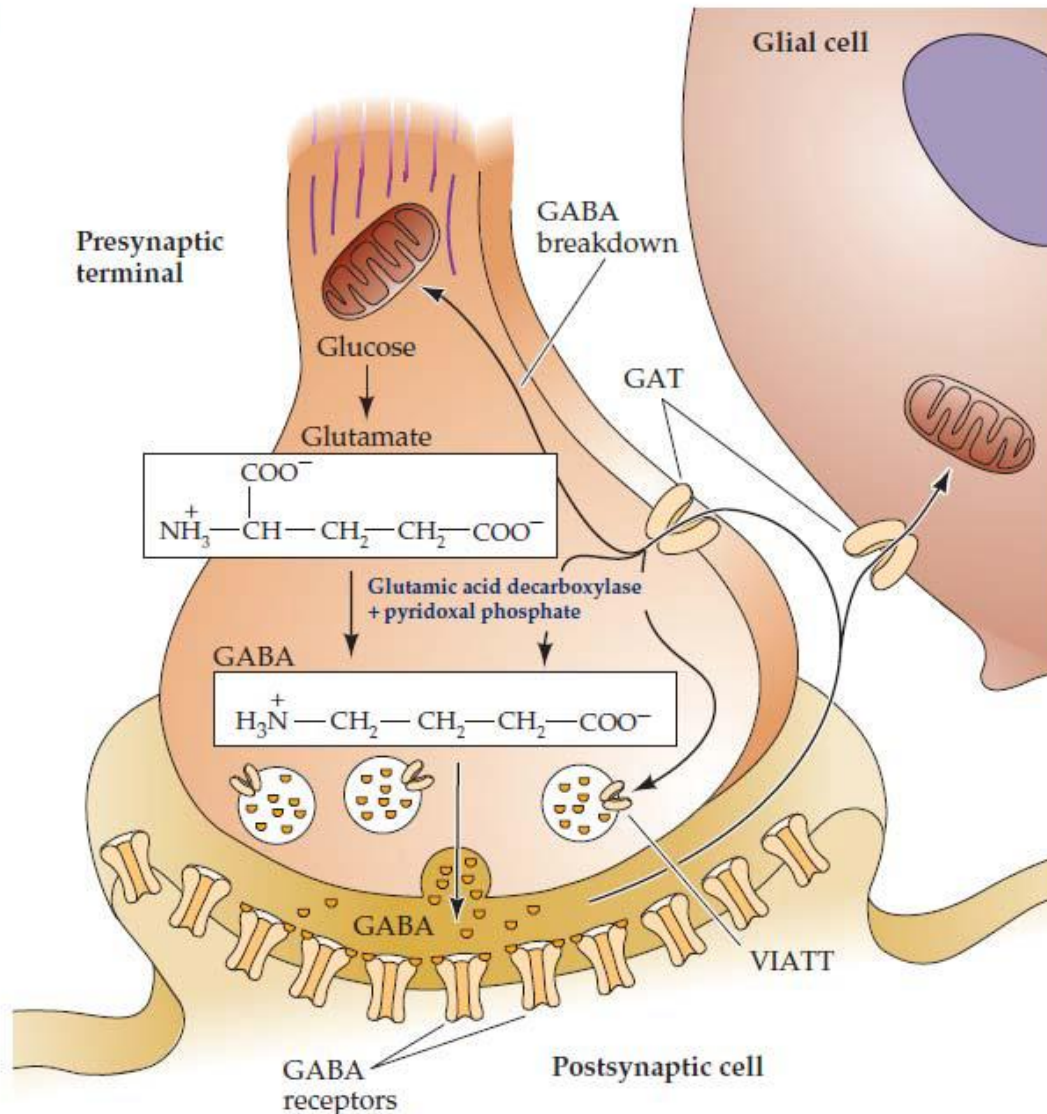




# GABA

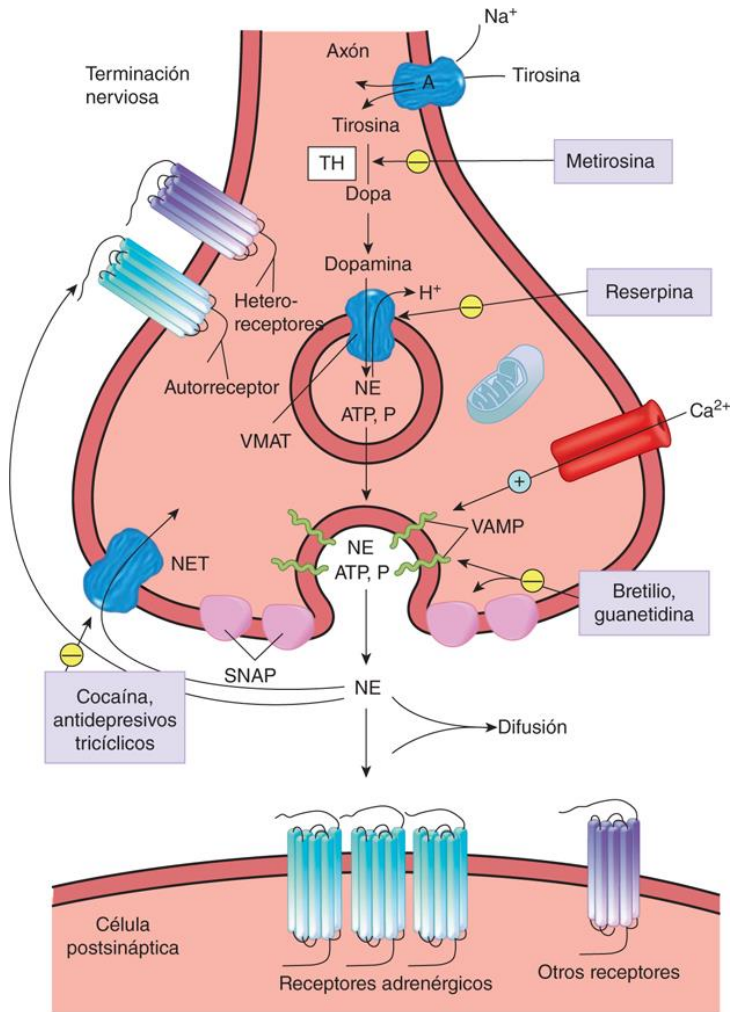
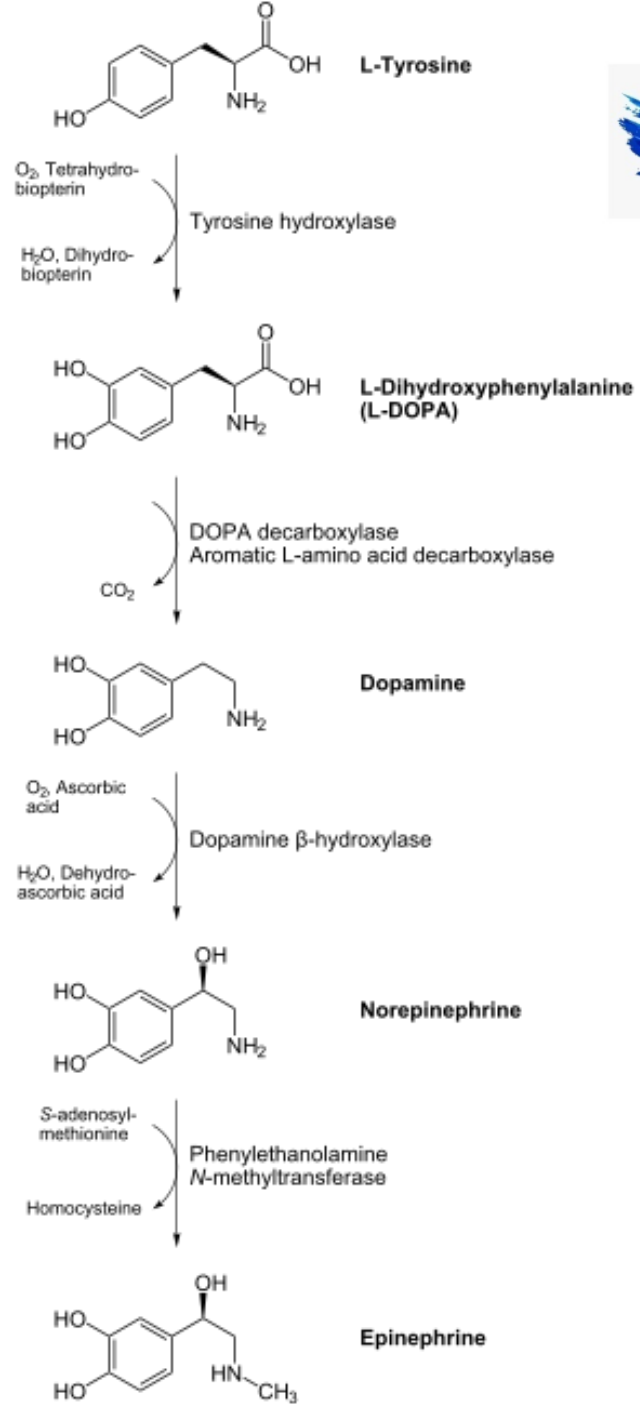


