Neurotransmissão

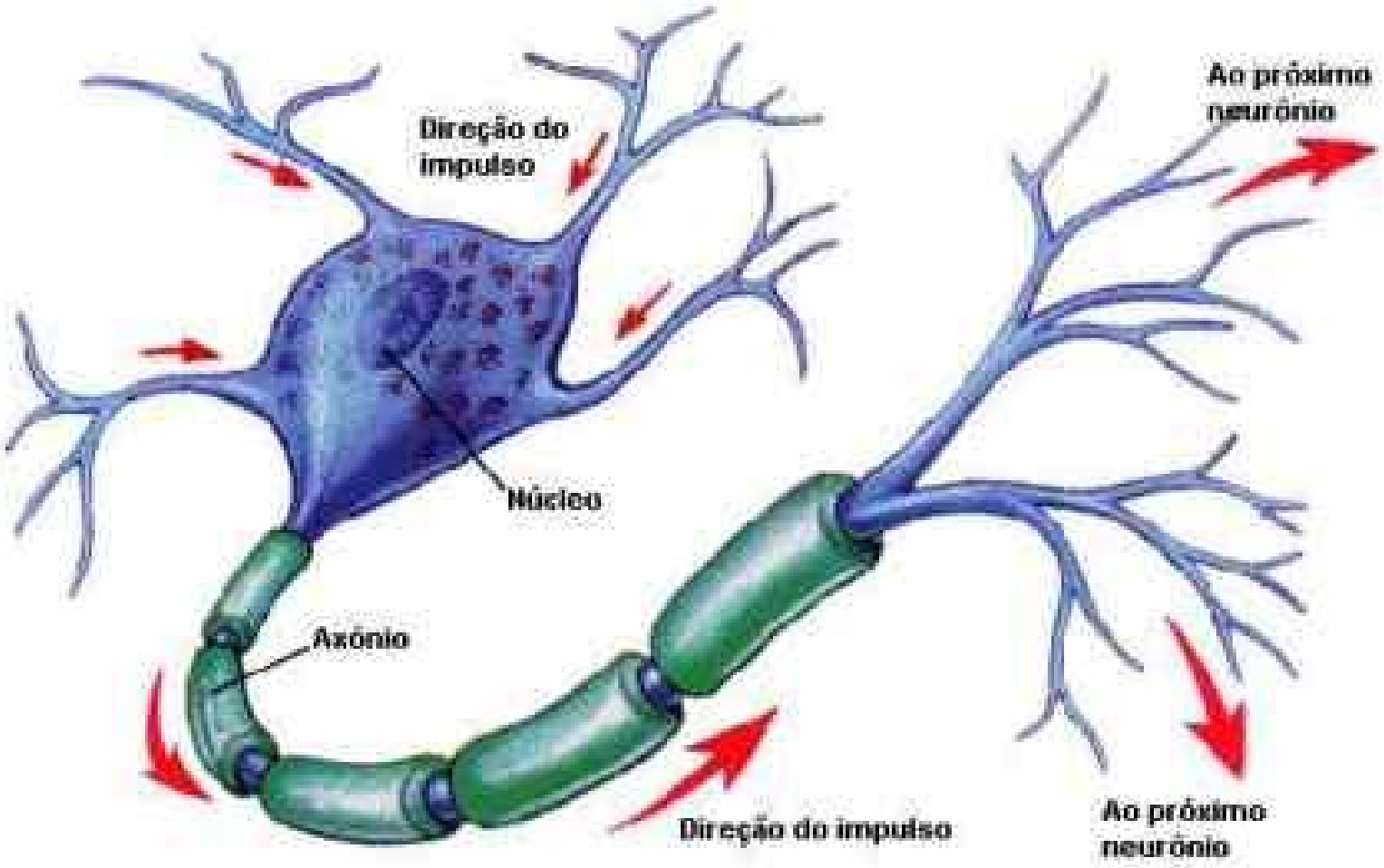
LIBERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES

POTENCIAIS PÓS-SINÁPTICOS E INTEGRAÇÃO SINÁPTICA

PLASTICIDADE SINÁPTICA

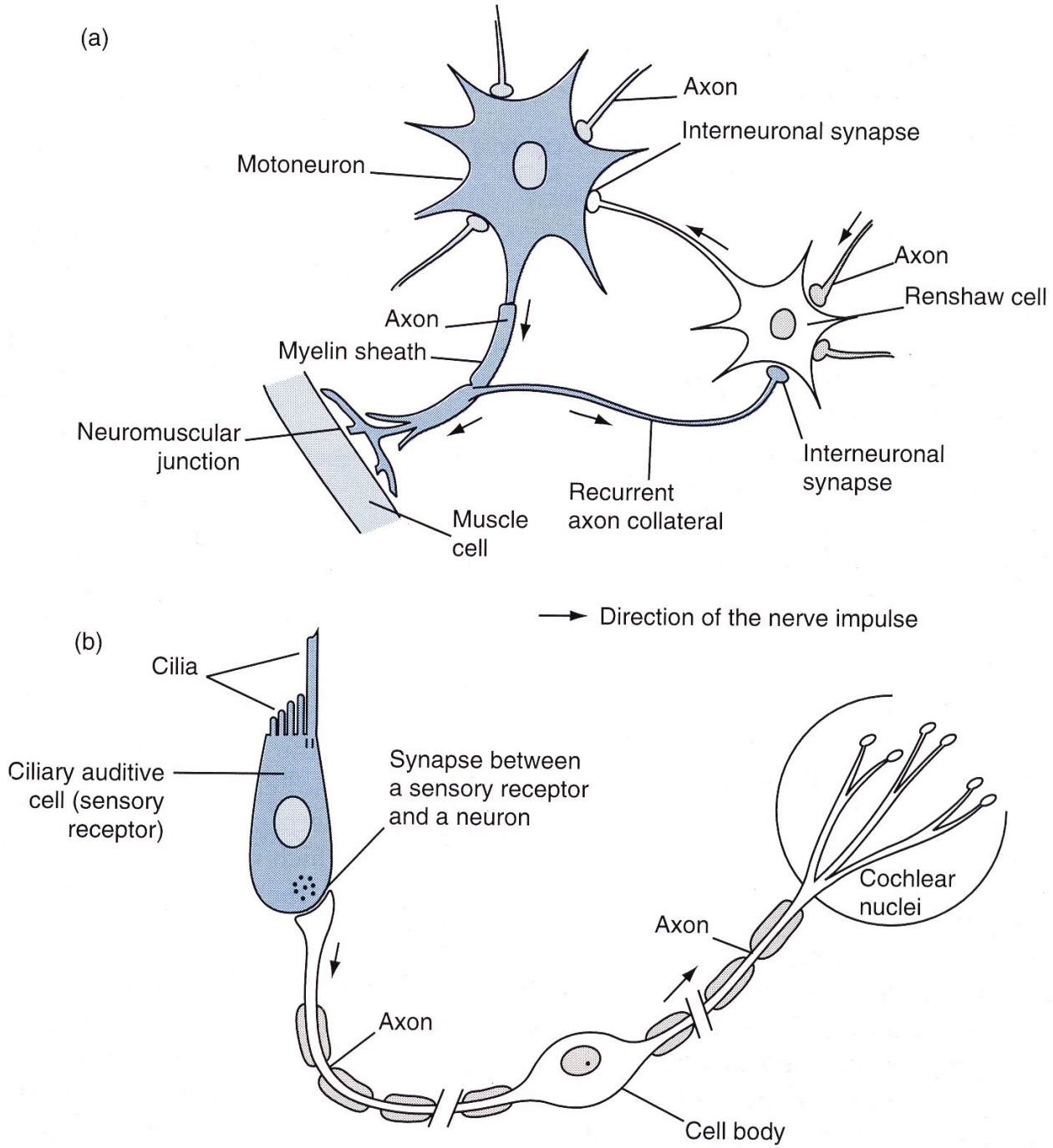
SINAPSES ELÉTRICAS

Diagrama de um neurônio

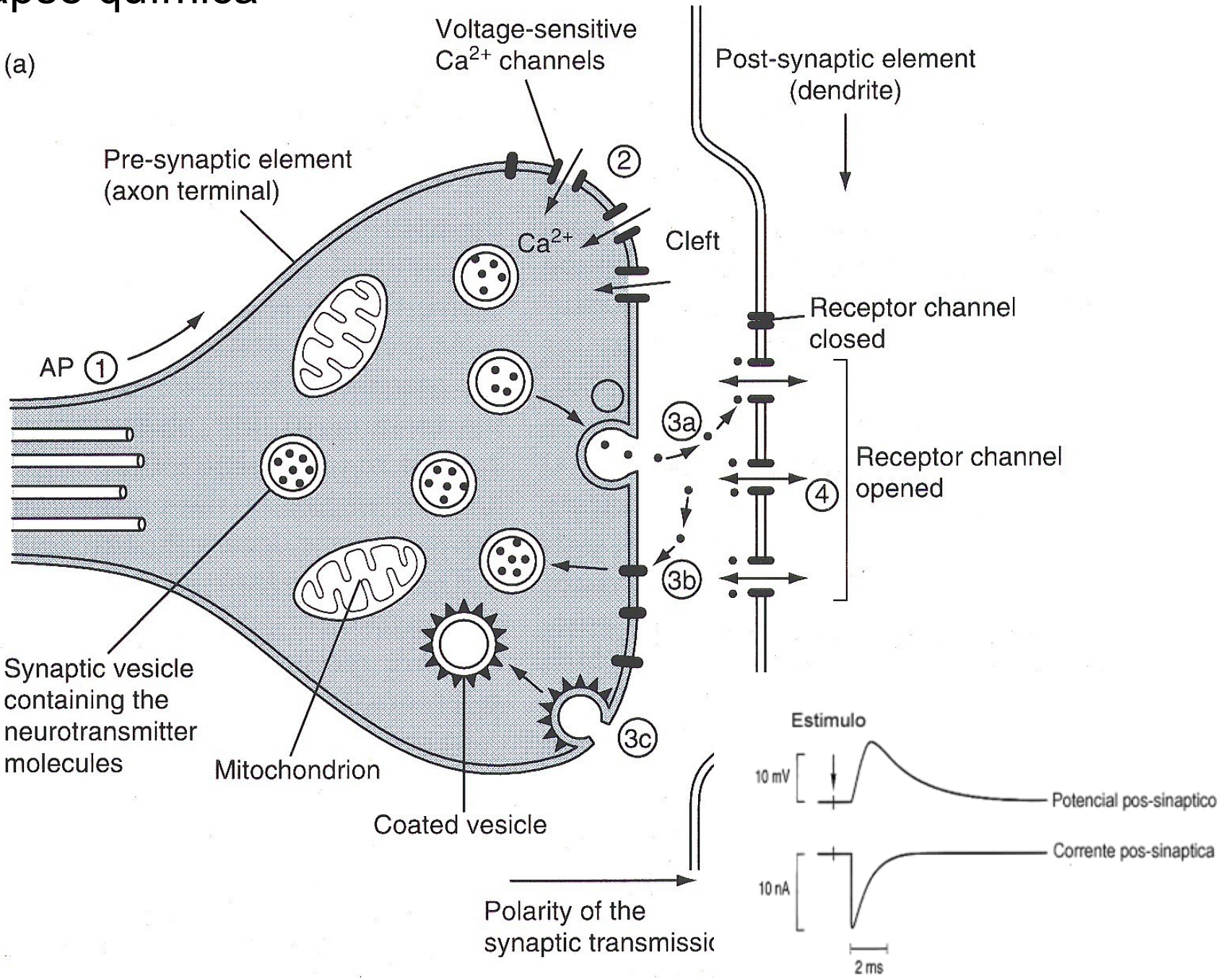


A sinapse

- Elemento pré-sináptico
  - Botão sináptico
  - Junção neuromuscular
  - Terminais especializados
    - Ribbon synapses - retina, células da cóclea
- Elemento pós-sináptico
  - Neurônio
  - Dendrito, soma, axônio, terminal sináptico
  - Músculo
  - Célula neurondócrina

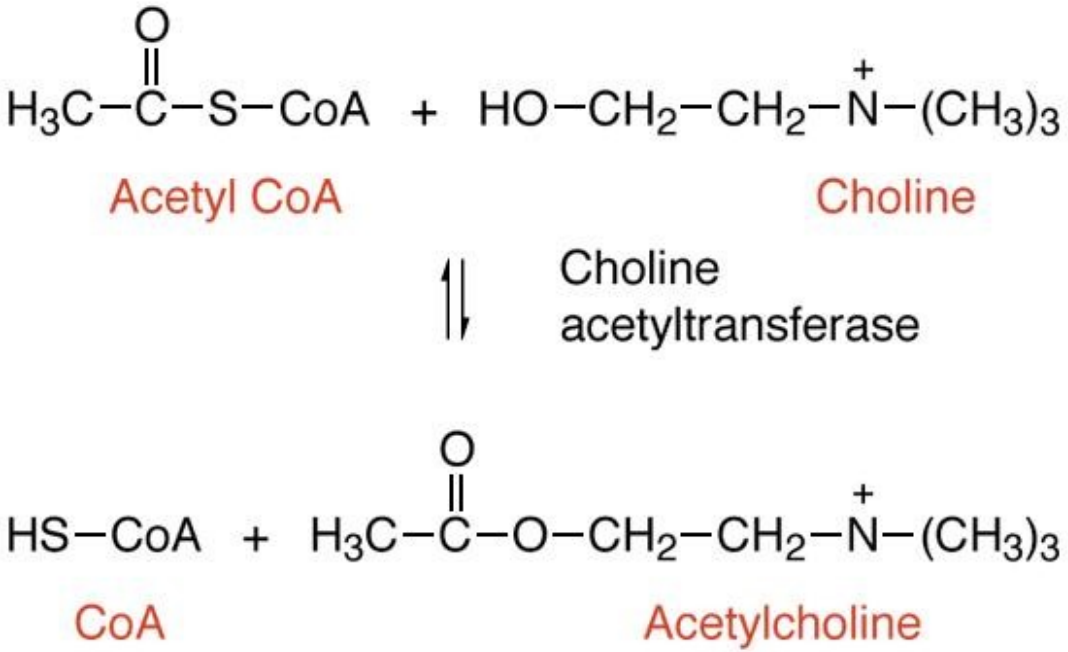

(a)
Axon
Interneuronal synapse
Motoneuron
Axon
Renshaw cell
Axon
Myelin sheath
Neuromuscular junction
Interneuronal synapse
Recurrent axon collateral
Muscle cell
Direction of the nerve impulse
(b)
Cilia
Ciliary auditive cell (sensory receptor)
Synapse between a sensory receptor and a neuron
Cochlear nuclei
Axon
Axon
Cell body

Sinapse química



O primeiro neurotransmissor identificado foi a acetilcolina

O transmissor na JNM dos vertebrados é a acetilcolina (ACh)
Ela se liga aos receptores nicotinicos (ionotrópicos), abrindo canais <u>catiônicos</u>, levando a despolarização do múculo



Os principais neurotrasmissores

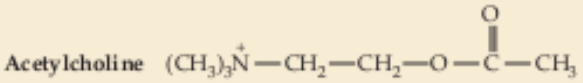
- Acetilcolina – neurotransmissor da junção neuromuscular
- Glutamato – principal neurotransmissor excitatório central
- GABA – principal neurotransmissor inibitório central
- Glicina – neurotransmissor inibitório

Outros neurotransmissores

- ATP
- Adrenalina, nor-adrenalina
- Serotonina
- Dopamina
- Histamina
- Neuropeptídeos

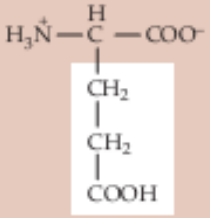
SMALL-MOLECULE NEUROTRANSMITTERS

Acetylcholine

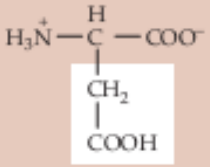


AMINO ACIDS

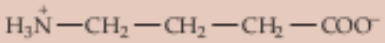
Glutamate



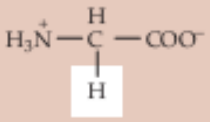
Aspartate



GABA

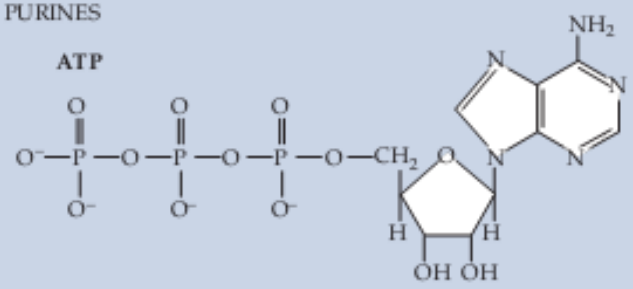


Glycine



PURINES

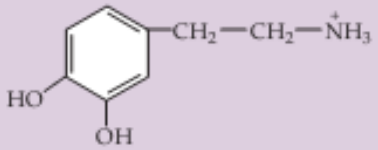
ATP



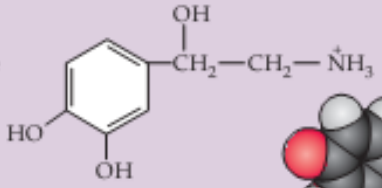
BIOGENIC AMINES

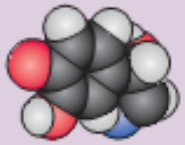
CATECHOLAMINES

Dopamine

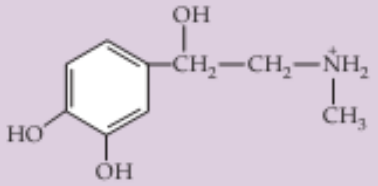


Norepinephrine



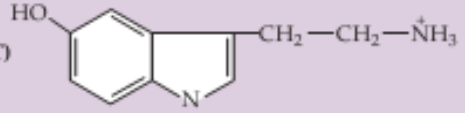


Epinephrine



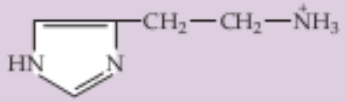
INDOLEAMINE

Serotonin (5-HT)



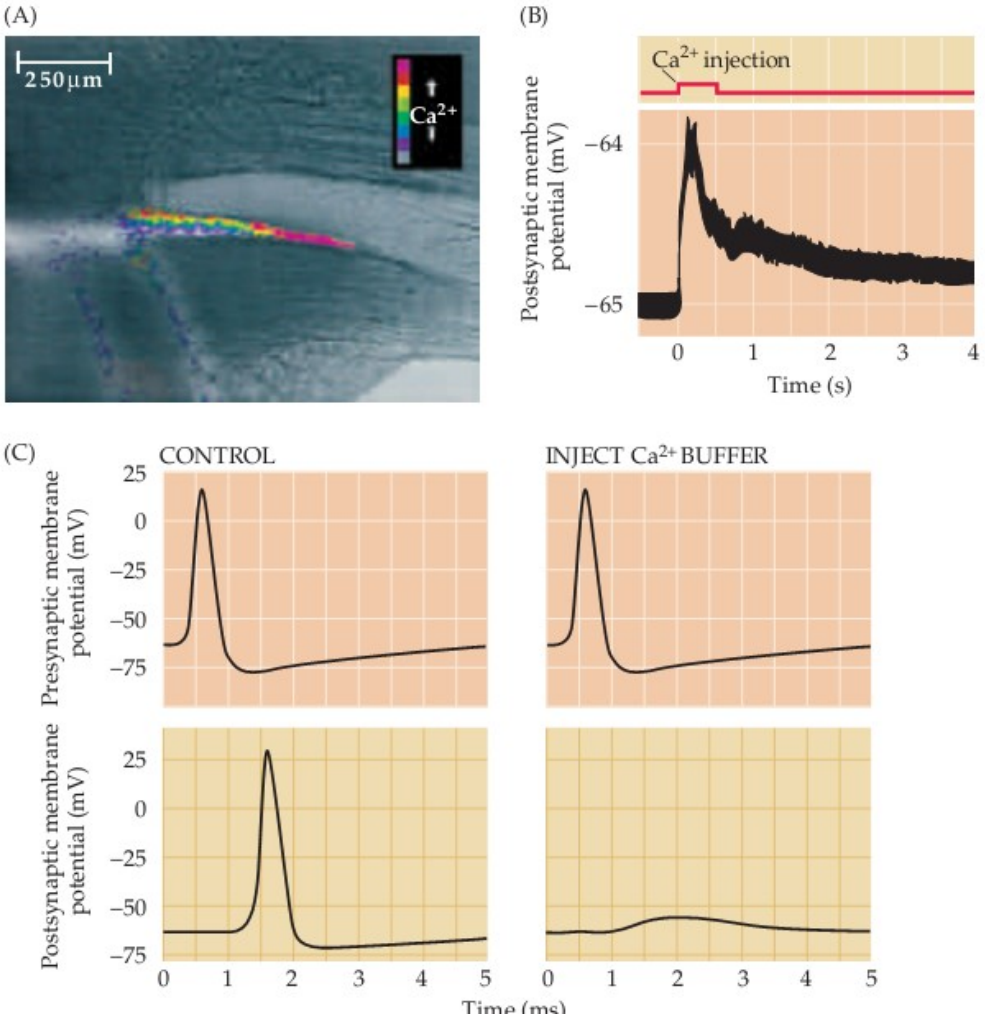
IMIDAZOLEAMINE

Histamine



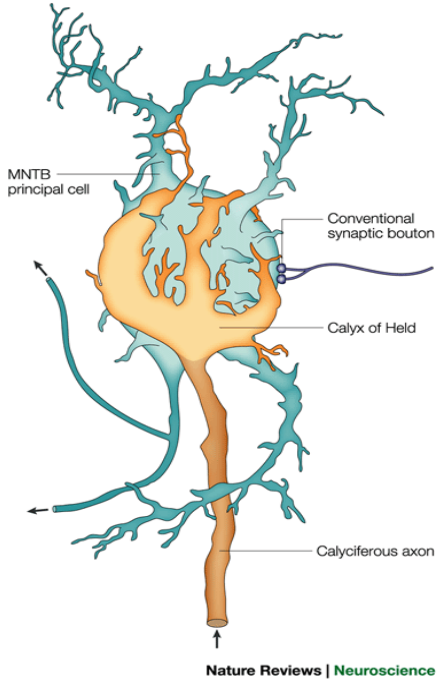
A neurotransmissão é fortemente dependente do influxo de cálcio externo

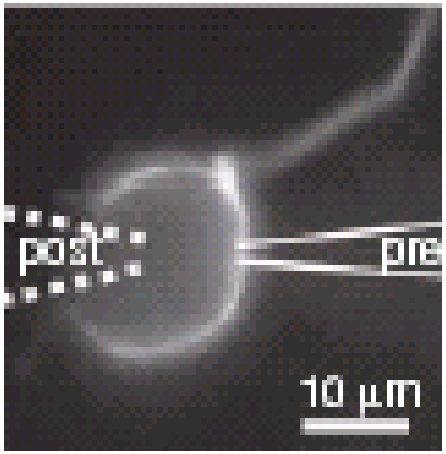
Sinapse gigante da lula
(gânglio estelado) – década de 70

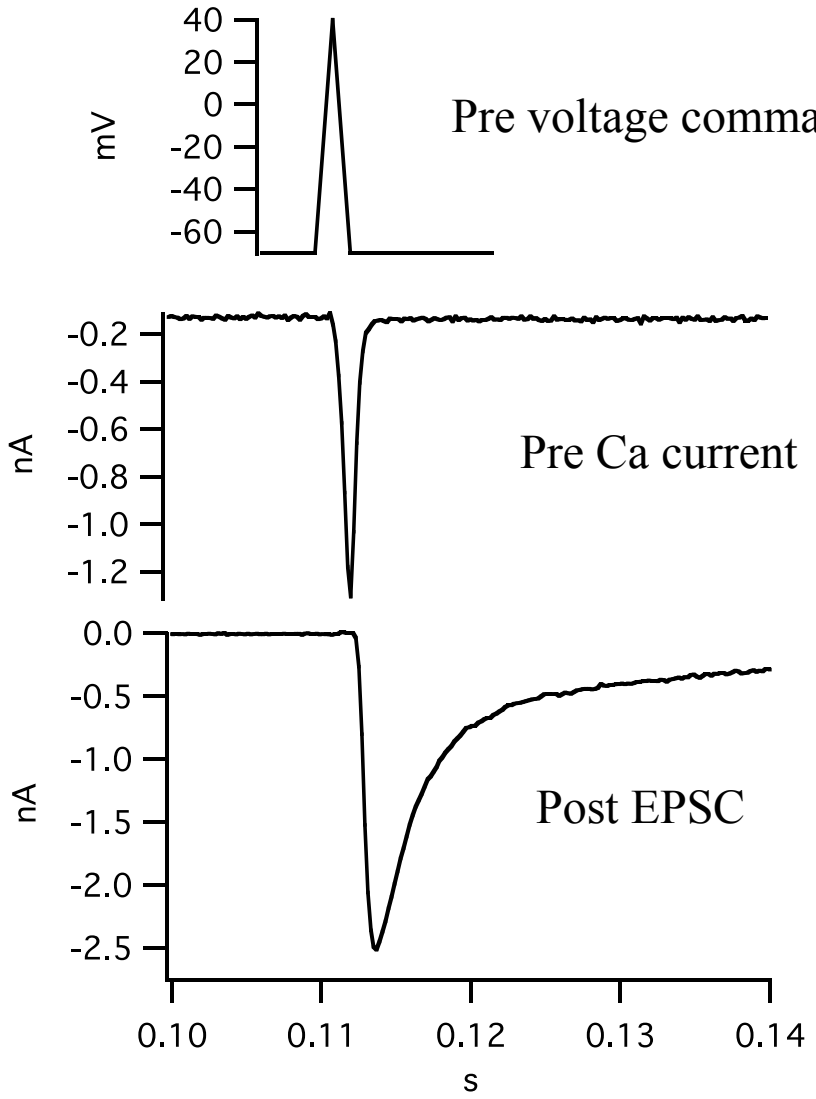


Dependência do cálcio

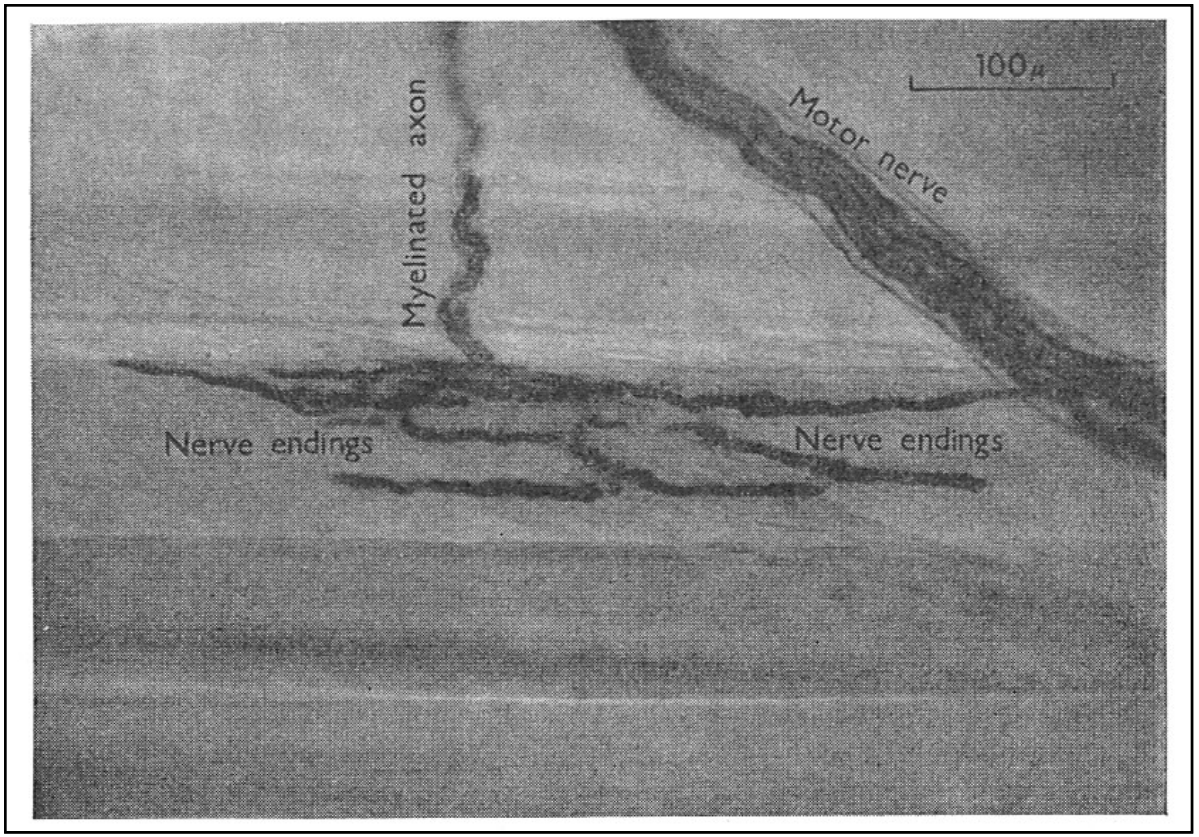
Mais recentemente registros duplos pré e pós-sinápticos são realizados na sinapse gigante "cálice de Held"







Bernard Katz e a neurotransmissão na junção neuromuscular da rã (1952)

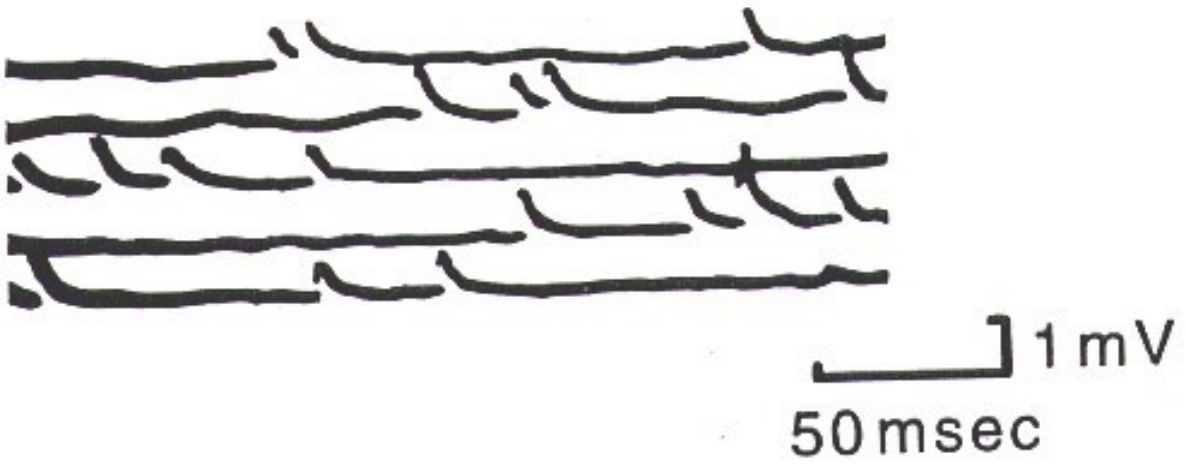


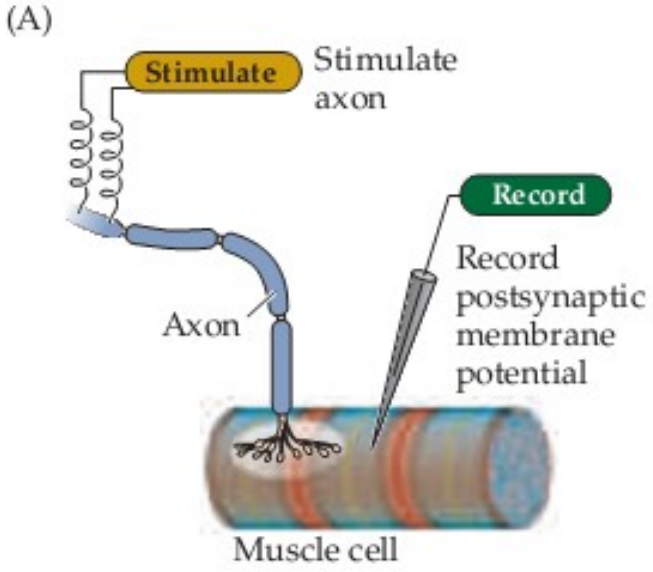
A natureza probabilística da neurotransmissão

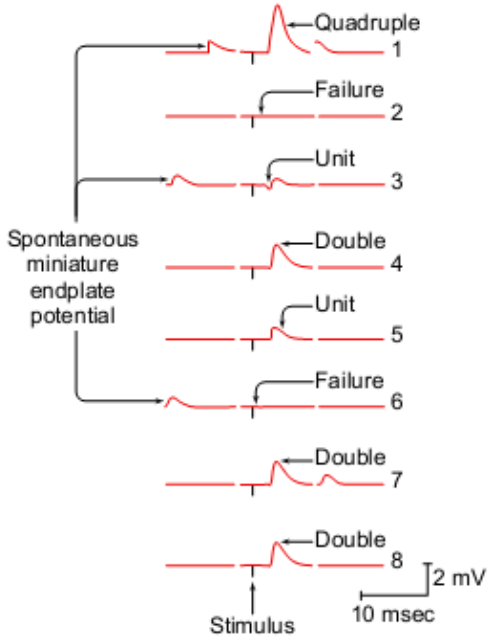
<u>neurotransmissão quantal</u> (Del Castillo & Katz, 1954)

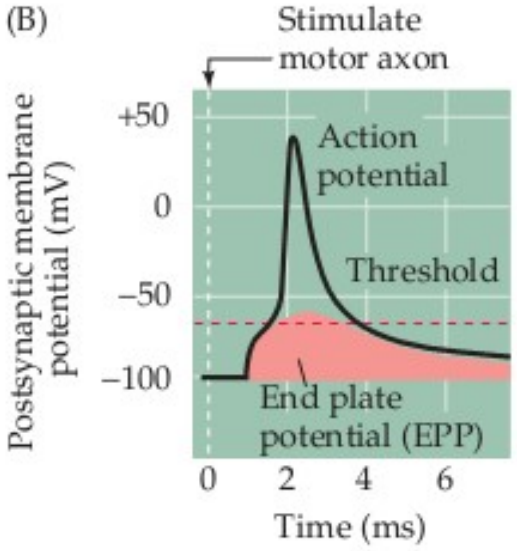
eventos miniatura = eventos sinápticos espontâneos

Eventos miniatura são eventos espontâneos que representam a liberação do conteúdo de uma vesícula = *quanta*