(A)



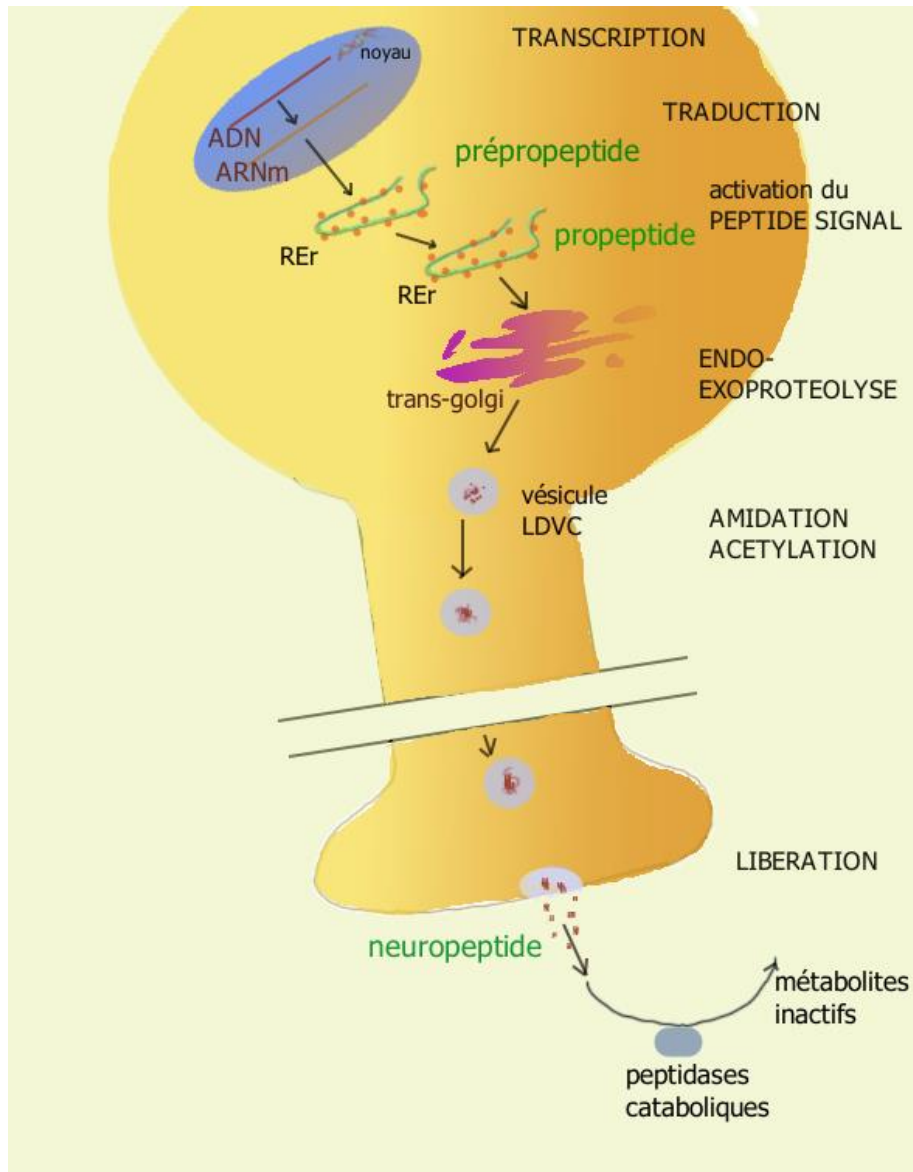
- ❖ Se sintetiza a partir de Glutamato por medio de una enzima llamada Ácido Glutámico Descarboxilasa.
- ❖ Desde la hendidura sináptica el GABA puede ser recaptado por la célula presináptica o internalizado por células de la glia.
- ❖ Una vez internalizado puede ser transformado en Succinato o volver a empaquetarse en vesículas sinápticas.

# Aminas Biógenas: Catecolaminas



Fuente: Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Scott Boitano, Heddwen L. Brooks:  
Ganong. Fisiología médica, 25e: www.accessmedicina.com  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

# Neuropéptidos



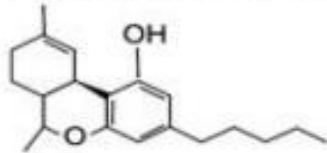
- ❖ Se sintetizan en el soma donde son también incorporados a las vesículas y desde ahí viajan la terminal presináptica.
- ❖ Su exocitosis puede tener lugar en cualquier sitio de la membrana terminal.
- ❖ Su exocitosis depende de una elevación general de  $Ca^{2+}$ , a diferencia de las vesículas de NT clásicos que dependen de una elevación local.
- ❖ Requiere una estimulación de mayor frecuencia para su liberación.
- ❖ La membrana de la vesícula y el neuropéptido no son reciclados.

# Sistema Endocanabinoide



## Cannabinoides derivados de plantas

$\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol (THC)

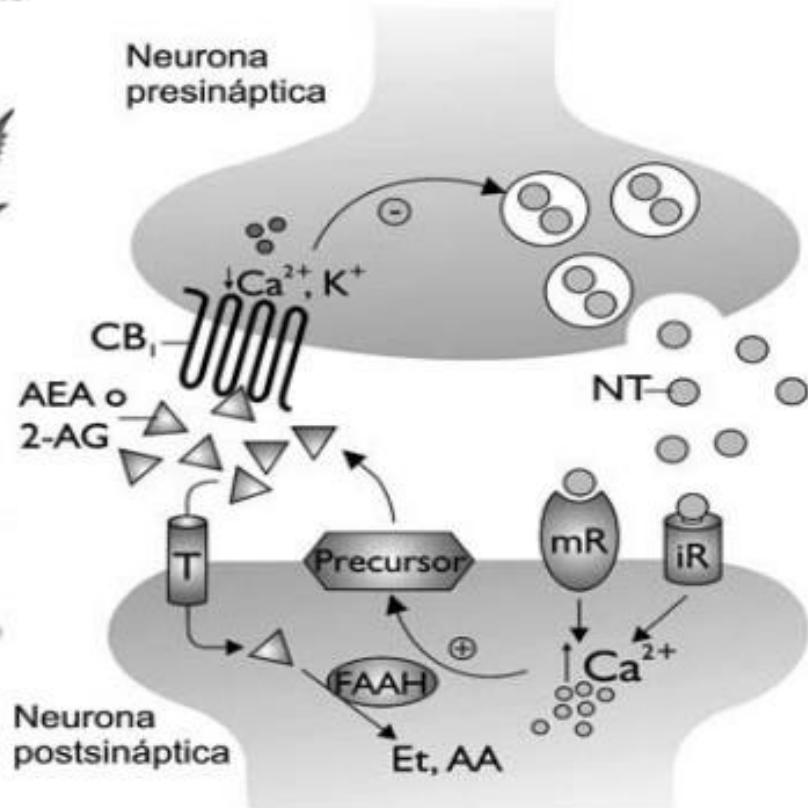


## Cannabinoides endógenos

Anandamida (AEA)



2-araquidonil-glicerol (2-AG)



- Los cannabinoides endógenos son liberados por la terminal postsináptica y luego captados por la terminal presináptica que posee receptores para los mismos, de tipo CB-1.
- Al unirse el endocanabinoide al receptor CB-1 ocasiona un descenso en la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular, bloqueando la liberación del NT.
- El efecto va a ser excitatorio o inhibitorio dependiendo de la sinapsis en la cual esté actuando.

# Distribución de receptores



## ● CB1 presente:

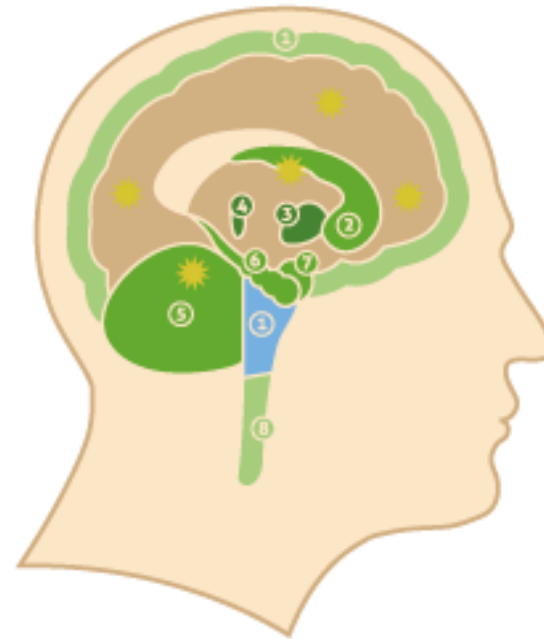
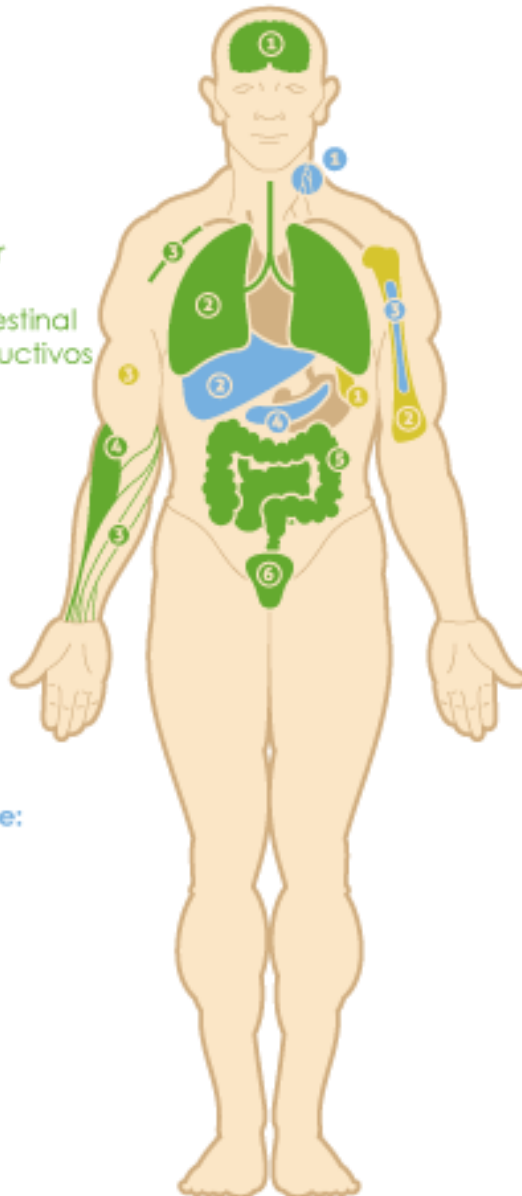
1. Cerebro
2. Pulmones
3. Sistema vascular
4. Músculos
5. Tracto gastrointestinal
6. Órganos reproductivos

## ● CB2 presente:

1. Bazo
2. Huesos
3. Piel

## ● CB1 + CB2 presente:

1. Sistema inmune
2. Hígado
3. Médula ósea
4. Páncreas



## ●● CB1 presente:

1. Córtex
2. Núcleo caudado y putamen (nucleus accumbens)
3. Ganglios basales
4. Hipotálamo
5. Cerebelo
6. Hipocampo
7. Amígdala
8. Médula espinal

## ☀ CB2 presente:

Células gliales

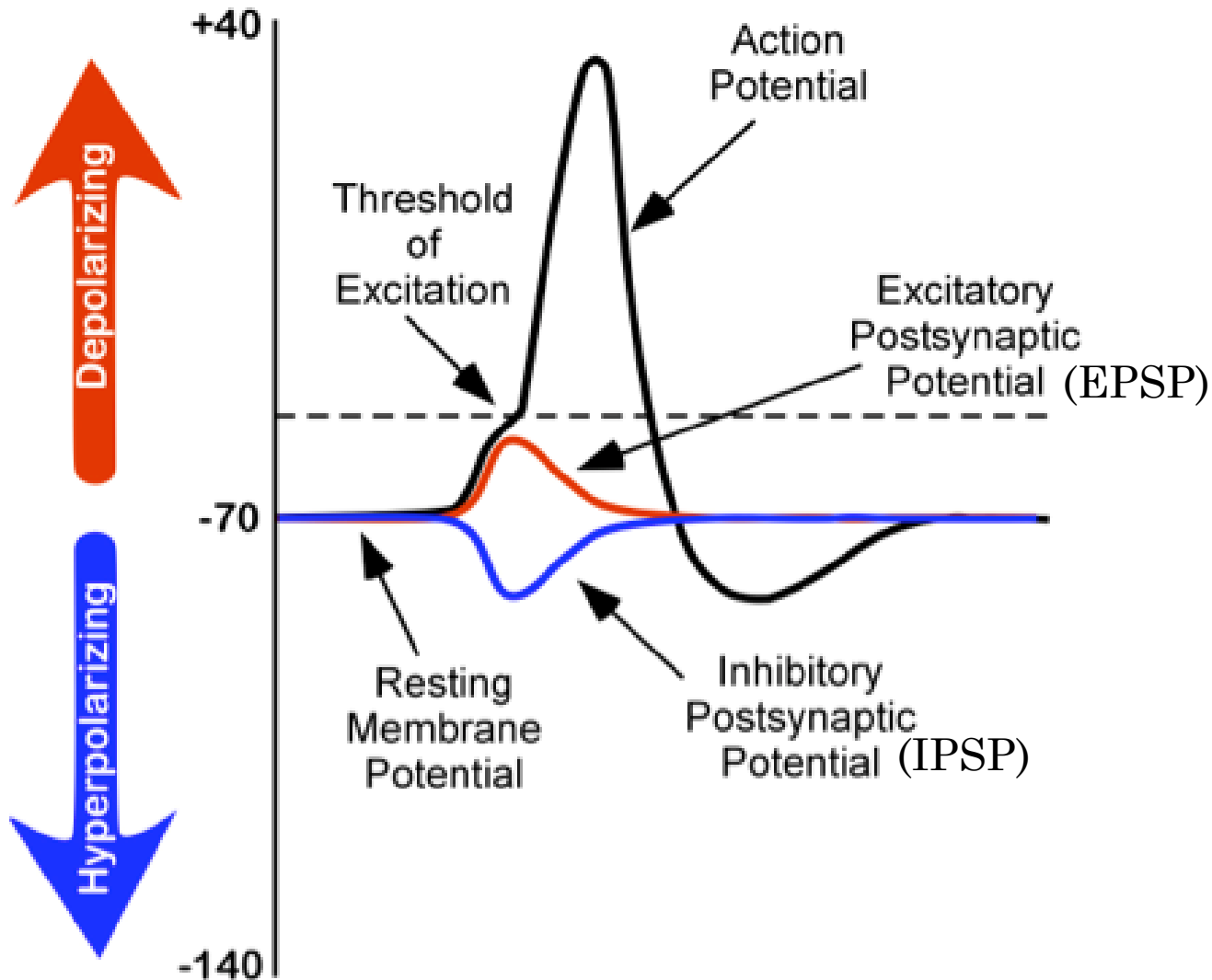
## ● CB1 + CB2 presente:

1. Tronco encefálico



# Respuesta Postsináptica:

## Potencial Postsináptico Excitatorio (EPSP) y Potencial Postsináptico Inhibitorio (IPSP)



# Receptores Postsinápticos

❖ La acción de los neurotransmisores en la terminal postsináptica depende de sus receptores.

## Clasificación

Según mecanismo de señalización:

- Ionotrópico
- Metabotrópico

Según su efecto:

- Excitatorio
- Inhibitorio

RECEPTOR	TIPO	NT	EFEECTO	IÓN
Nicotínico	ionotrópico	Ach	Excitatorio	Influjo Na+
GABA – A	ionotrópico	GABA	Inhibitorio	Influjo Cl-
M – 1	metabotrópico	Ach	Excitatorio	K+ (cierre canal)
M – 2	metabotrópico	Ach	Inhibitorio	K+ (apertura canal)
GABA – B	metabotrópico	GABA	Inhibitorio	K+ (apertura canal)
Alfa-1 adrenérgico	metabotrópico	Adrenalina	Excitatorio	
Alfa-2 adrenérgico	metabotrópico	Adrenalina	Inhibitorio	
Beta-1 adrenérgico	metabotrópico	Adrenalina	Excitatorio	
Beta-2 adrenérgico	metabotrópico	Adrenalina	Inhibitorio	
5HT <sub>1</sub>	metabotrópico	Serotonina	Inhibitorio	
5HT <sub>2</sub>	metabotrópico	Serotonina	Excitatorio	
5HT <sub>4</sub>	metabotrópico	Serotonina	Inhibitorio	
D – 1	metabotrópico	Dopamina	Excitatorio	
D - 2	metabotrópico	Dopamina	Inhibitorio	

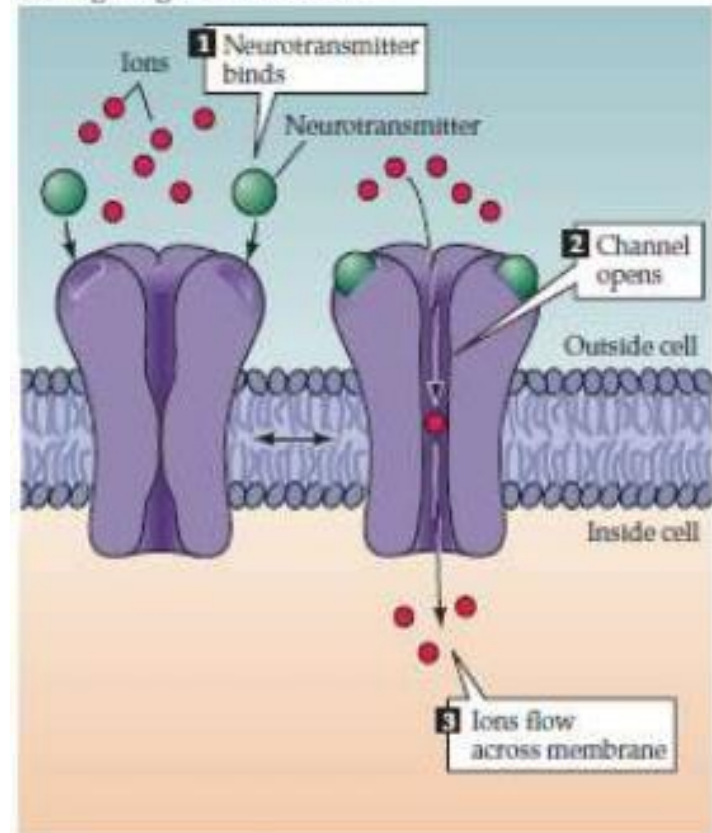
# Receptores Ionotrópicos

- ❖ Son canales iónicos ligando dependientes.
- ❖ Acción directa
- ❖ El NT provoca cambios conformacionales en el receptor que abren un poro por el cual se produce la entrada del ion.
- ❖ Generan respuestas rápidas.