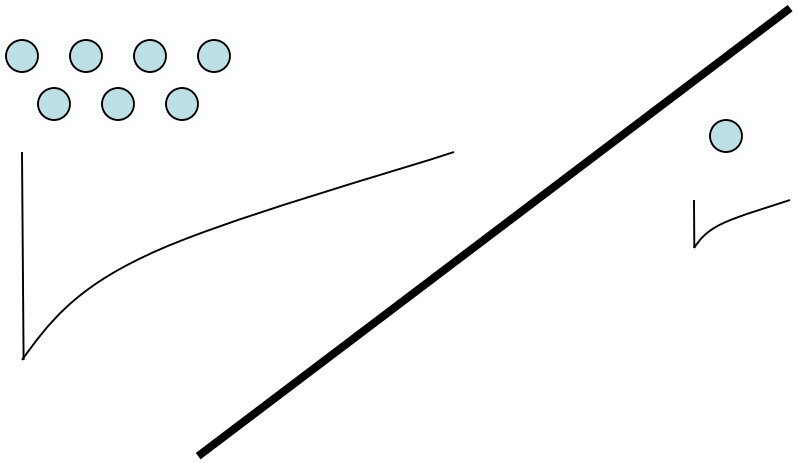




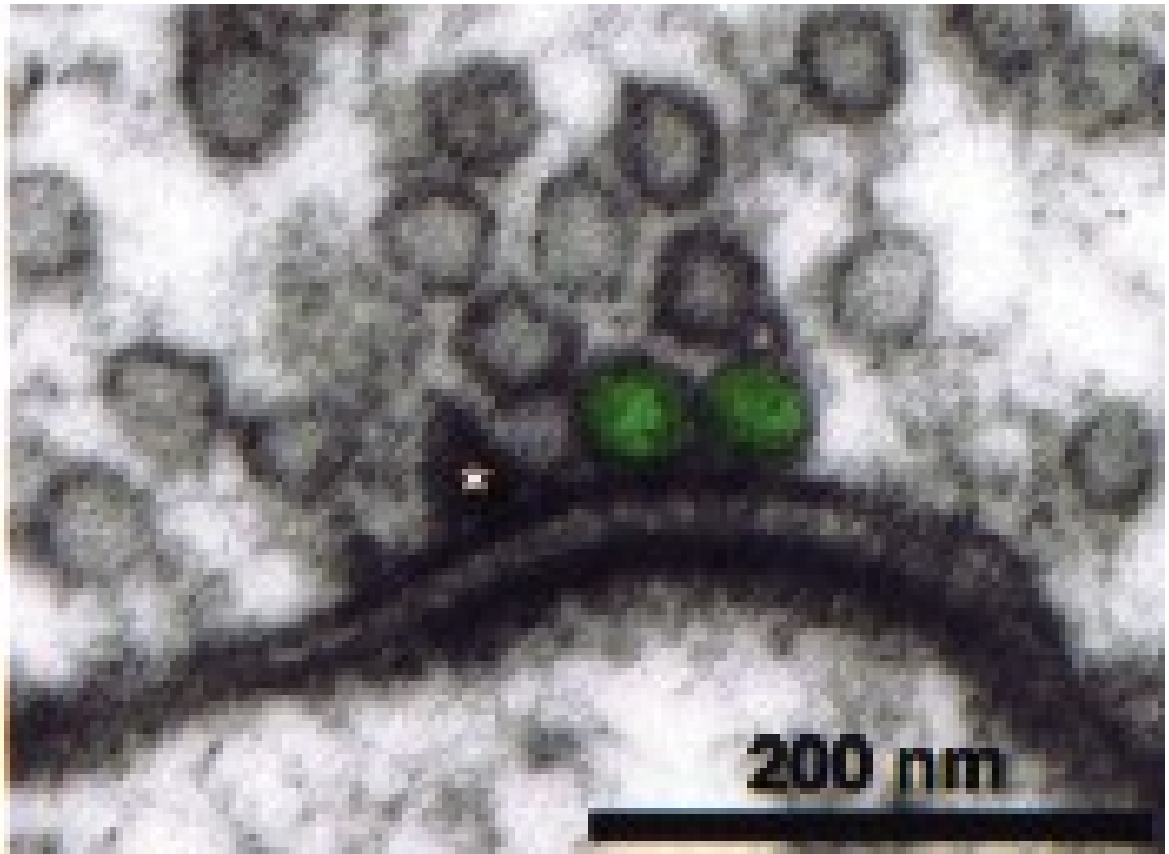


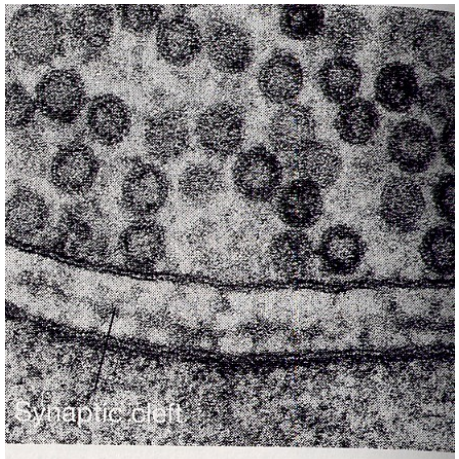


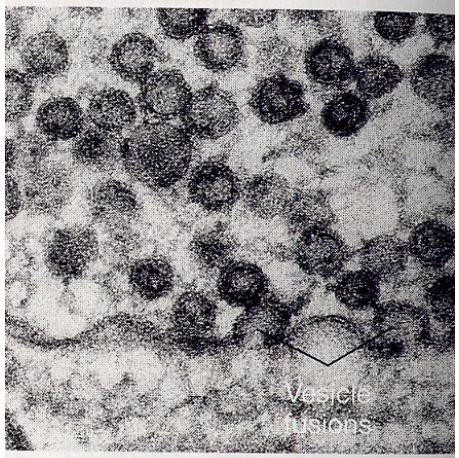
Um evento pós-sináptico é a soma de n eventos miniaturas

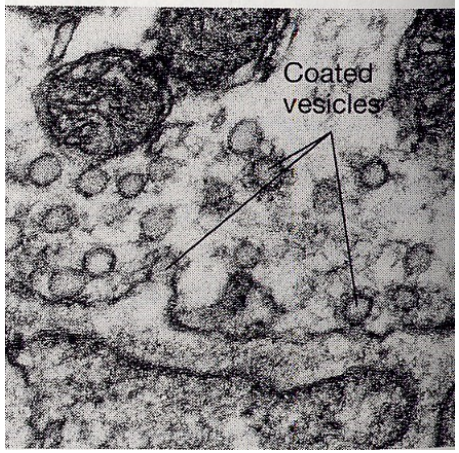


As vesículas sinápticas contem os neurotransmissores.
As vesículas sinápticas são liberadas nas **zonas ativas**

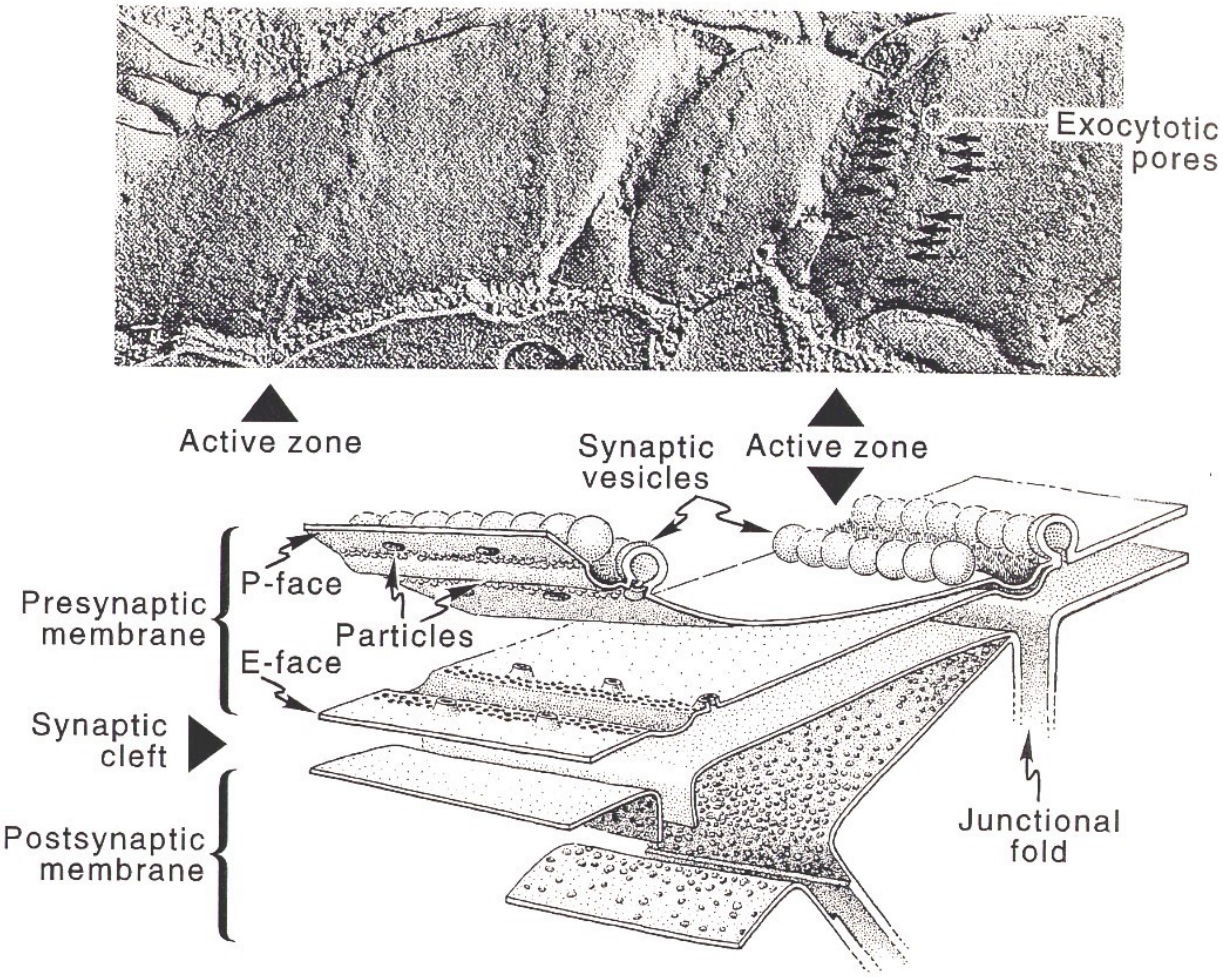






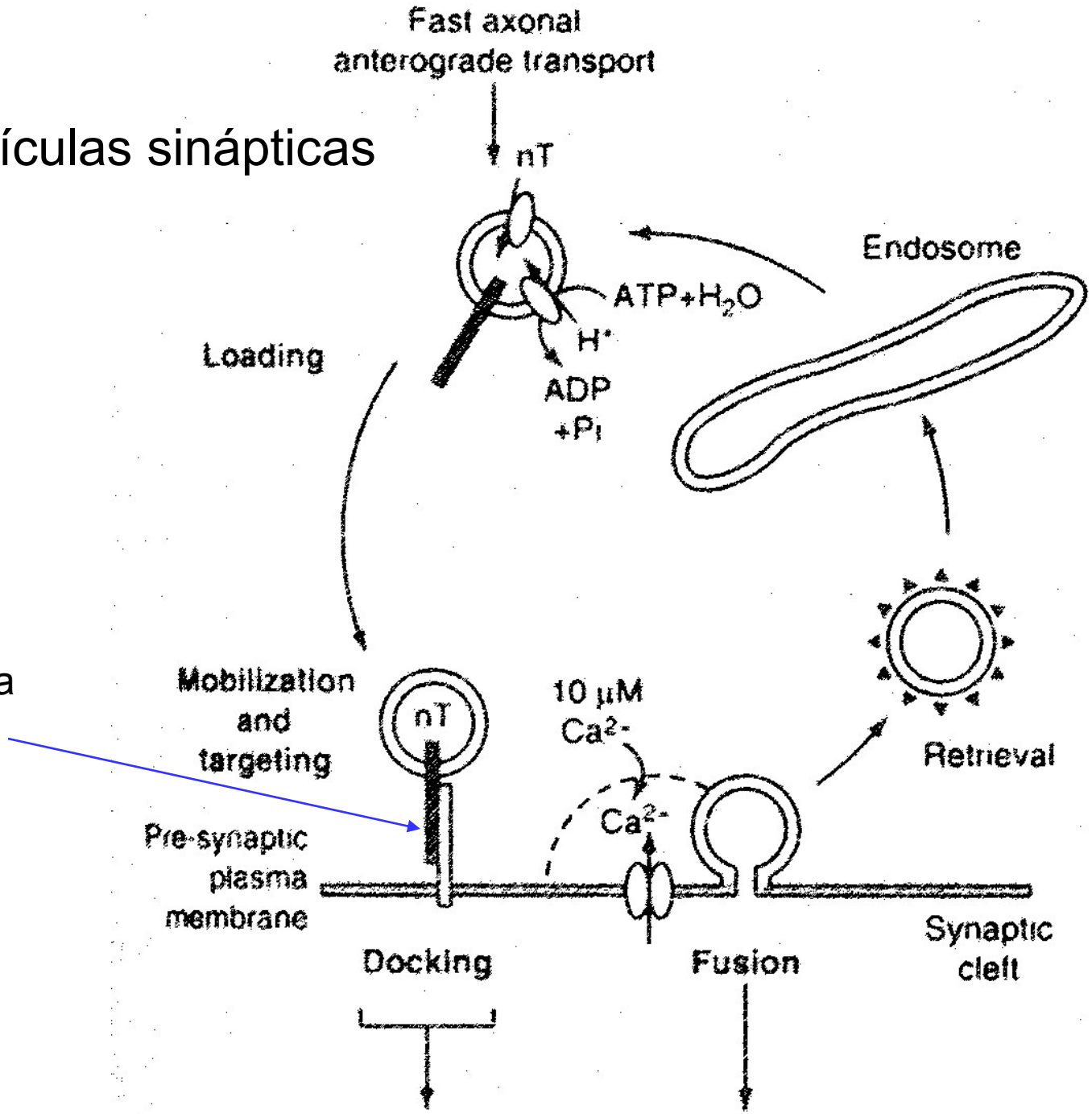


A organização das vesículas sinápticas na junção neuromuscular (JNM)



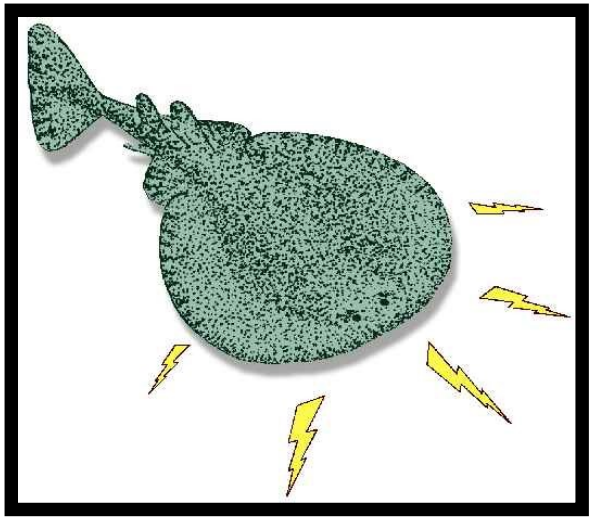
O Ciclo das vesículas sinápticas

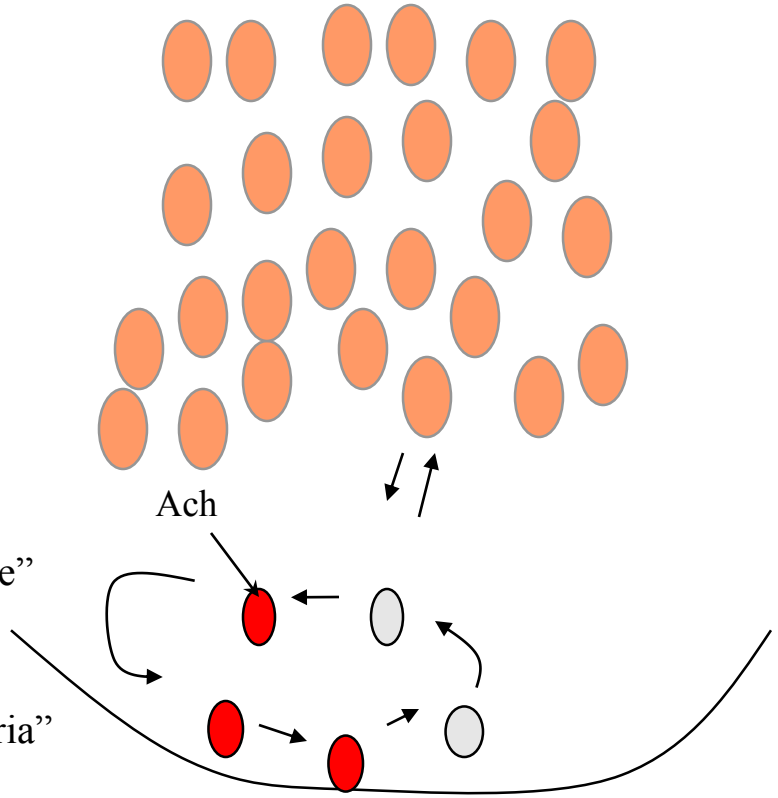
Toxina botulínica



Apenas uma fração das vesículas participam na exocitose

"Pools" vesiculares na eletroplaca (1977)





vesícula reciclante com Ach "quente"