Ejemplos:

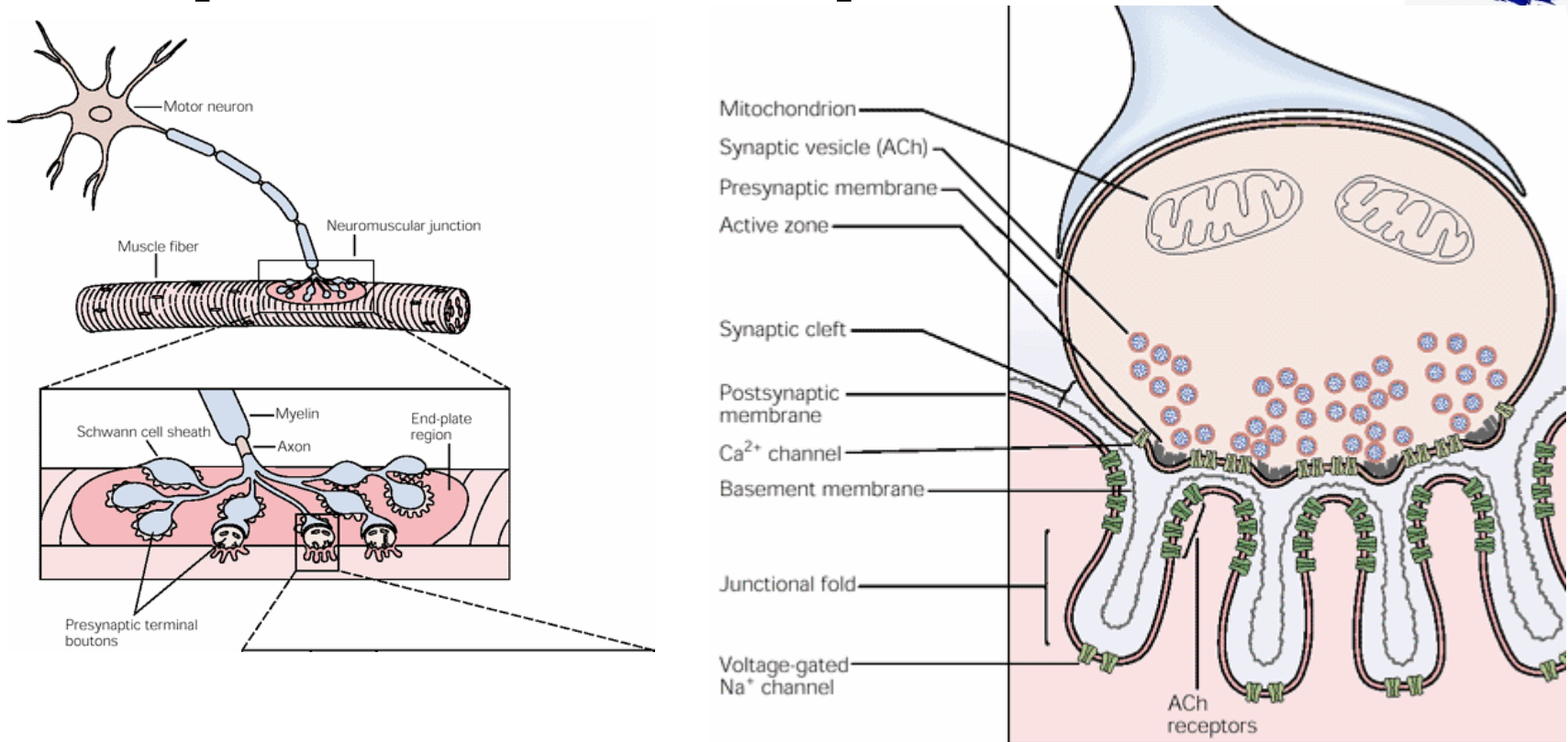
- Receptores Nicotínicos (sinapsis muscular)
- Receptores de Glutamato
- Receptores GABA-A y GABA-C

(A) Ligand-gated ion channels



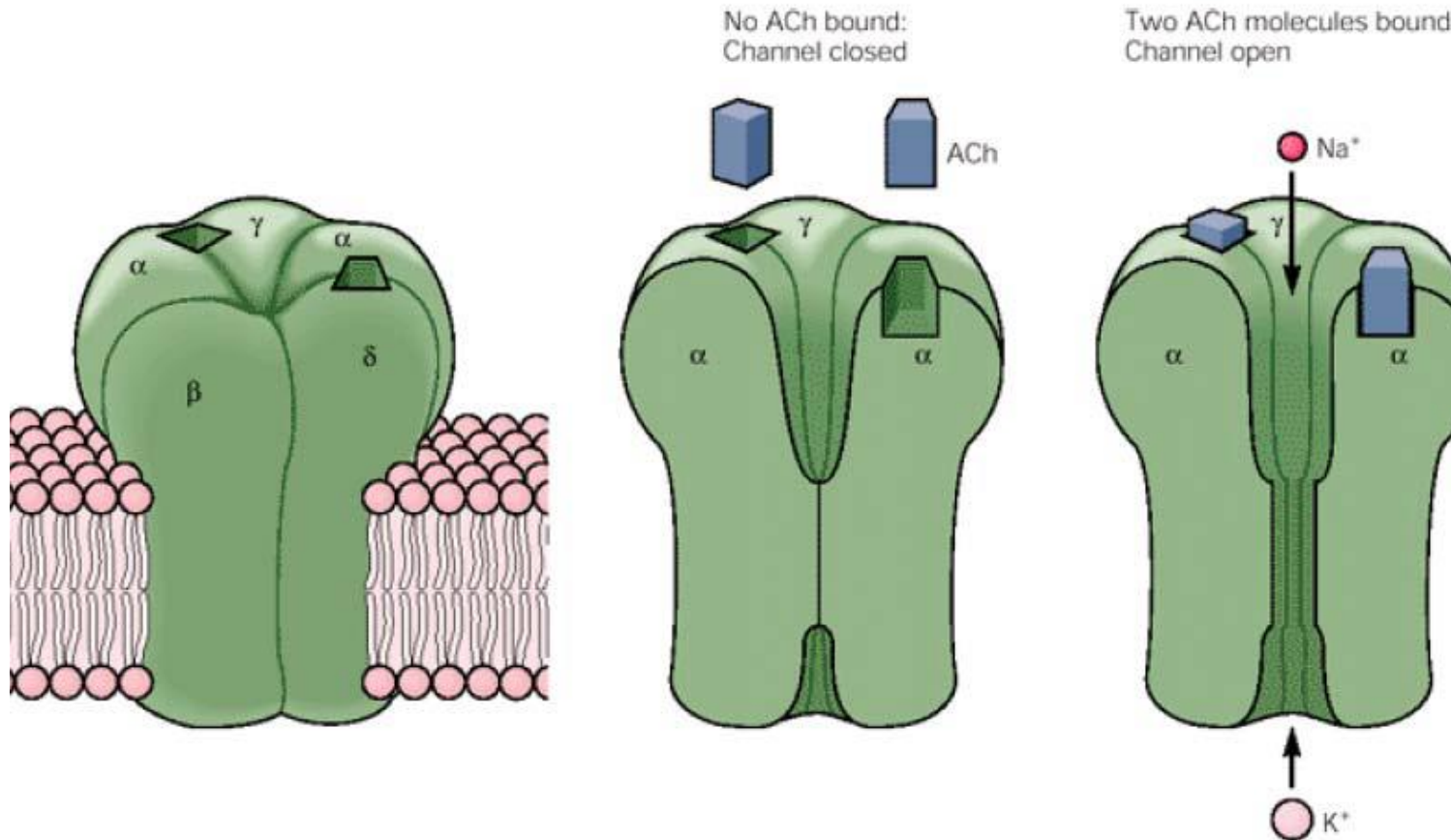


# Receptores Nicotínicos: Sinapsis Neuromuscular



- ❖ Se da entre la Acetilcolina y sus receptores Nicotínicos.
- ❖ Placa Terminal: región del músculo inervada por el axón.
- ❖ Los receptores Nicotínicos se pueden bloquear con la  $\alpha$ -Bungarotoxina,  $\alpha$ -Neurotoxina y el curare.





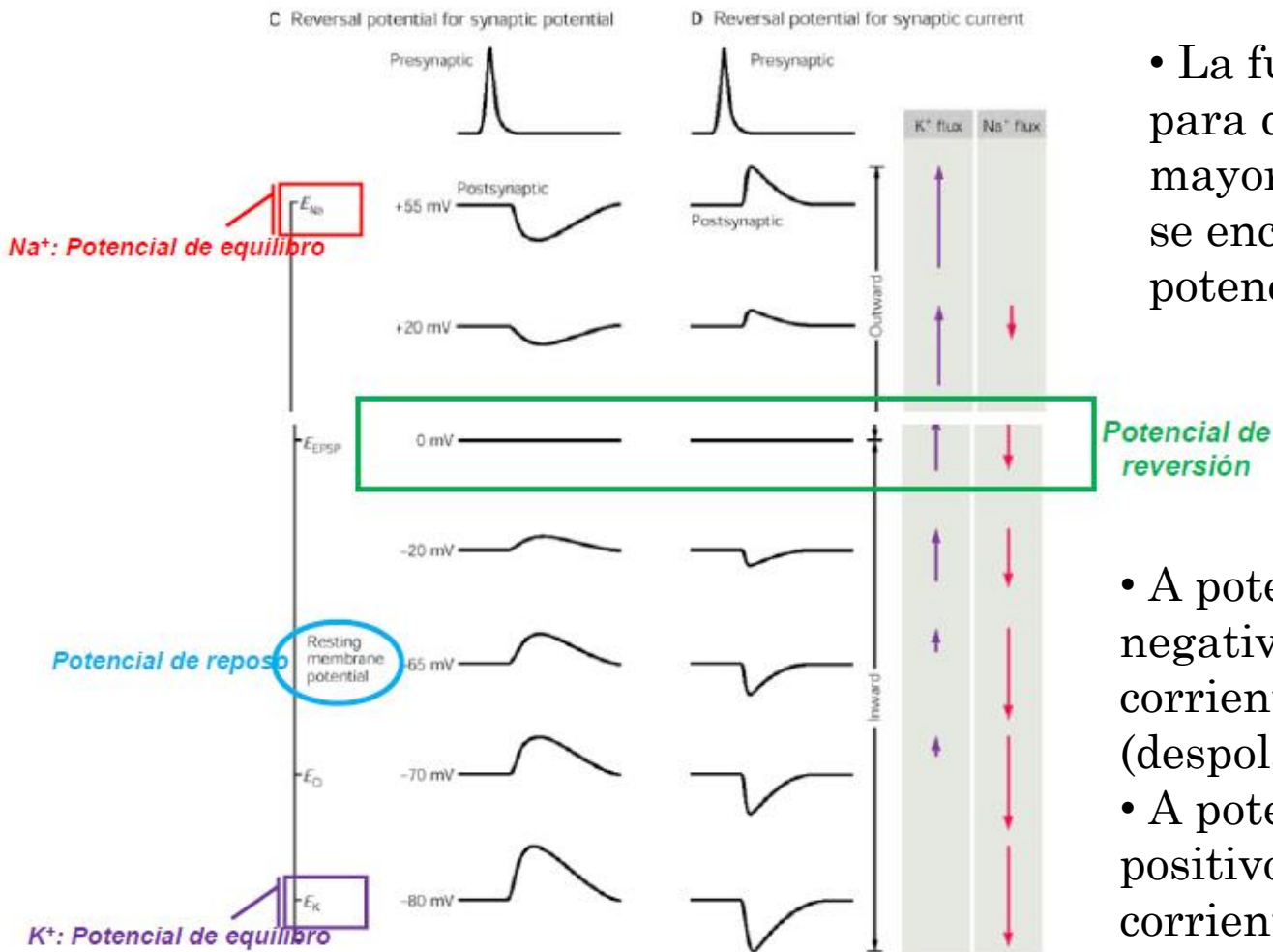
- ❖ Cada receptor Nicotínico necesita 2 moléculas de Acetilcolina para abrirse.
- ❖ Una vez abierto el receptor, permite la salida de K<sup>+</sup> hacia el medio extracelular y la entrada de Na<sup>+</sup> hacia el medio intracelular. Como la entrada de Na<sup>+</sup> supera a la salida de K<sup>+</sup>, la apertura de dichos canales genera una corriente neta entrante de cargas positivas a la célula.



# Potencial de Reversión



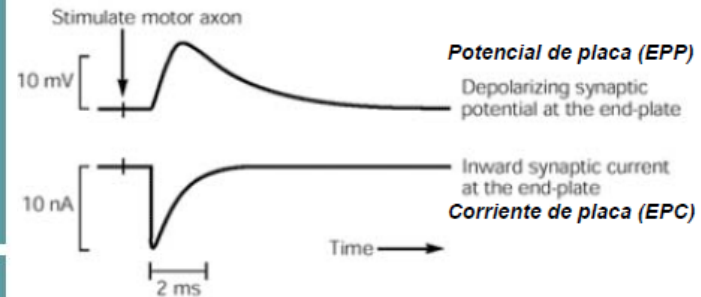
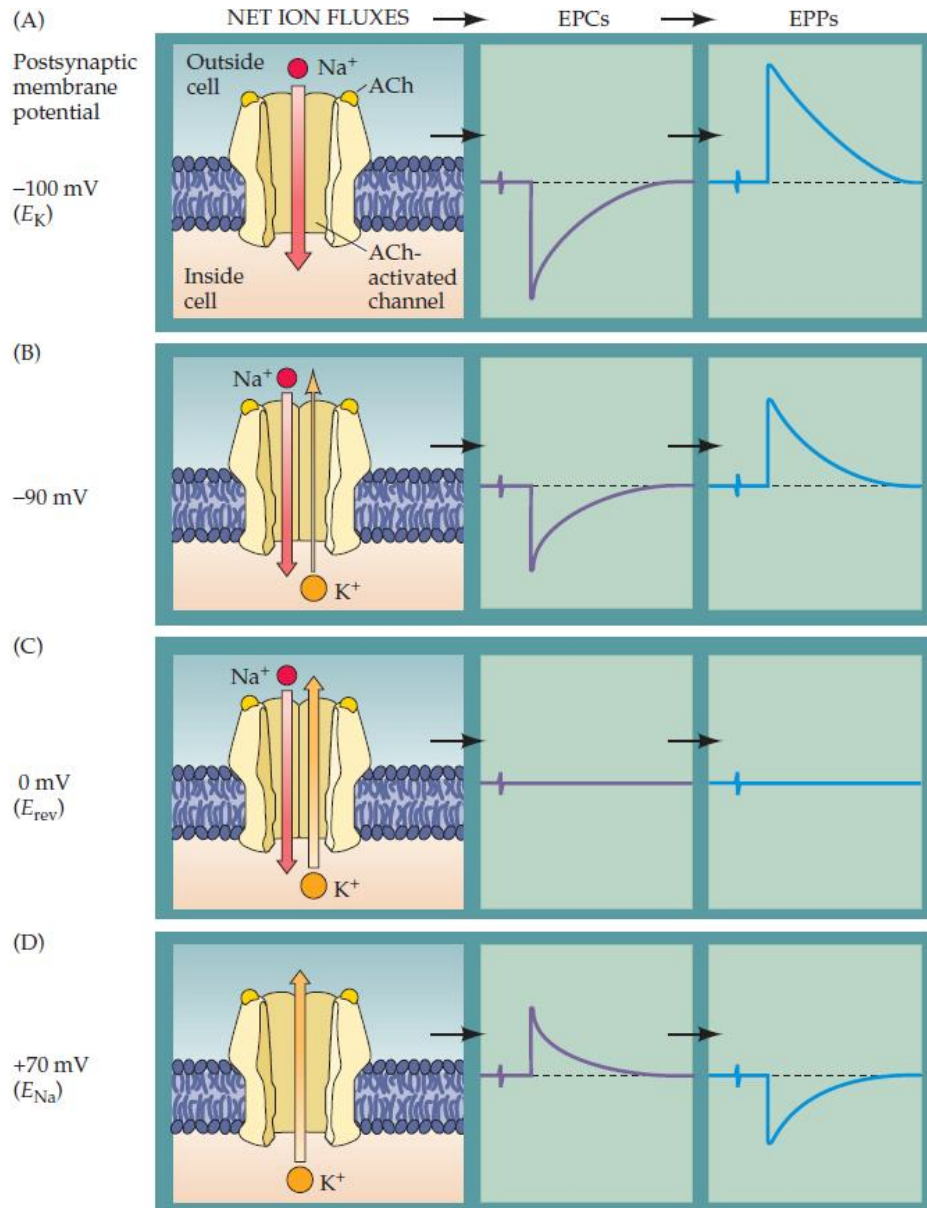
- Potencial de membrana con el que la corriente iónica a través de un canal es cero.