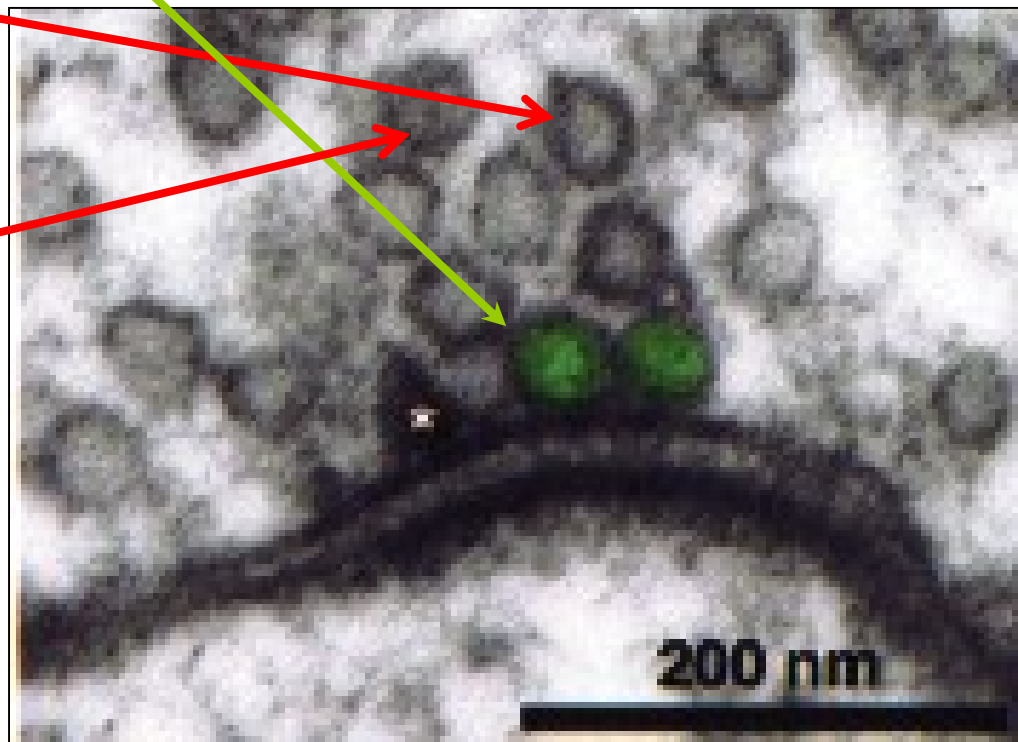
vesícula não-reciclante com Ach "fria"

“Pools” vesiculares

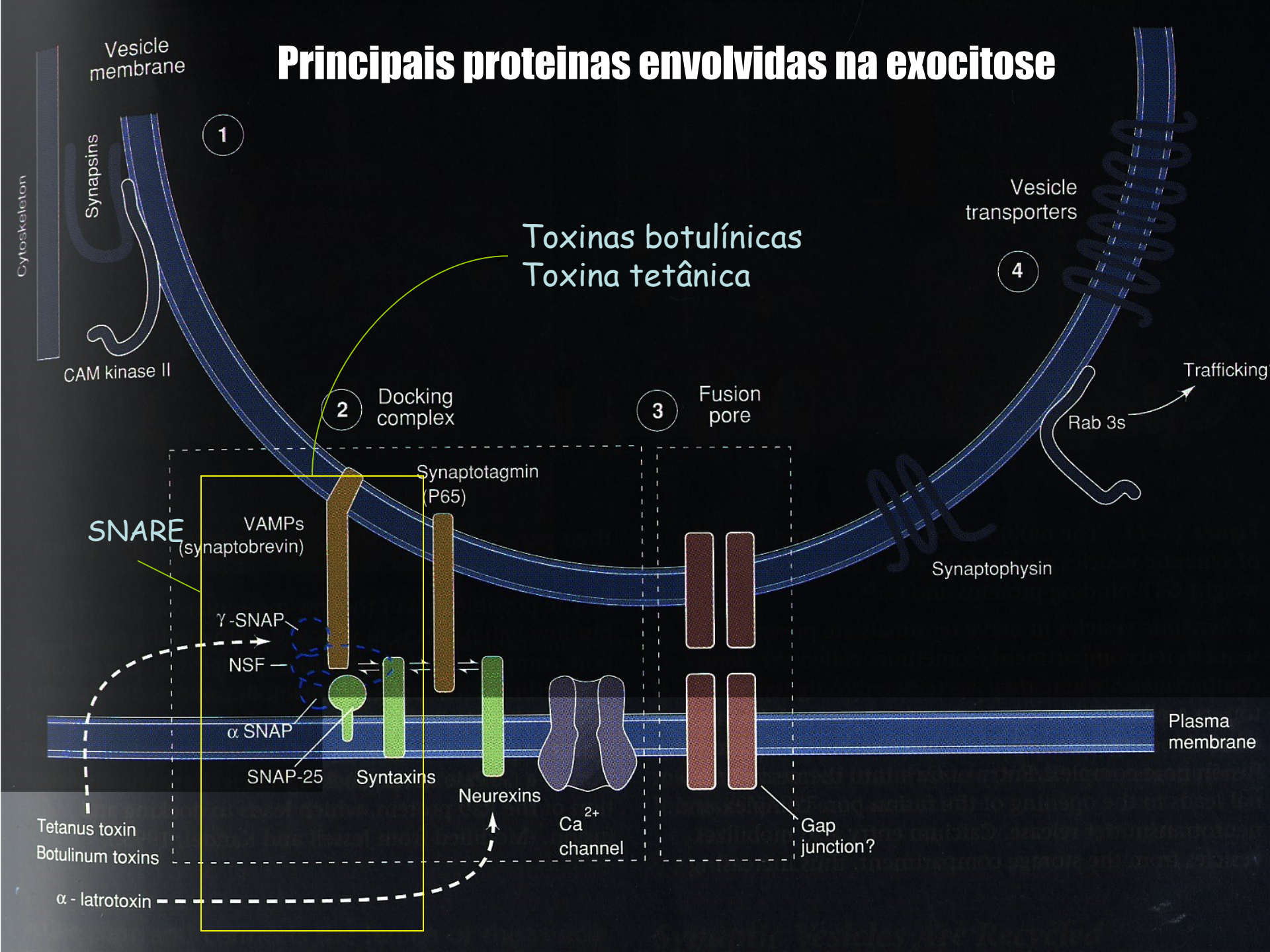
- *Pool liberável (20-25 vesículas-hipocampo)*
  - *Liberação imediata-RRP (5-8)*
  - *reciclável (17-20)*
- *Pool reserva*

(*repouso*)

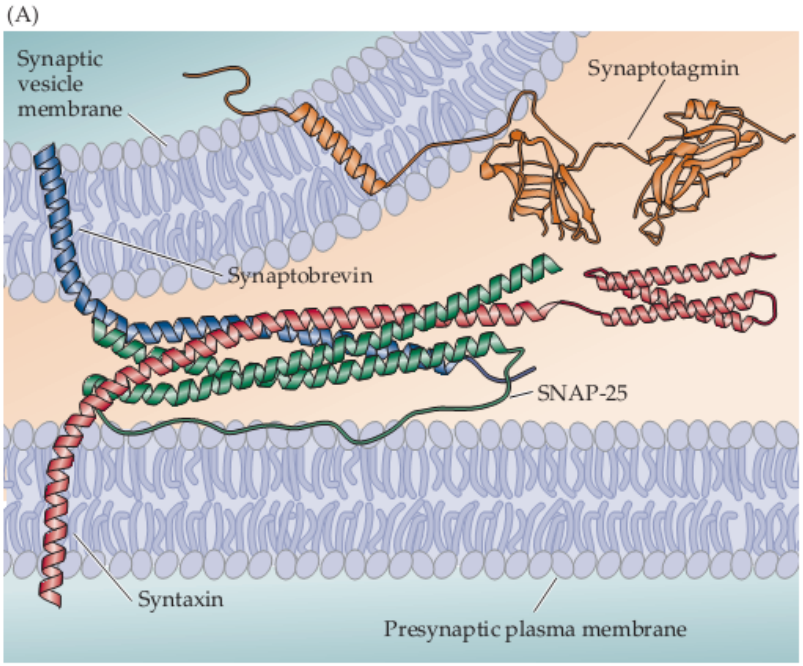
(~180 vesículas)

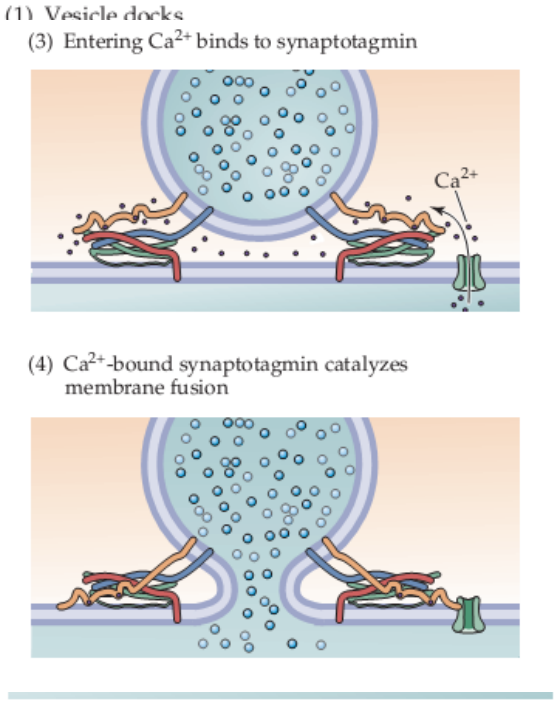


Principais proteinas envolvidas na exocitose

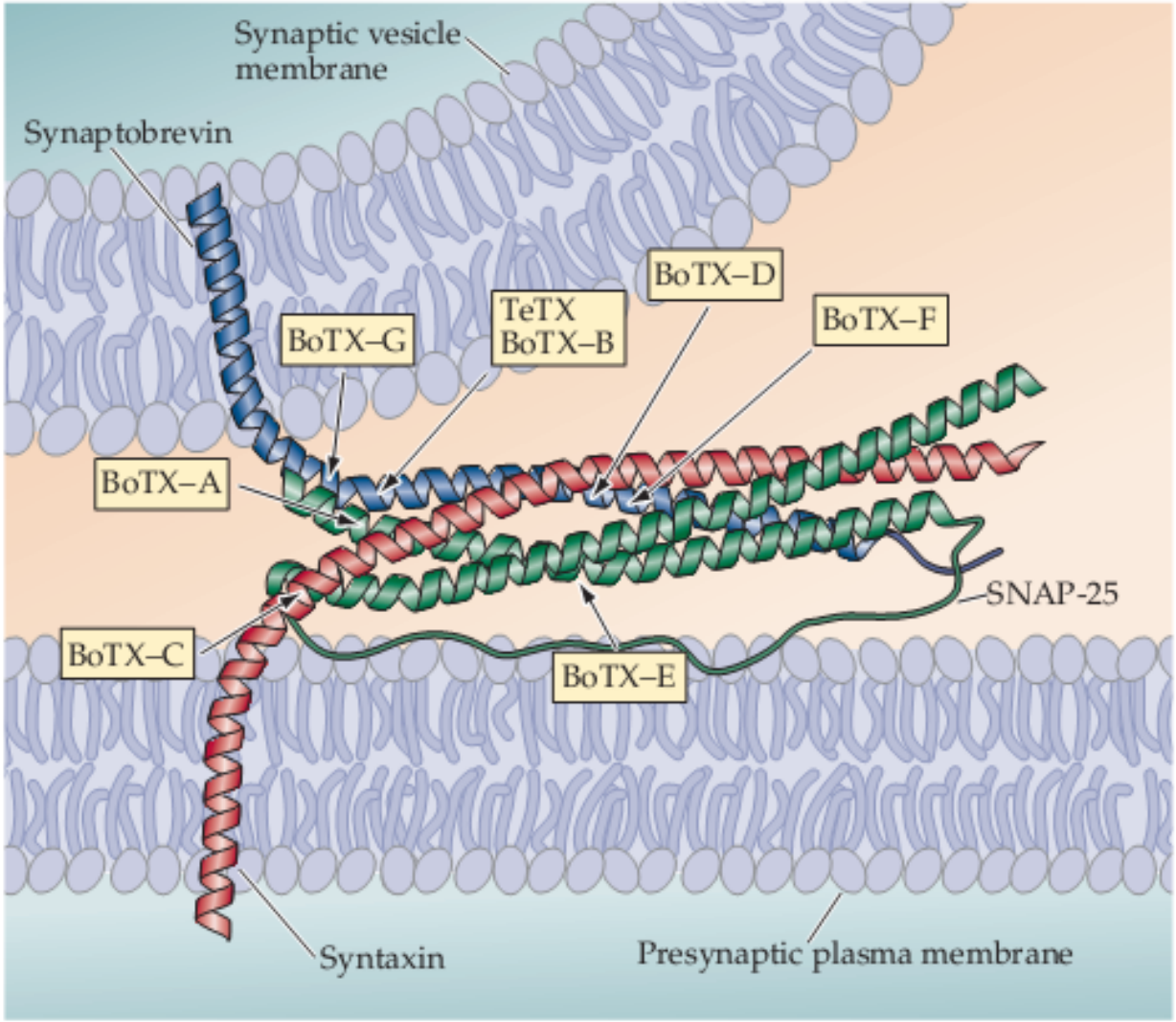


O complexo SNARE ancora as vesículas na membrana e participa do processo de fusão

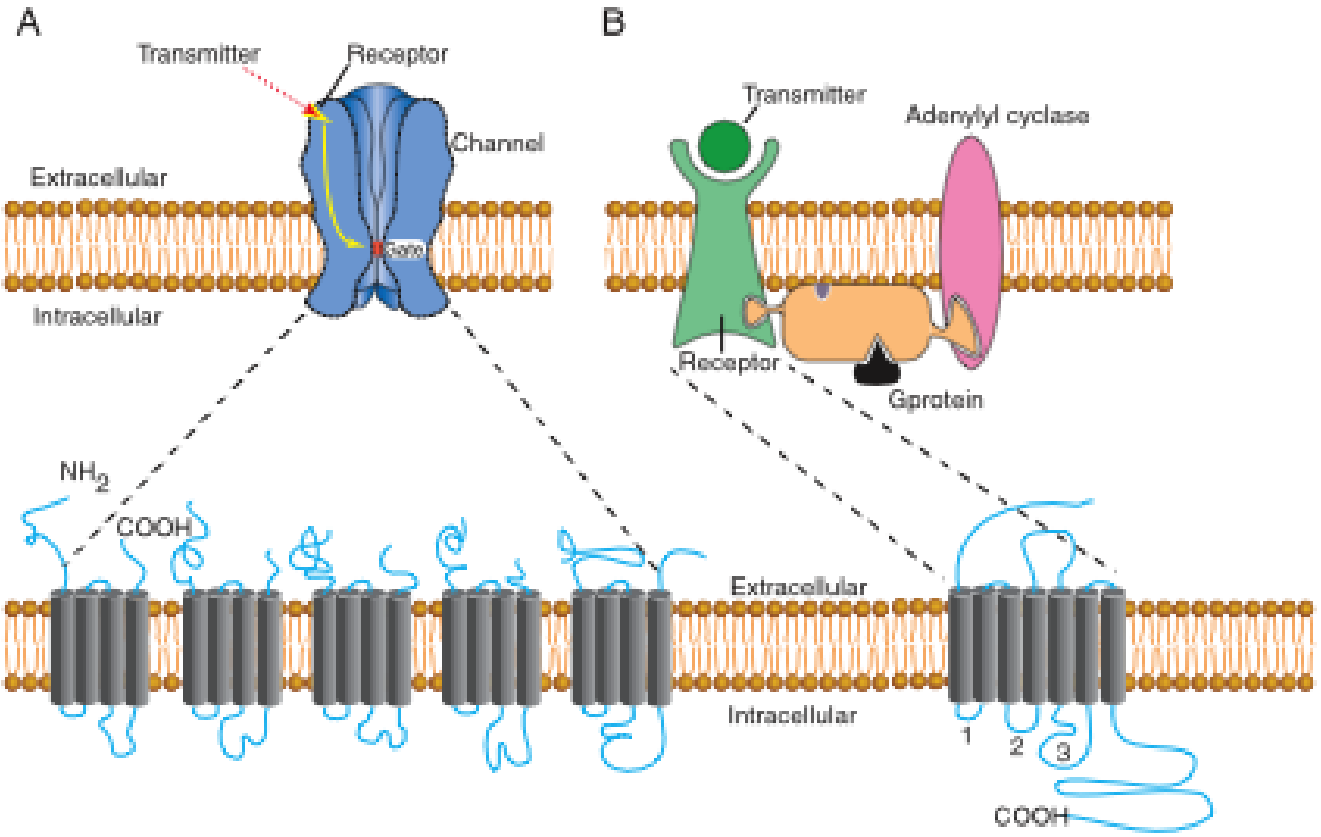




As proteínas do complexo SNARE são alvos das toxinas botulínicas

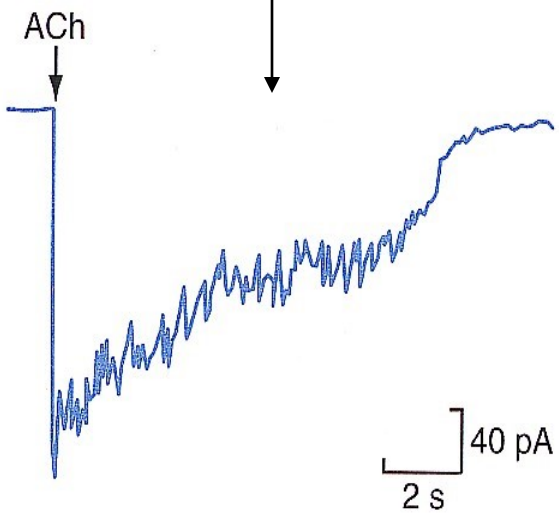


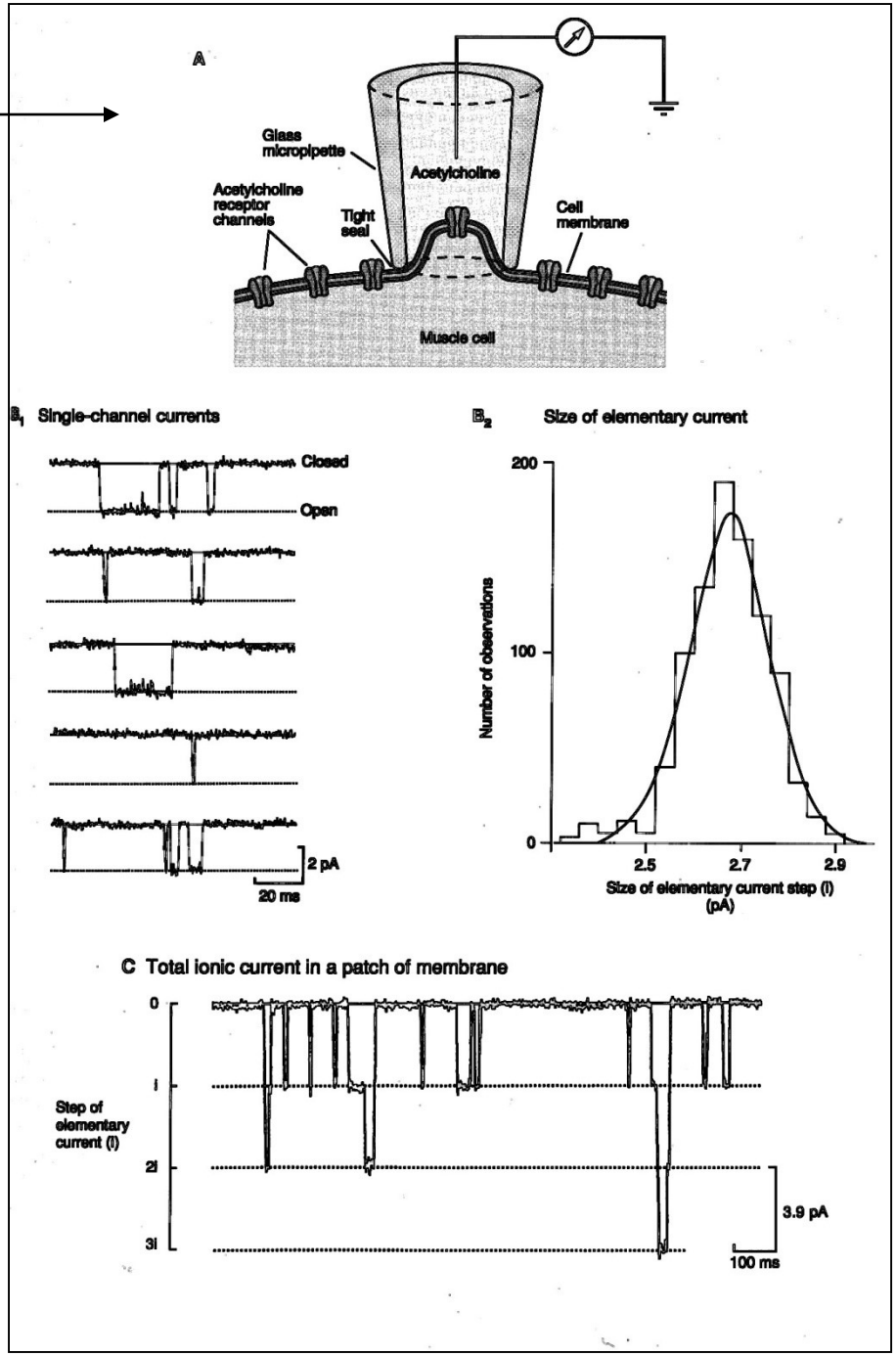
Receptores de neurotransmissores podem ser classificados como ionotrópicos ou metabotrópicos



Correntes unitárias através do receptor nicotínico

Correntes macroscópicas através do receptor nicotínico





Transmissores excitatórios abrem canais catiônicos

- Acetilcolina
  - Receptor nicotínico
- Glutamato (principal NT central)
  - Receptor AMPA
  - Receptor kainato
  - Receptor NMDA
- ATP
  - Receptor P_2X

Transmissores inibitórios abrem canais aniônicos permeáveis ao cloreto

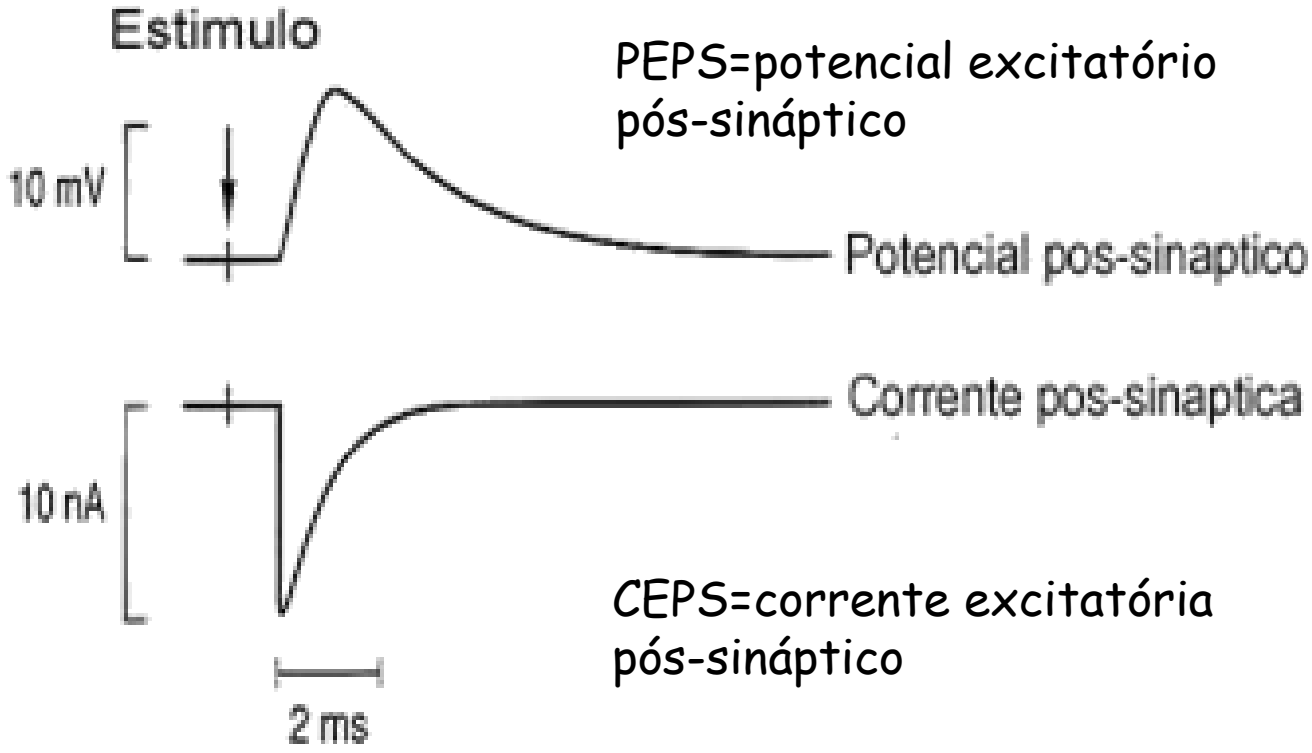
- Ácido gama amino butírico (GABA)
  - Receptor $GABA_A$
- Glicina
  - Receptor glicinérgico

Os receptores glutamatérgicos são divididos em 3 tipos

- **AMPA**
- **Kainato**
- NMDA

Normalmente agrupados como AMPA/kainato
Também conhecidos como não-NMDA

O fluxo iônico pelos receptores ionotrópicos (corrente) gera uma mudança de potencial da membrana



PEPS=potencial excitatório pós-sináptico

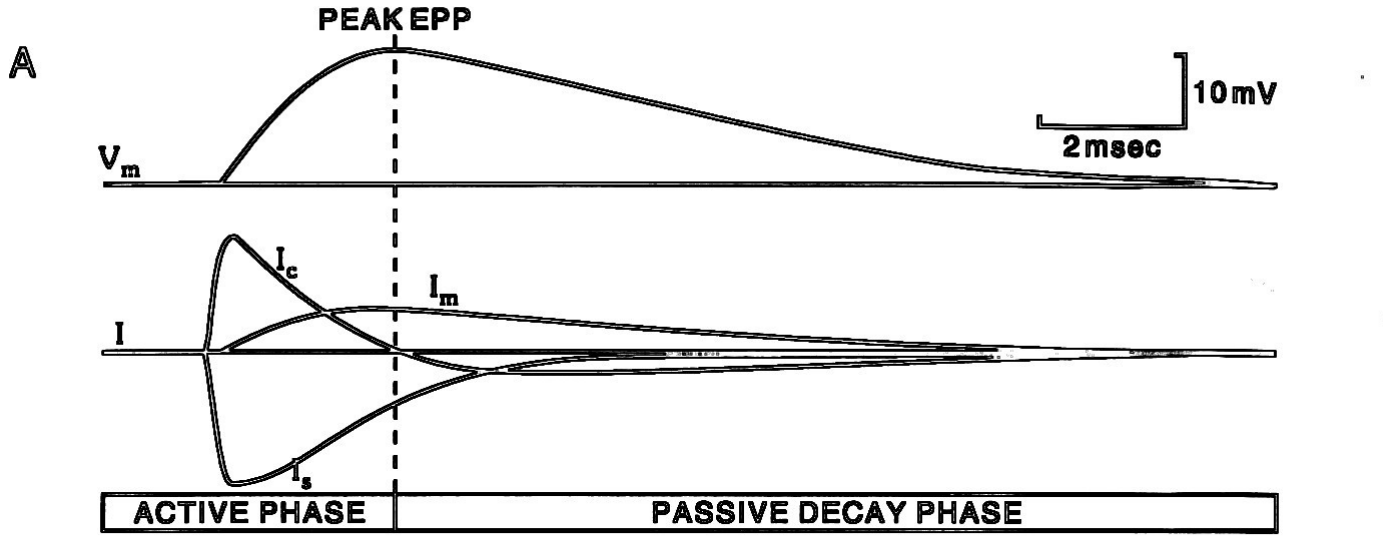
CEPS=corrente excitatória pós-sináptico

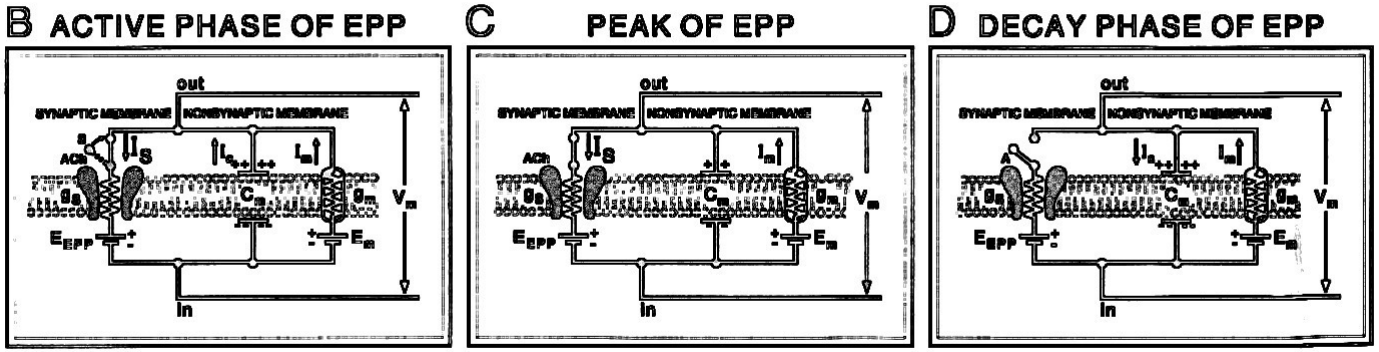
Decaimento das correntes

difusão do transmissor para fora da fenda sináptica

degradação enzimática (acetilcolina) - **aceticolinaesterase**

remoção por transportadores gliais e/ou neuronais



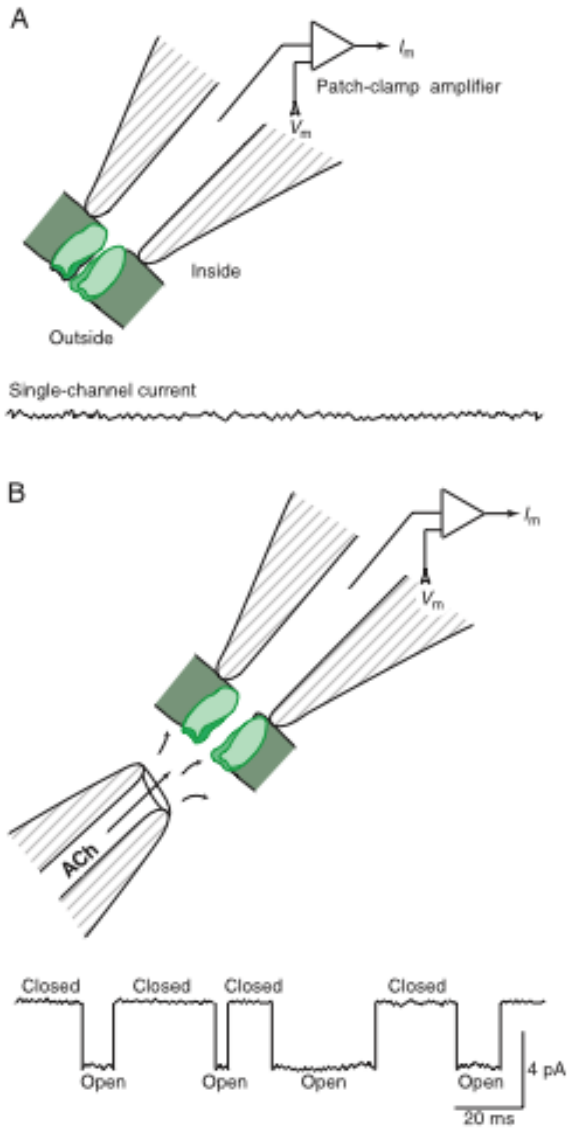


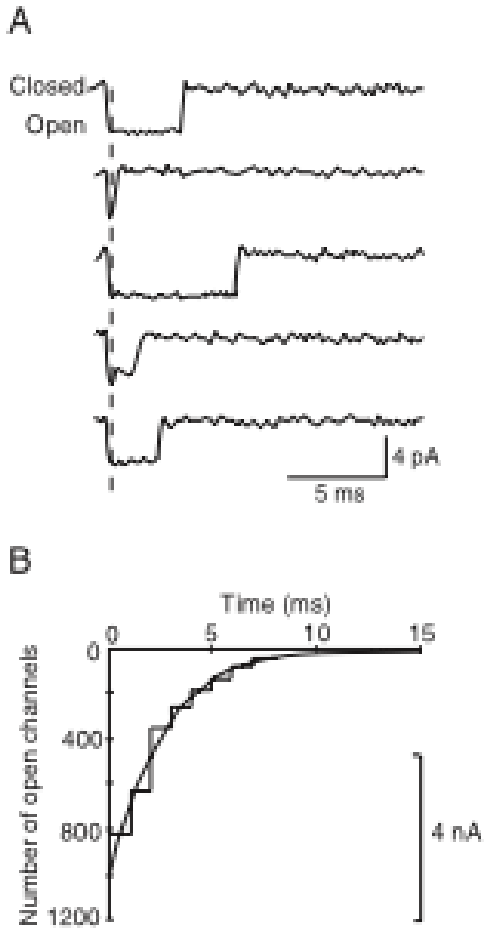
$I_s = -(I_c + I_m)$ $I_c = 0$ $I_s = -I_m$ $I_s = 0$ $I_c = -I_m$

No pico do PEPS

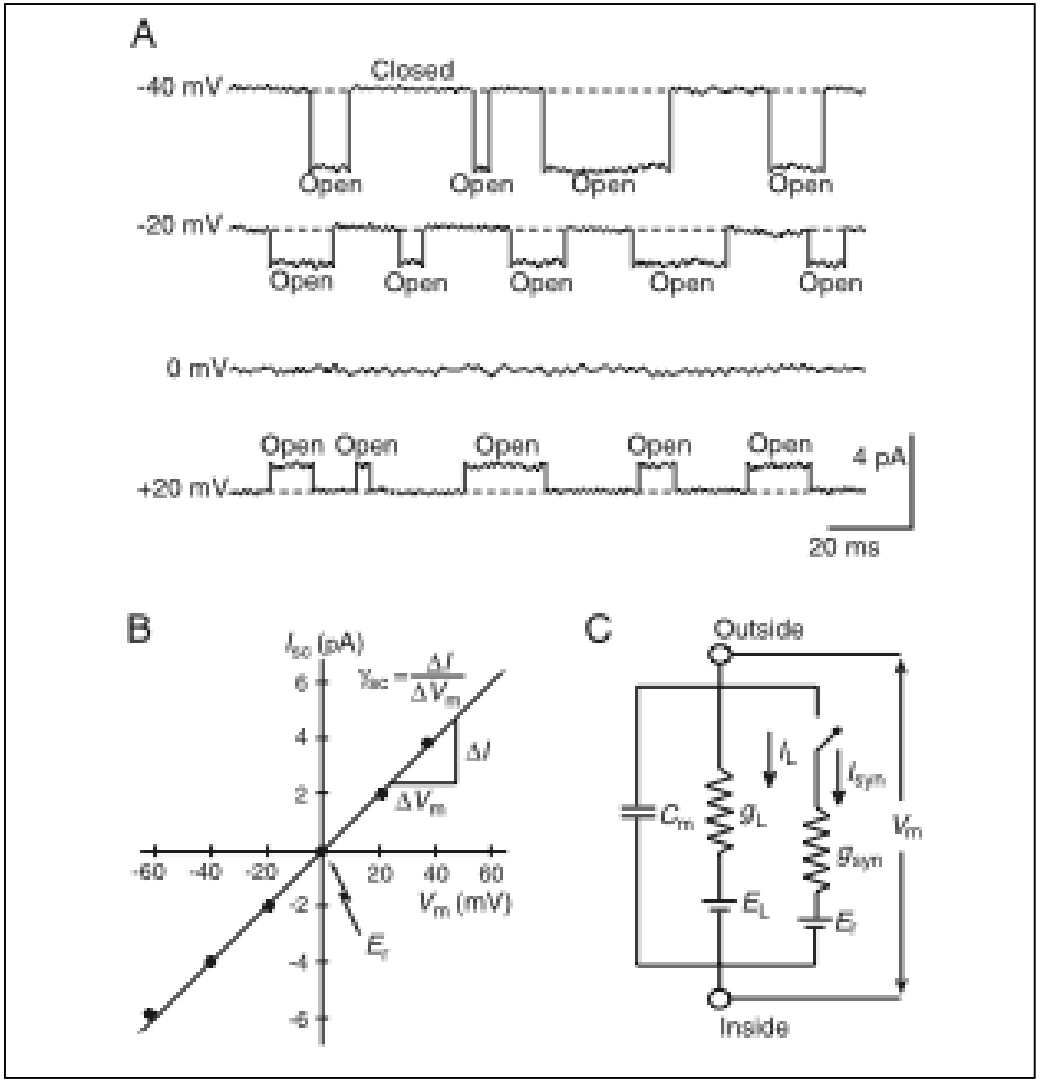
$$V_m = \left(\frac{g_s}{g_s + g_m}\right) E_{psp} + \left(\frac{g_m}{g_m + g_s}\right) E_m$$