- La fuerza de arrastre para determinado ion es mayor cuanto más lejos se encuentra el PM de su potencial de equilibrio.

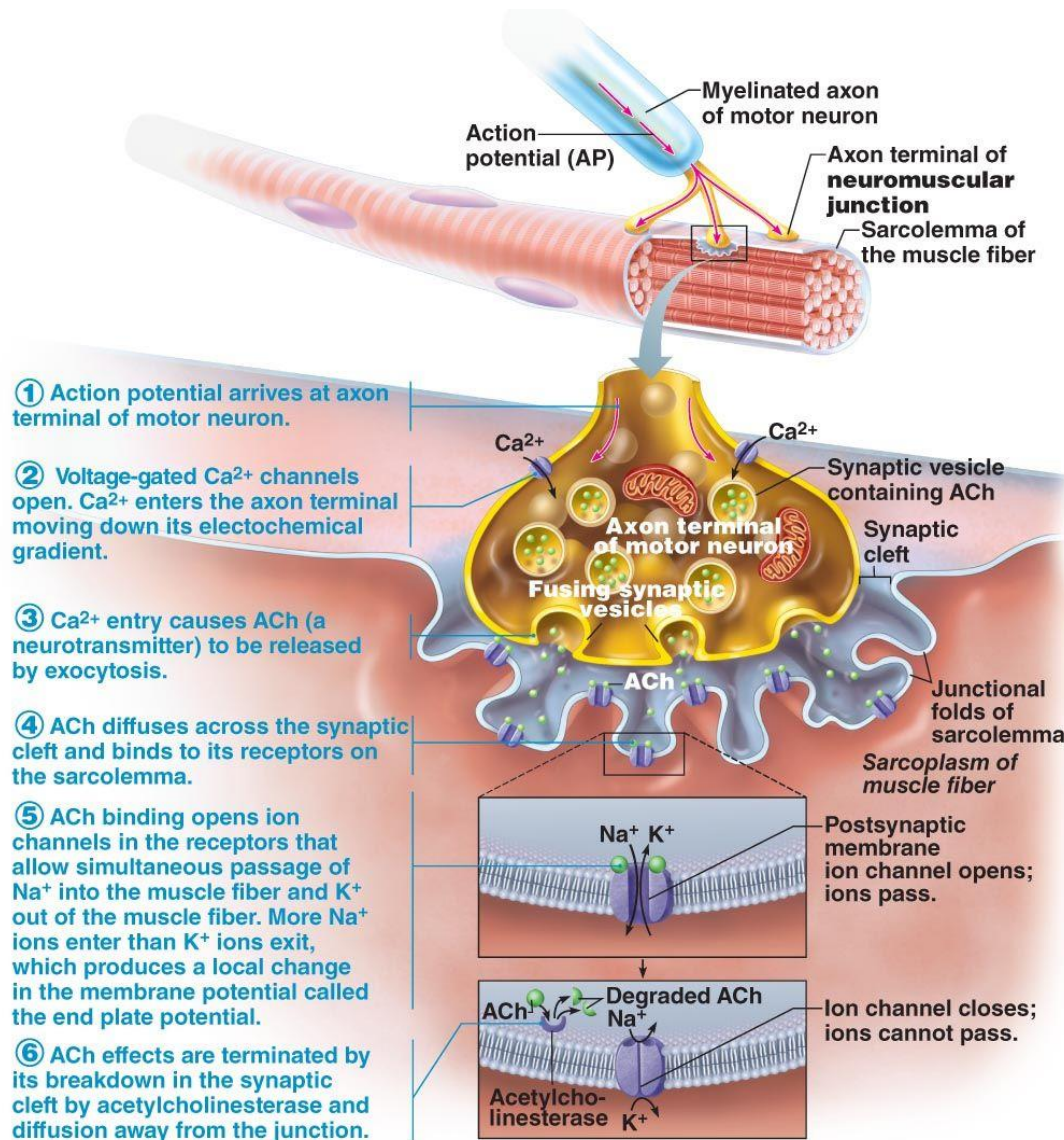
- A potenciales más negativos que el PR la corriente será de entrada (despolarización).
- A potenciales más positivos que el PR la corriente será de salida (Hiperpolarizante).

# Análisis de la corriente iónica y el potencial postsináptico



❖ A potenciales de membrana más positivos que el PR se genera una corriente saliente que determina una hiperpolarización de la membrana postsináptica.

❖ A potenciales de membrana más negativos que el PR se genera una corriente entrante que determina una despolarización.

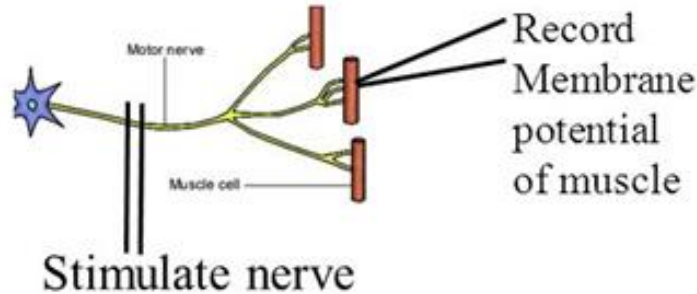


- La apertura de los canales Nicotínicos por medio de la Acetilcolina, determina un flujo neto de cargas positivas hacia adentro de la fibra muscular, esto genera un Potencial Postsináptico Excitatorio (PEPS) que recibe el nombre de potencial de placa motora o potencial de la placa terminal.
- Dicho potencial abre los Canales de  $Na^+$  voltaje dependientes generando un PA.

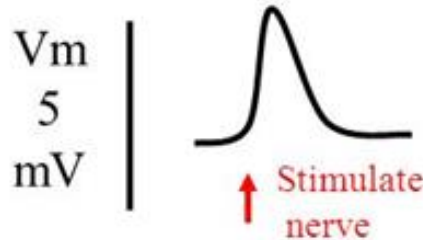
# Potencial de Placa Motora

- From mini-EPP, to summation and EPP to Action Potential

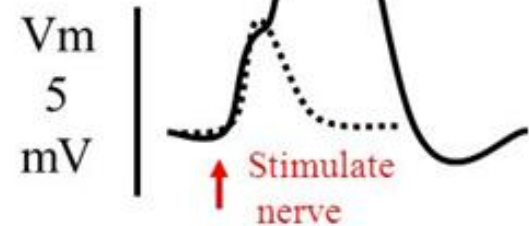
Schematic courtesy of T. Stavraký



Miniature EPP  
(spontaneous, 1 vesicle  
aka 1 quantum)



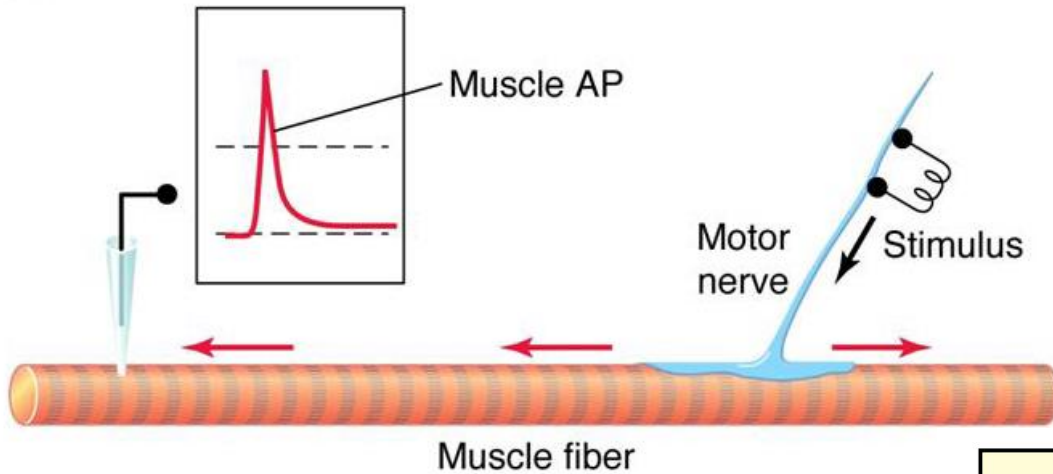
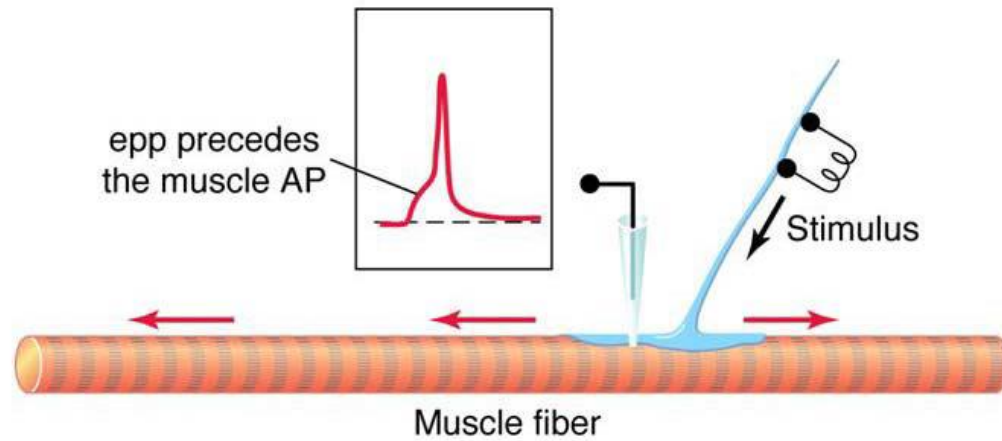
EPP  
(evoked, ~200 quanta)