Receptores ionotrópicos são canais iônicos

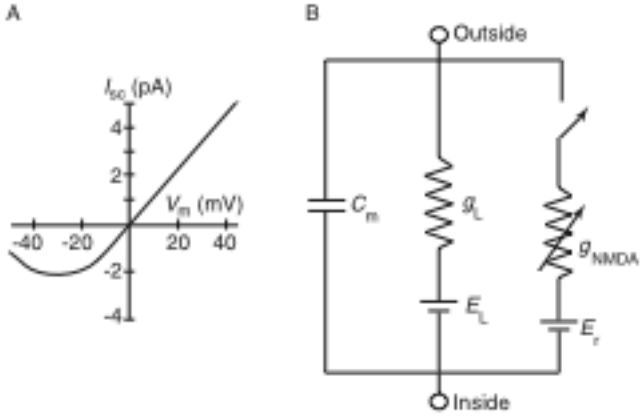


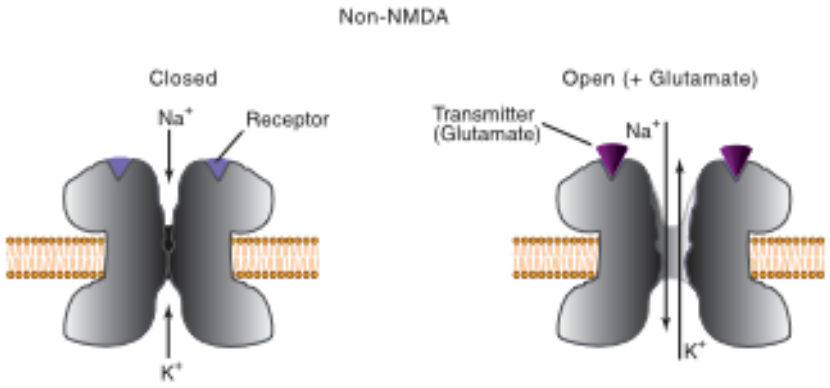


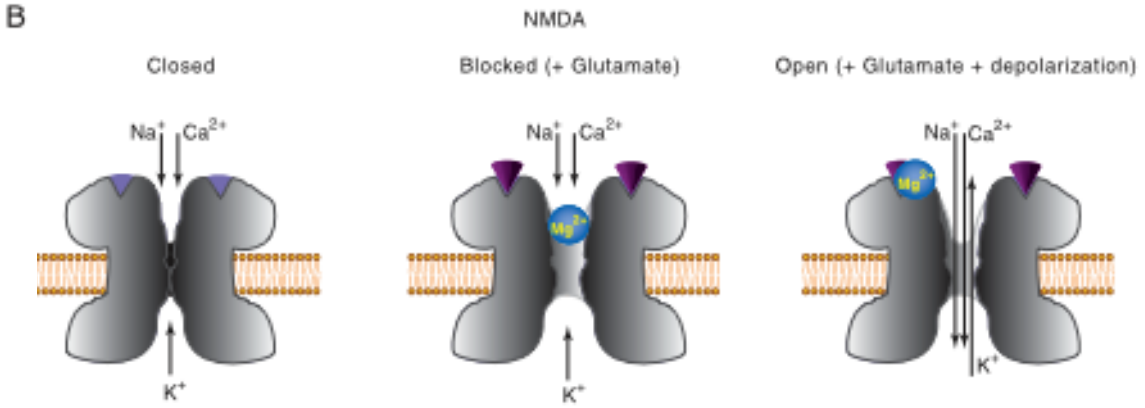
Relação corrente-voltgem (IV) de um canal catiônico

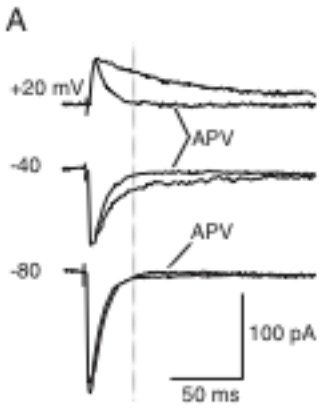


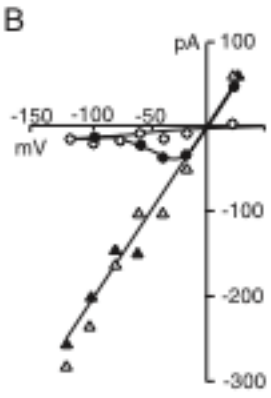
Receptores glutamatérgicos NMDA retificam devido ao bloqueio do glutamato





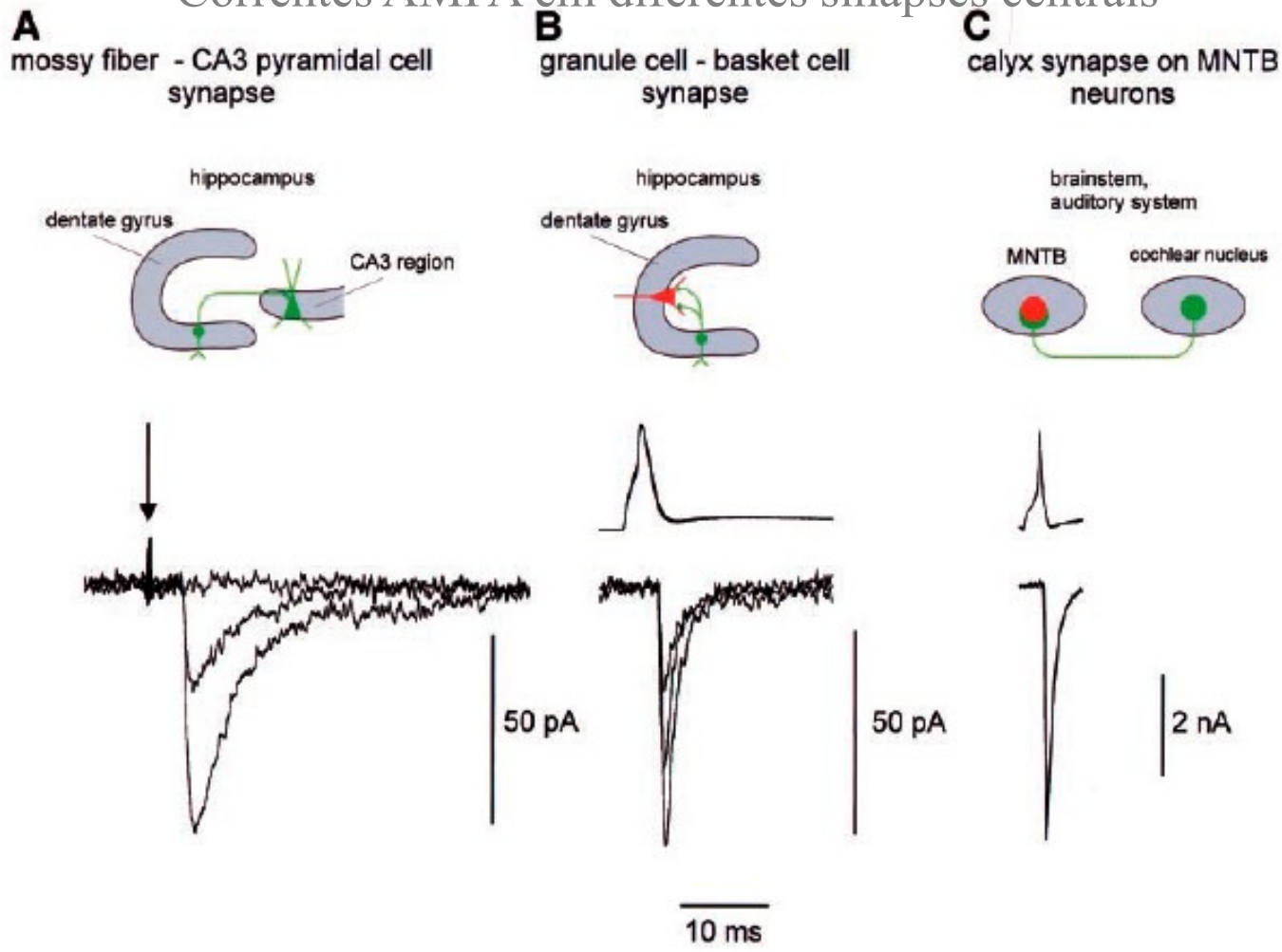






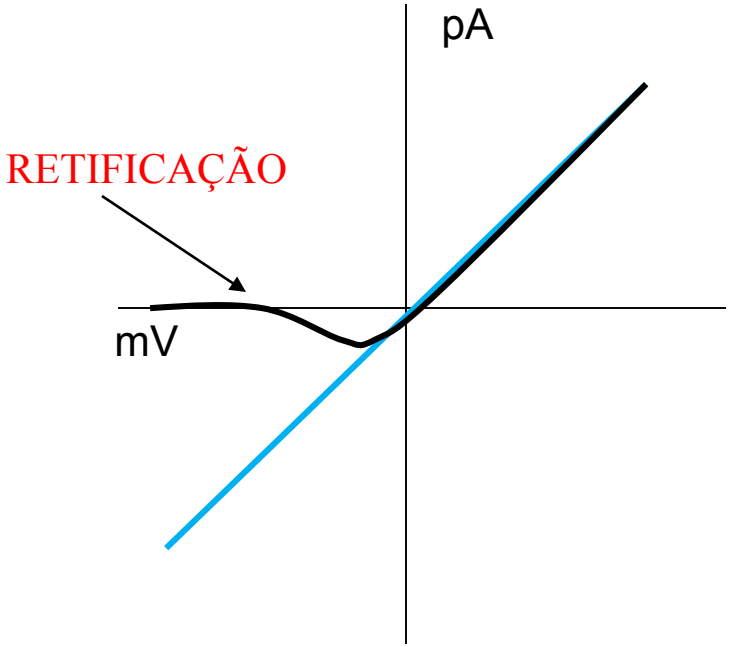
Diferentes sinapses possuem receptores com características diferentes

Correntes AMPA em diferentes sinapses centrais



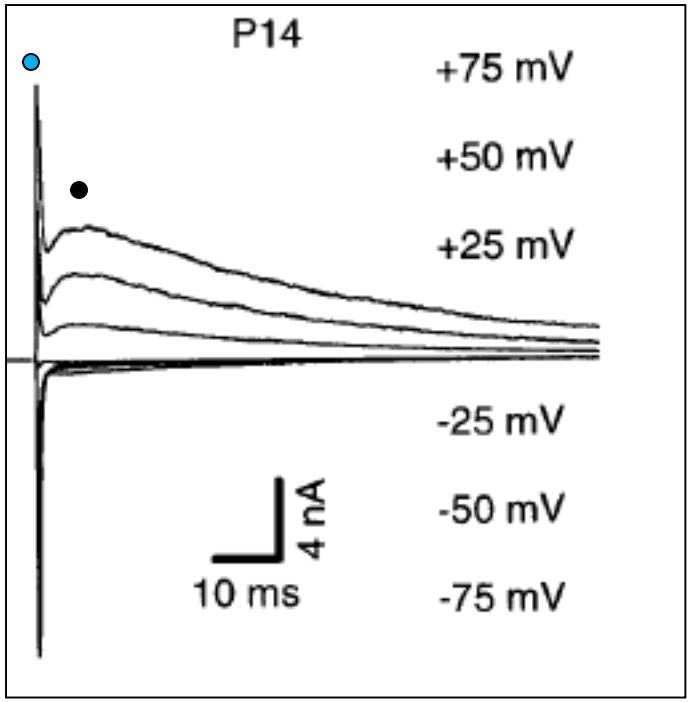
Diferenças cinéticas dos receptores

Receptores glutamatéricos AMPA / kainato x NMDA



AMPA / kainato

NMDA

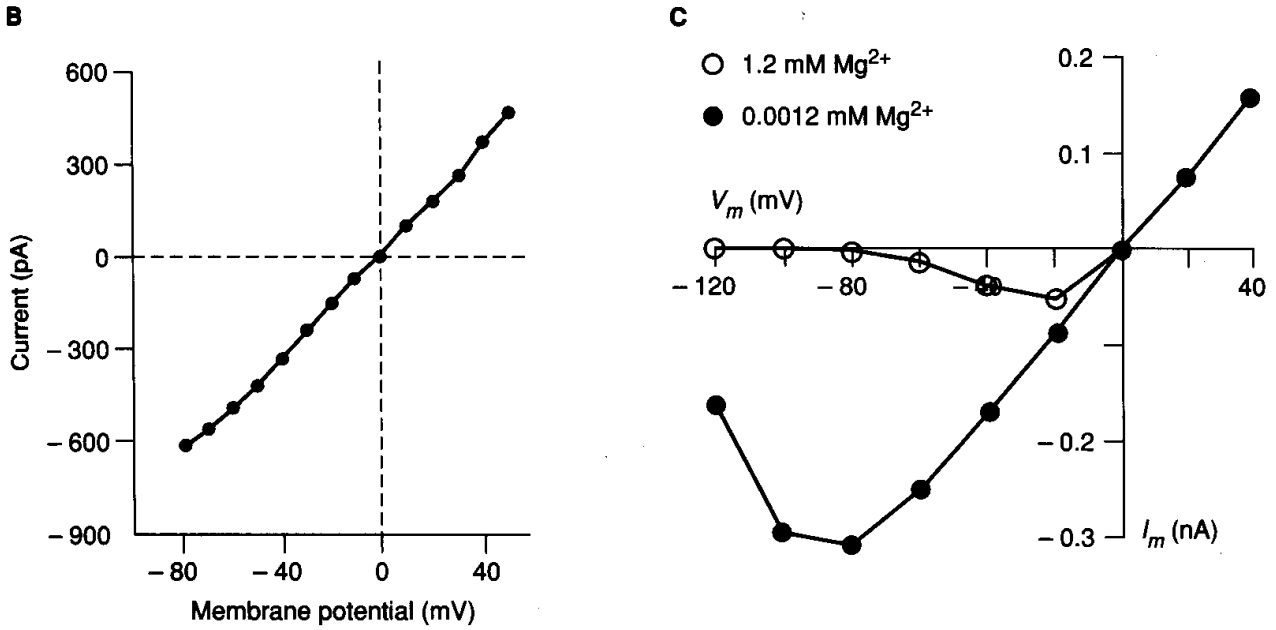


- NMDA
- AMPA / kainato

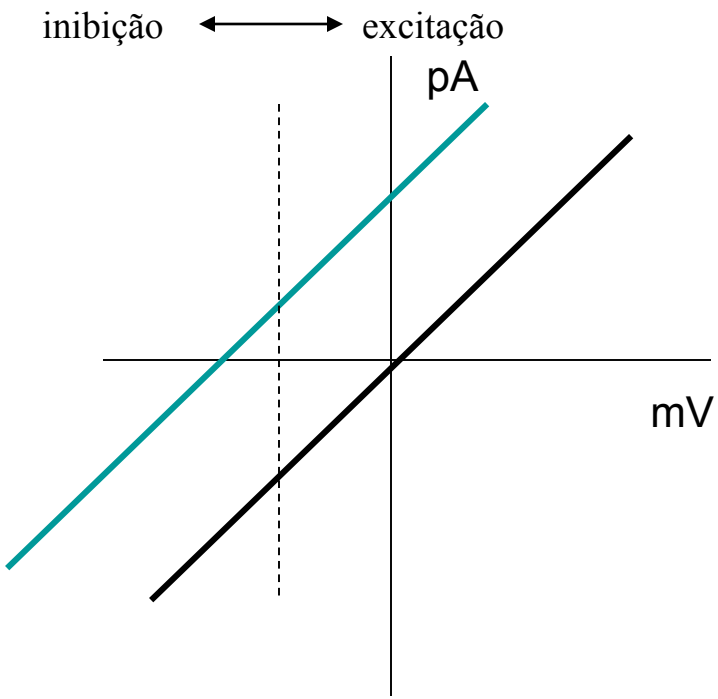
O Receptor NMDA é bloqueado pelo Mg^{++} em potenciais hiperpolarizados

AMPA

NMDA

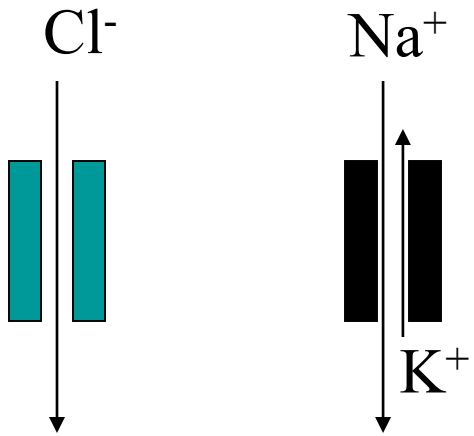


Polaridade/reversão

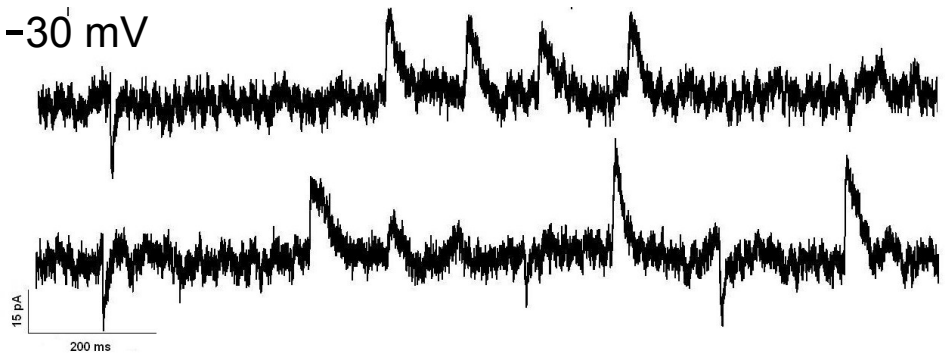


glutamato

GABA

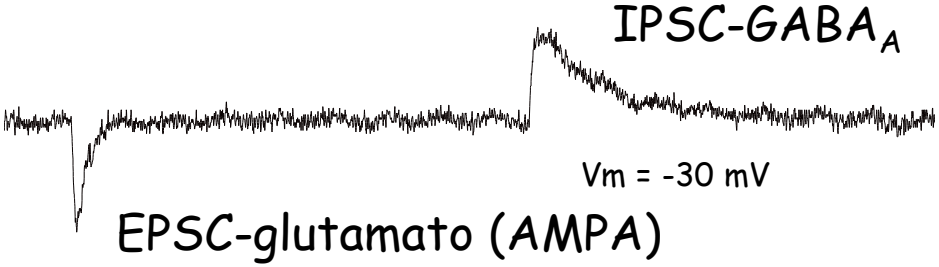


Efluxo GABA - inibitório



Influxo glutamato - excitatório

Sinapses inibitórias e excitatórias

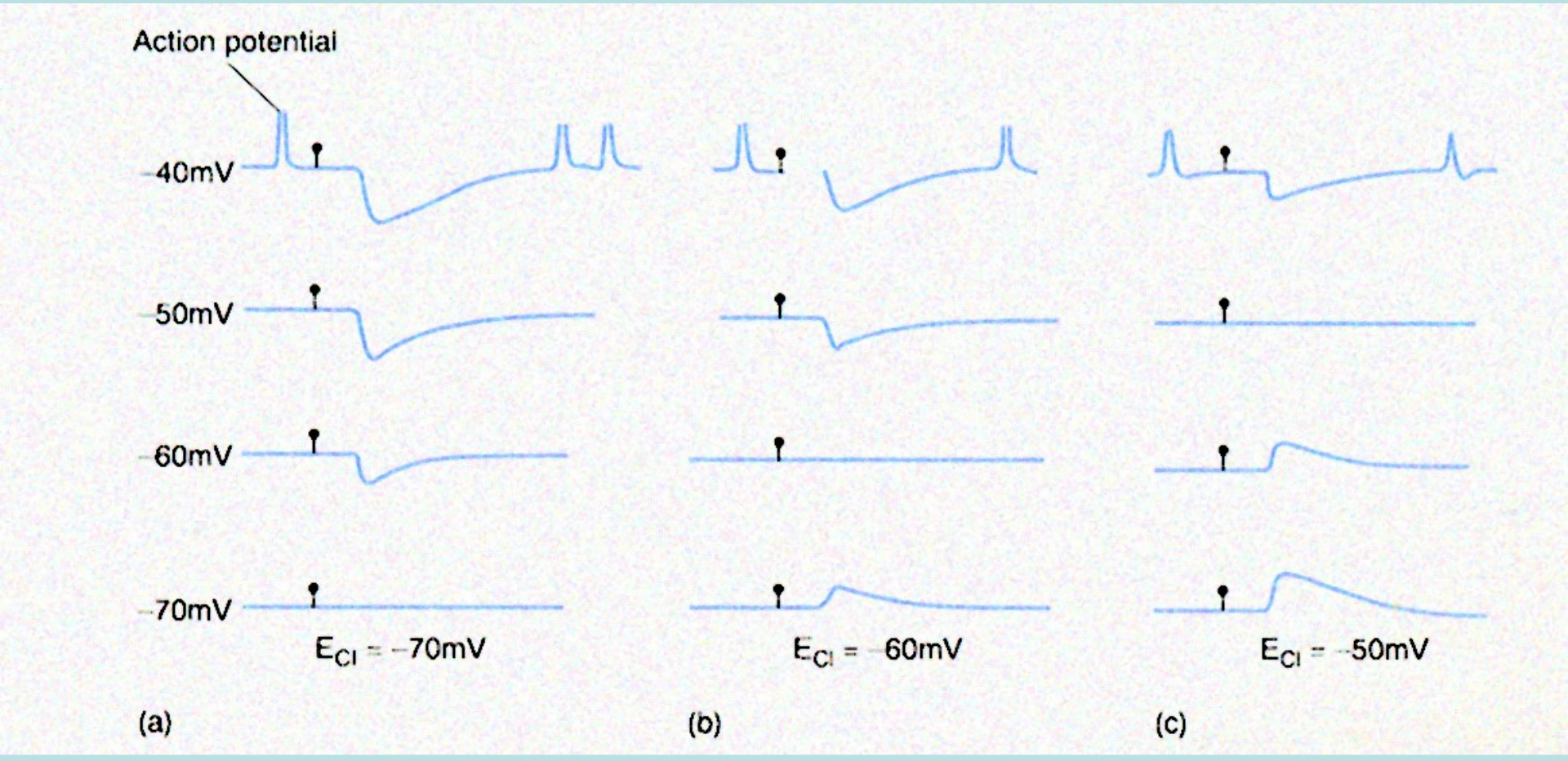


$$V_m = \left[\frac{g_s}{g_s + g_m}\right] E_{psp} + \left[\frac{g_m}{g_m + g_s}\right] E_m$$

$E_{rev(GABAA)}=E_{revCl}$~-80 mV
$E_{rev(AMPA)}$~0 mV

- Sinapses excitatórias levam o E_m próximo de 0 mV (despolarizam)
- Sinapses inibitórias estabilizam o E_m próximo de repouso

GABA pode ser excitatório dependendo da E_{Cl}

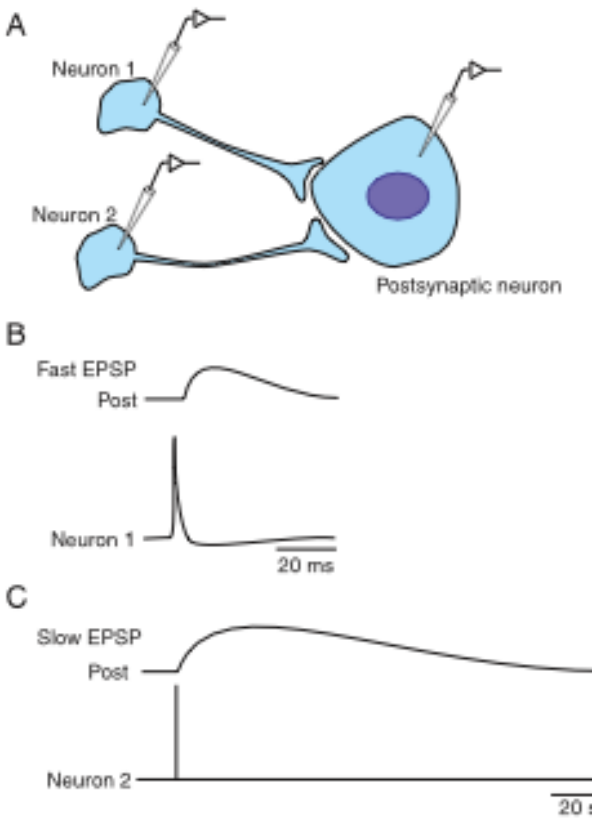


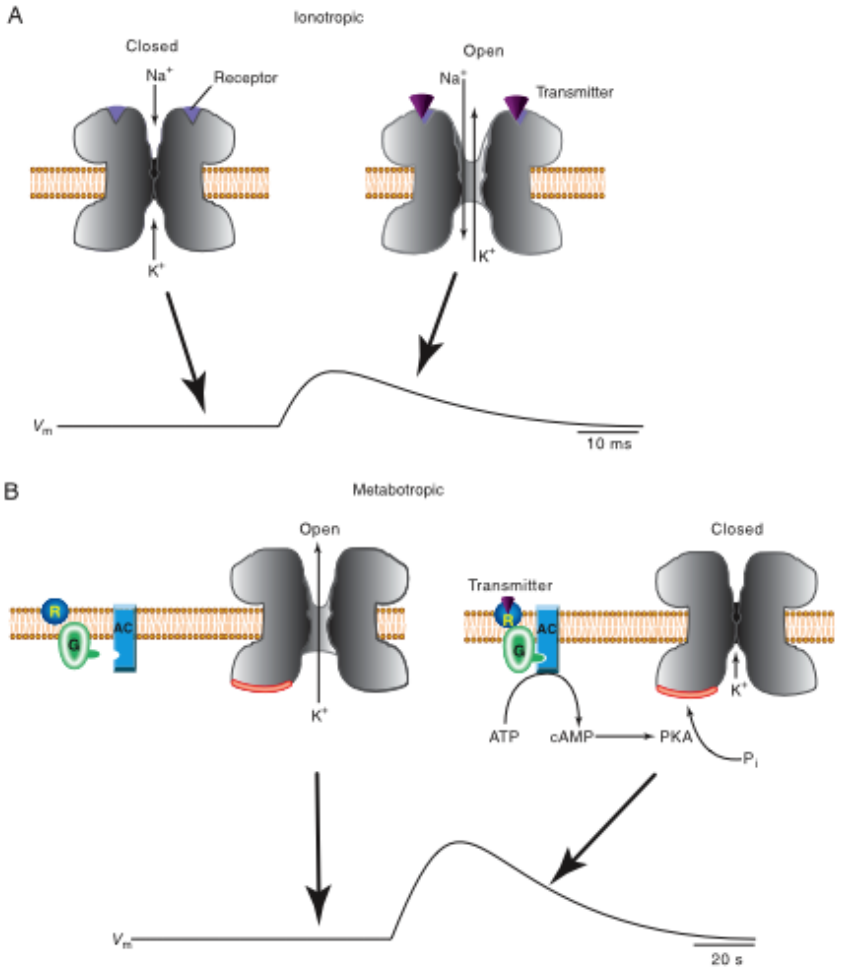
Receptores metabotrópicos

(B)

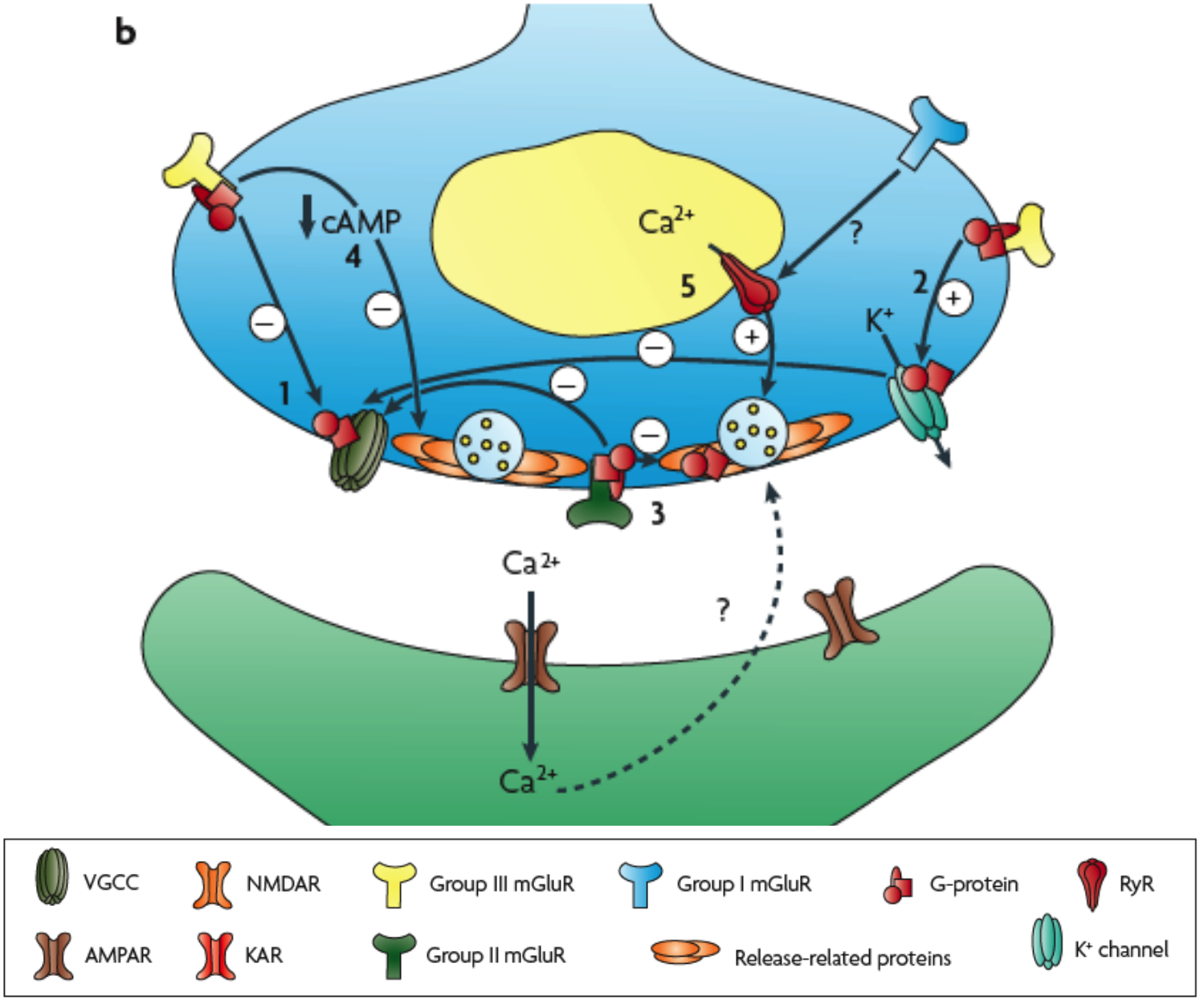
Receptor class	Glutamate	$GABA_B$	Dopamine	NE, Epi	Histamine	Serotonin	Purines	Muscarinic
Receptor subtype	Class I	$GABA_B$ R1	$D1_A$	α1	H1	5-HT 1	A type	M1
	mGlu R1	$GABA_B$ R2	$D1_B$	α2	H2	5-HT 2	A1	M2
	mGlu R5		D2	β1	H3	5-HT 3	A2a	M3
	Class II		D3	β2		5-HT 4	A2b	M4
	mGlu R2		D4	β3		5-HT 5	A3	M5
	mGlu R3					5-HT 6	P type	
	Class III					5-HT 7	P2x	
	mGlu R4						P2y	
	mGlu R6						P2z	
	mGlu R7						P2t	
	mGlu R8						P2u	

Receptores metabotrópicos produzem PPSs lentos



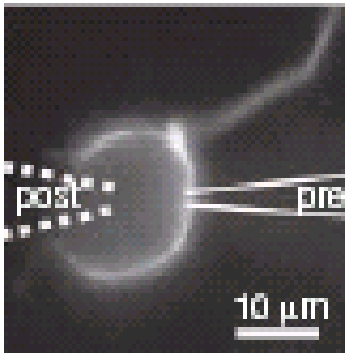


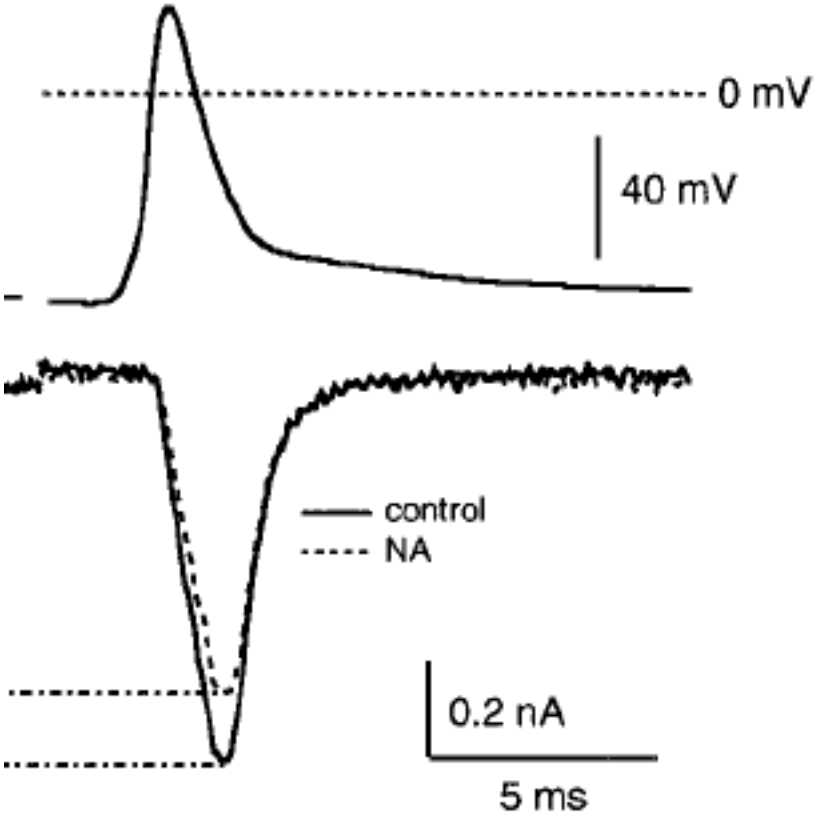
Mecanismos de ação pré-sinápticos dos mGluRs