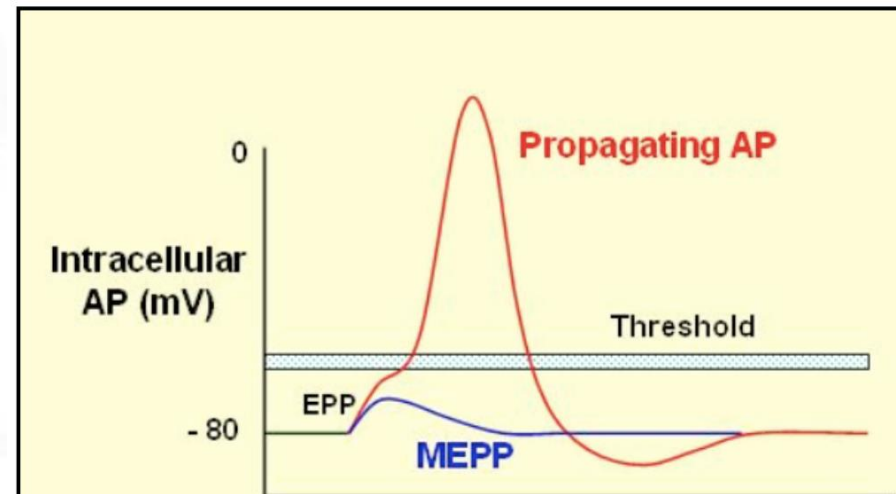
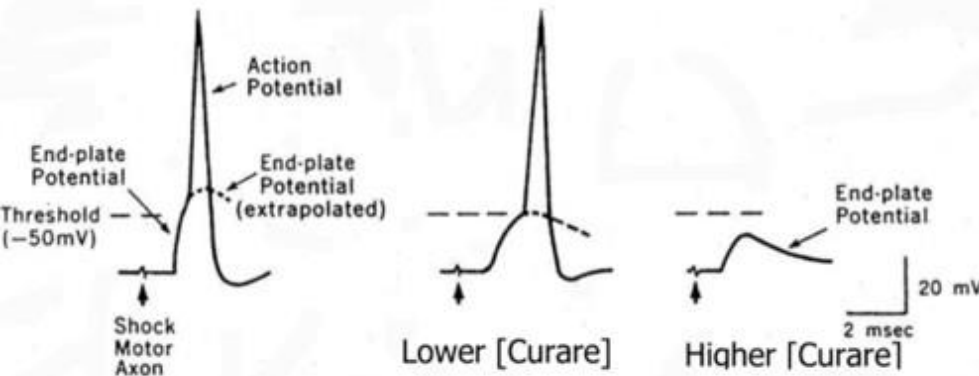
EPP brings membrane  
to threshold and initiates  
action potential

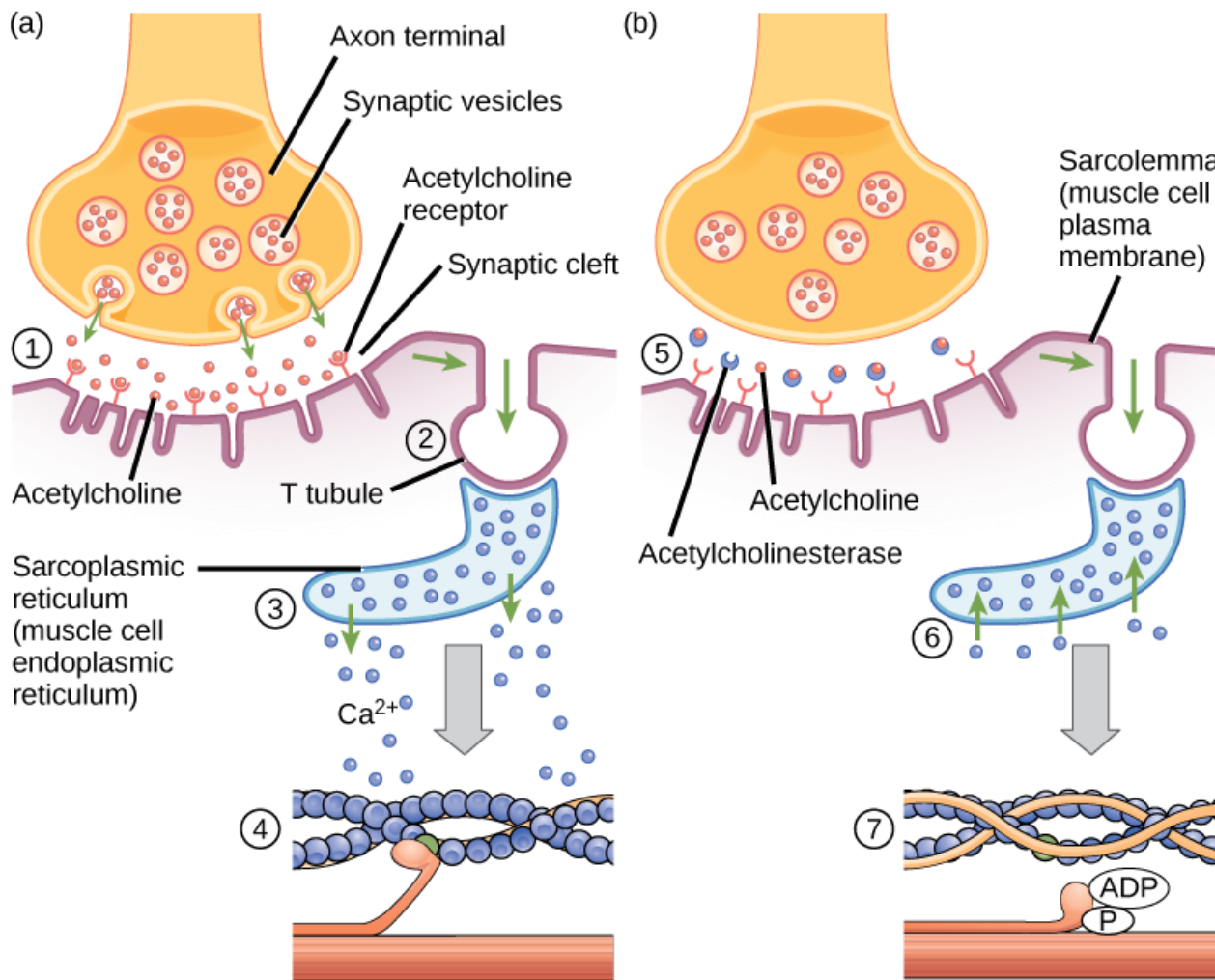
- ❖ MEPP: Potenciales de placa miniatura
- ❖ La liberación del contenido de Acetilcolina de 1 vesícula (1 cuanto) determina la producción de un MEPP.





❖ El potencial de placa se transmite por la membrana de la fibra de manera pasiva.



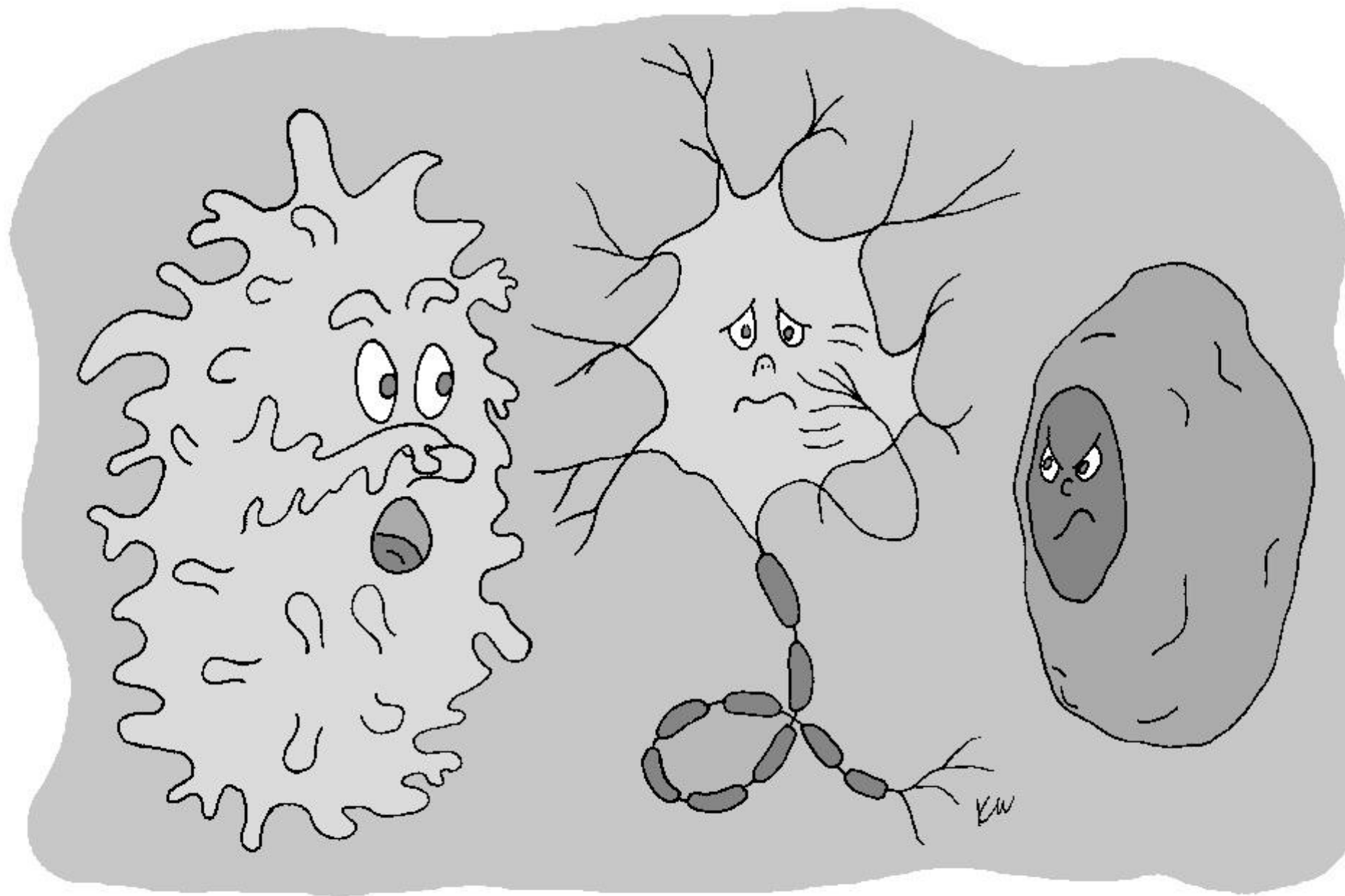


1. Acetylcholine released from the axon terminal binds to receptors on the sarcolemma.
2. An action potential is generated and travels down the T tubule.
3. Ca<sup>2+</sup> is released from the sarcoplasmic reticulum in response to the change in voltage.
4. Ca<sup>2+</sup> binds troponin; Cross-bridges form between actin and myosin.

5. Acetylcholinesterase removes acetylcholine from the synaptic cleft.
6. Ca<sup>2+</sup> is transported back into the sarcoplasmic reticulum.
7. Troponin binds active sites on actin causing the cross-bridge to detach.







*“Whew! Which one of you two released a vesicle?!?”*

6) Marque cual de las siguientes evidencias experimentales son consideradas como características de una sinapsis eléctrica bidireccional entre dos neuronas (neurona A y neurona B).

a.- un potencial de acción en la neurona A genera una despolarización del potencial de membrana de la neurona B con una latencia  $> 2$  ms.

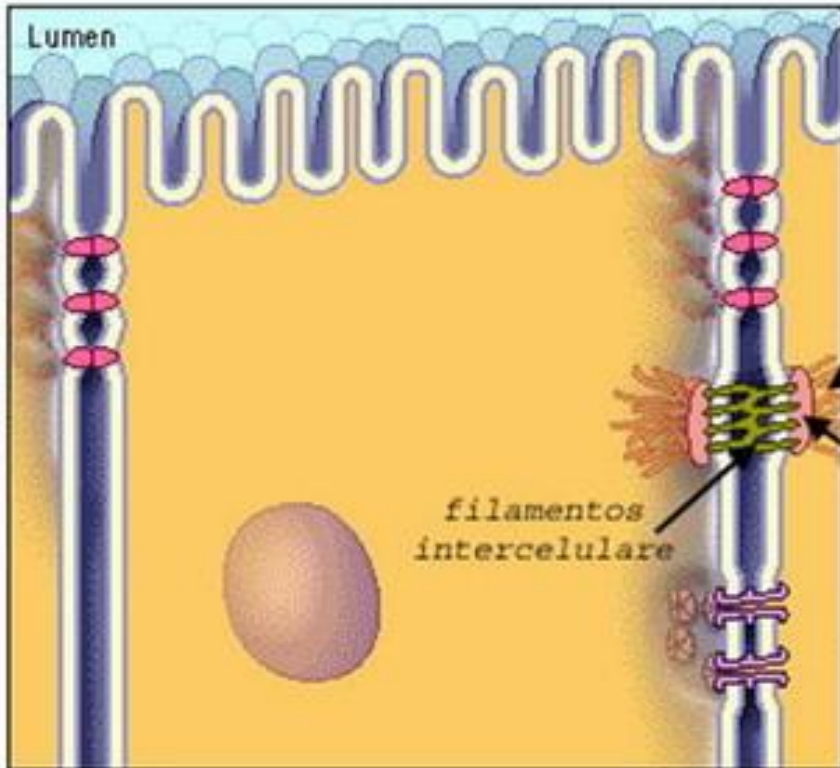
b.- la inyección de un pulso hiperpolarizador en la neurona B no genera modificaciones del potencial de membrana de la neurona A.

c.- un potencial de acción en la neurona B genera una despolarización en A que desaparece tras la eliminación del ión calcio del medio extracelular.

d.- la inyección de un pulso de corriente despolarizadora subumbral en la neurona A genera una despolarización en la neurona B.



Zónulas adherens  
Máculas adherens (desmosomas)  
Hemidesmosomas



**Uniones ocluyentes o estrechas**  
(no dejan espacio intercelular)

filamentos de queratina

**Uniones de anclaje o adherentes**  
(dejan espacio intercelular)

placa densa

filamentos intercelulares

**Uniones comunicantes o gap**  
(con canales proteicos de comunicación)



7) En relación a la transmisión sináptica de tipo eléctrica entre neuronas del sistema nervioso central, marque la opción correcta.

a.- proporciona una vía de baja conductancia eléctrica.

b.- el sustrato estructural son las uniones estrechas.

c.- la inyección de un colorante o trazador en una célula puede ser detectado en células vecinas en contacto con ella.

d.- se bloquea por la aplicación extracelular de curare.



- 8) En relación a la biosíntesis y liberación de pequeñas moléculas neurotransmisoras (neurotransmisores "clásicos"), es correcto afirmar que:
- a.- están presentes en vesículas sinápticas electrondensas y de gran tamaño (70-200nm).
  - b.- la probabilidad de liberación del neurotransmisor se incrementa al disminuir la concentración de calcio citosólico presináptico.
  - c.- el terminal presináptico contiene la maquinaria biosintética específica requerida para su síntesis.
  - d.- de forma característica, un único potencial de acción presináptico es insuficiente para provocar su liberación al espacio sináptico.



12) En relación a la unión neuromuscular del mamífero adulto, es correcto afirmar que:

- a.- el potencial de placa terminal se propaga activamente sin disminuir de amplitud a lo largo de la fibra muscular.
- b.- el potencial de reversión de la corriente sináptica que fluye a través de los receptores nicotínicos corresponde a la media ponderada de los potenciales de equilibrio de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ .
- c.- el potencial de acción muscular es condición necesaria para que se produzca el potencial de placa terminal.
- d.- la generación de un potencial de acción postsináptico requiere de la convergencia de varias fibras presinápticas y de la suma espacial de las respuestas postsinápticas que resultan de su activación.



### Pregunta 8:

En relación a las sinapsis eléctricas, su función y mecanismos es correcto afirmar que:

- a) En forma característica el retardo sináptico es mayor en comparación a las sinapsis químicas.
- b) Están mediadas por uniones intercelulares estrechas.
- c) Están mediadas por canales intercelulares selectivos al ión cloro.
- d) Tienden a producir la actividad sincrónica de conjuntos de neuronas.
- e) La eliminación del ión calcio del medio extracelular bloquea la transmisión a través de estos contactos.



## Pregunta 12:

En relación a la liberación del neurotransmisor de una sinapsis química del sistema nervioso central, marque la opción correcta:

- a) Requiere la activación de canales de calcio sensibles al voltaje presentes en la terminal presináptica.
- b) Es desencadenada por la hiperpolarización del potencial de membrana de la terminal presináptica.
- c) Es independiente de la magnitud de la despolarización de la terminal presináptica.
- d) Disminuye al aumentar la concentración de calcio extracelular.