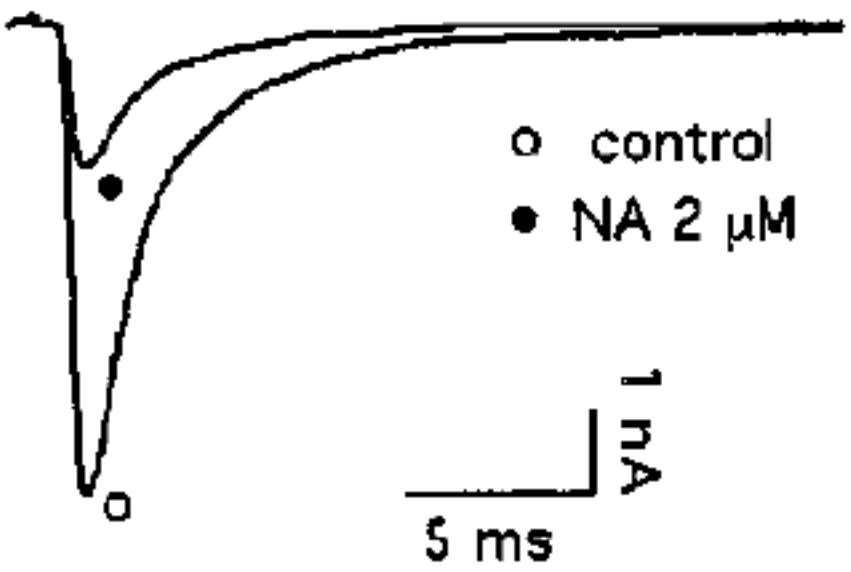


A inibição de correntes de cálcio pré-sinápticas por ativação de receptores pré-sinápticos inibe a liberação de transmissores

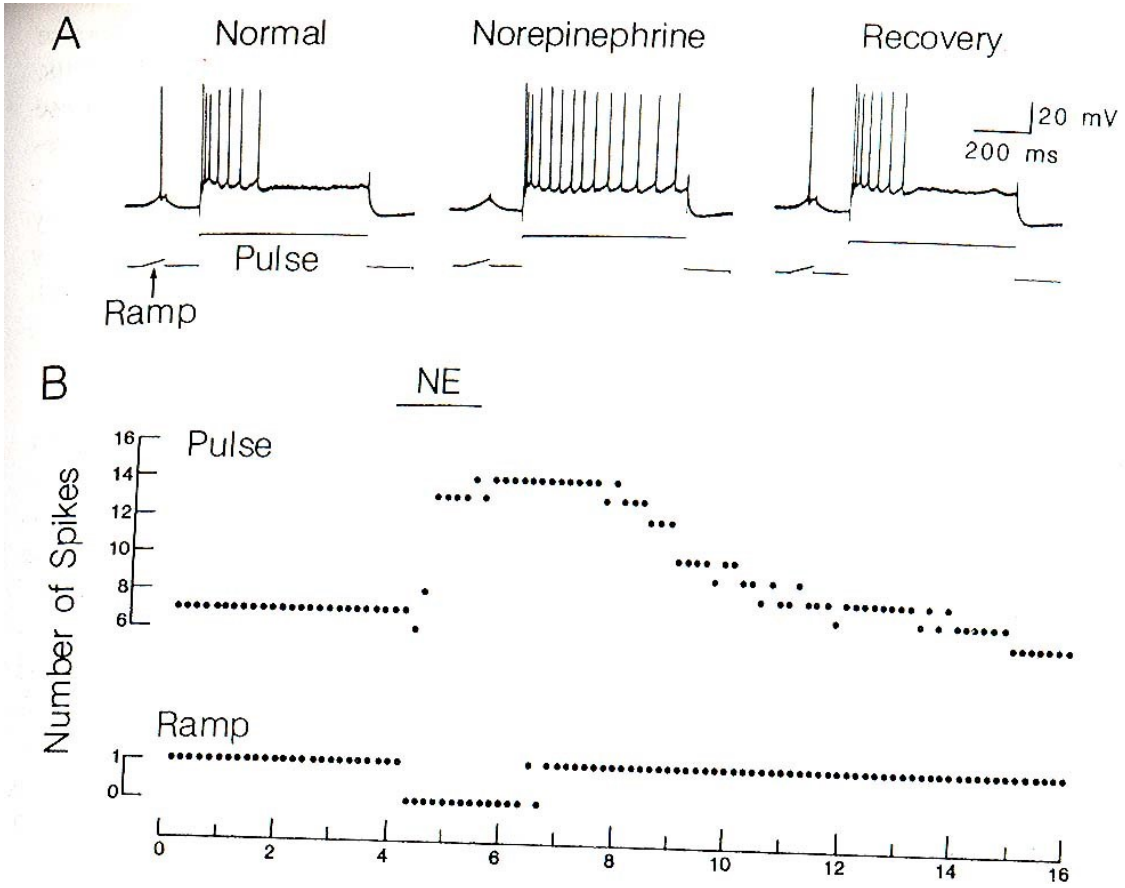
Noradrenalina inibe pré-sinapticamente a neurotransmissão no cálice de Held



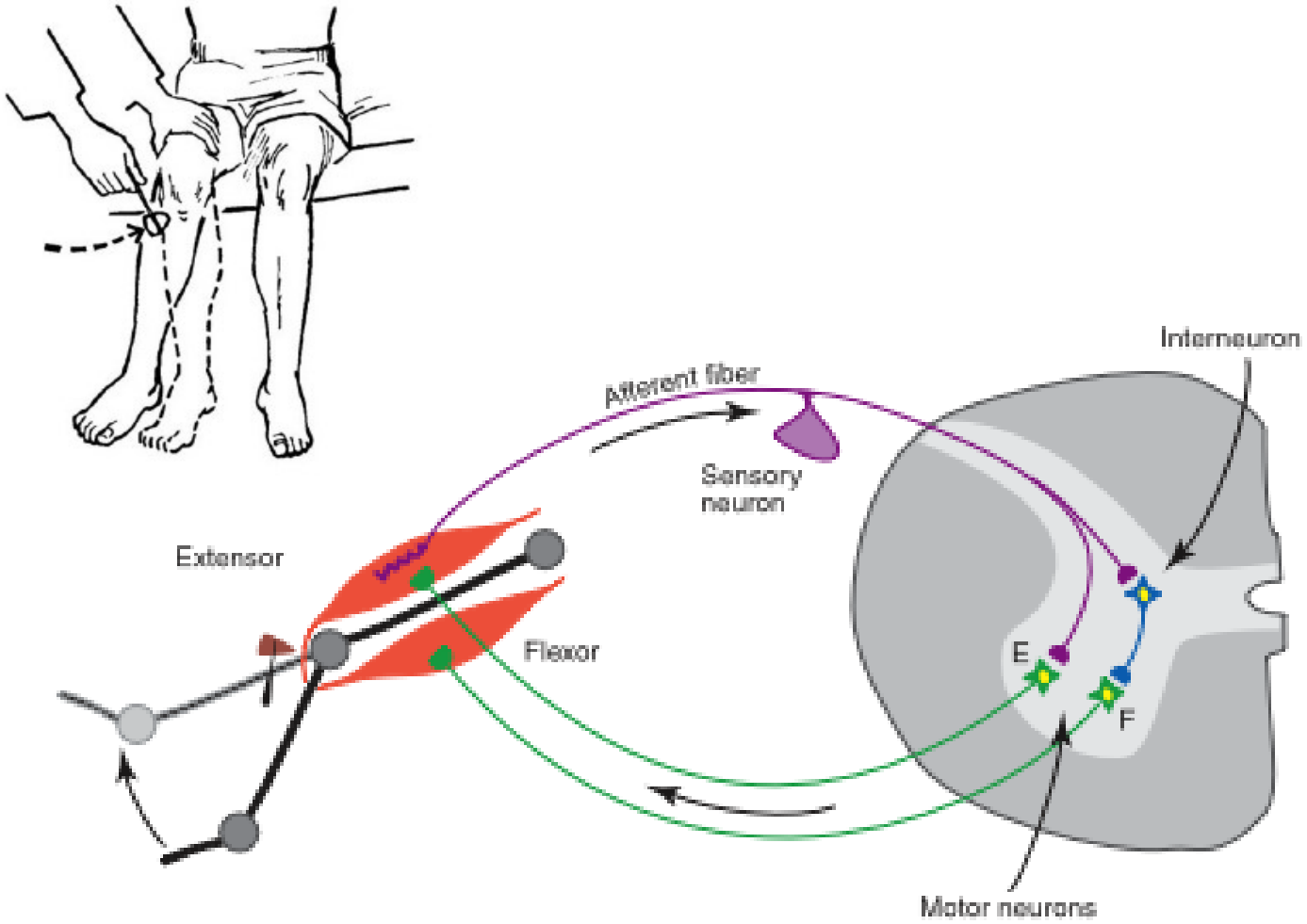




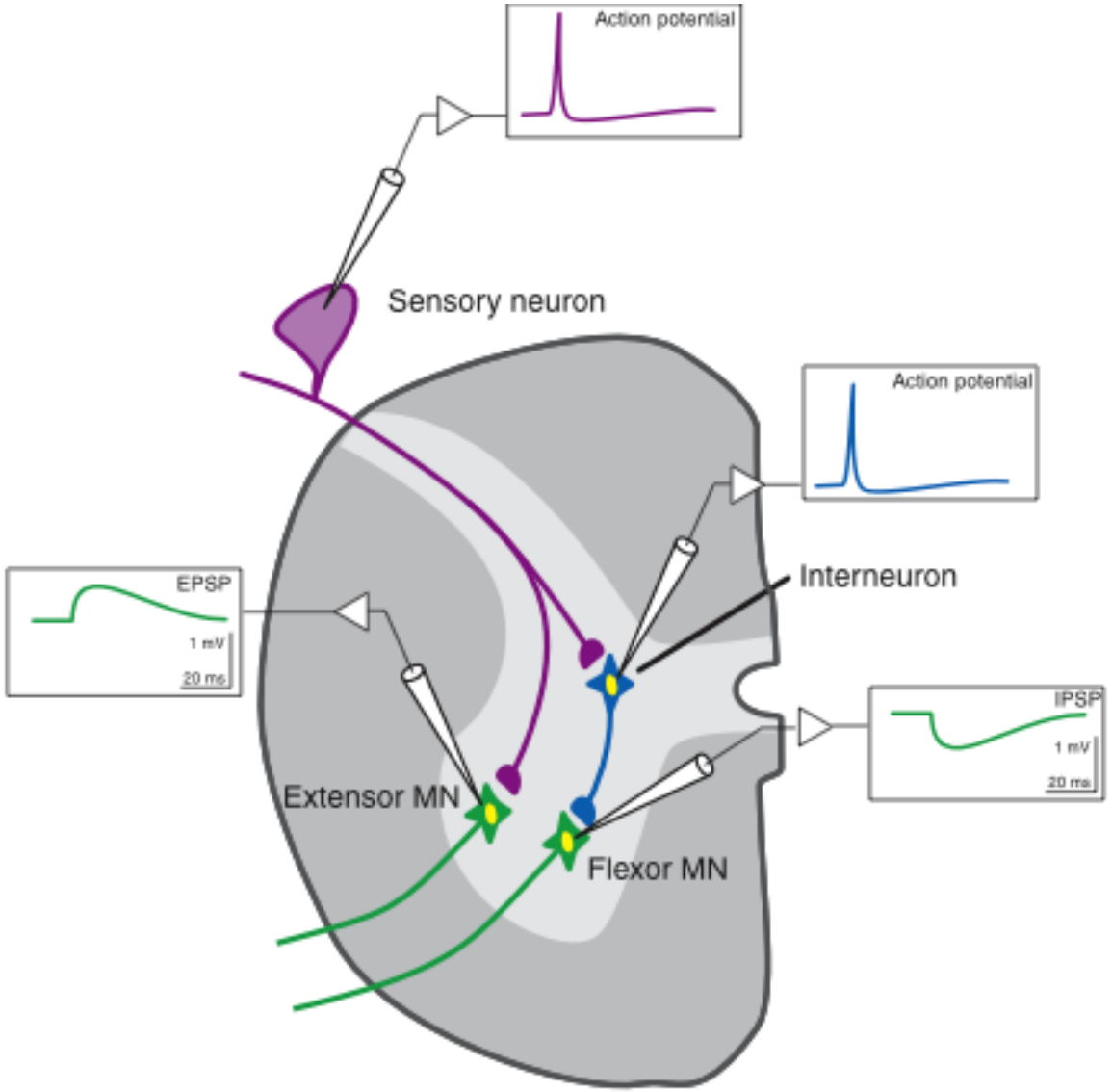
Neurotransmissores podem alterar a excitabilidade da membrana pós-sináptica via receptores metabotrópicos



O Reflexo de estiramento é um exemplo simples da coordenação das transmissões excitatória e inibitória



O Reflexo de estiramento é um exemplo simples da coordenação das transmissões excitatória e inibitória



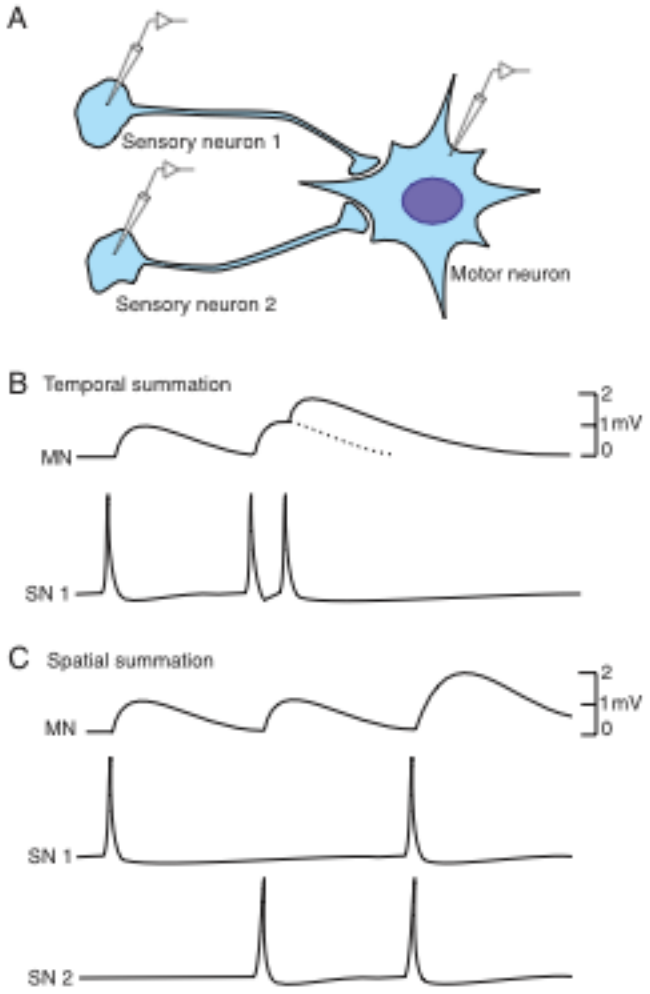
Integração sináptica

sinapses centrais são sinapses tipo muitas-para-um

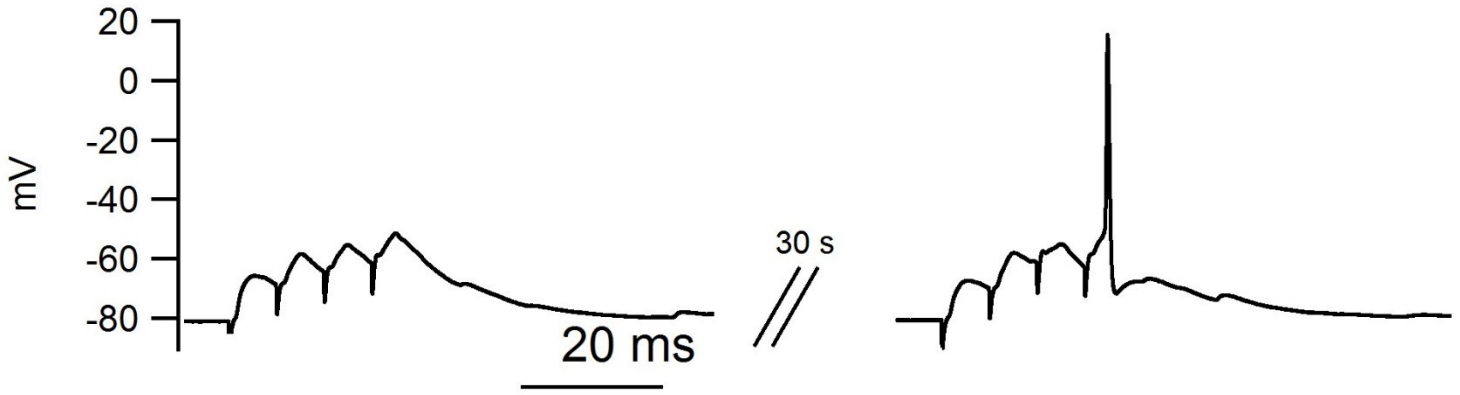
- Minúsculas
  - 0,5-2 mm de área de contato
  - Varicosidades, *bouton*
- Numerosas
  - 60 trilhões de sinapses em um hemisfério de córtex cerebral humano
  - 1 neurônio de uma forma geral faz ~1.000 sinapses e recebe ~10.000 sinapses
- Ação individual insignificante!
  - Cada sinapse em geral contém uma zona ativa que libera uma vesícula sináptica por vez

- Qual é o segredo?

Somação temporal e espacial: um exemplo simples de integração sináptica



Na vida real



Plasticidade sináptica

- Depressão
  - curto prazo
  - longo prazo
- Facilitação
- Potenciação (longo prazo)

Mecanismos da depressão a curto prazo:

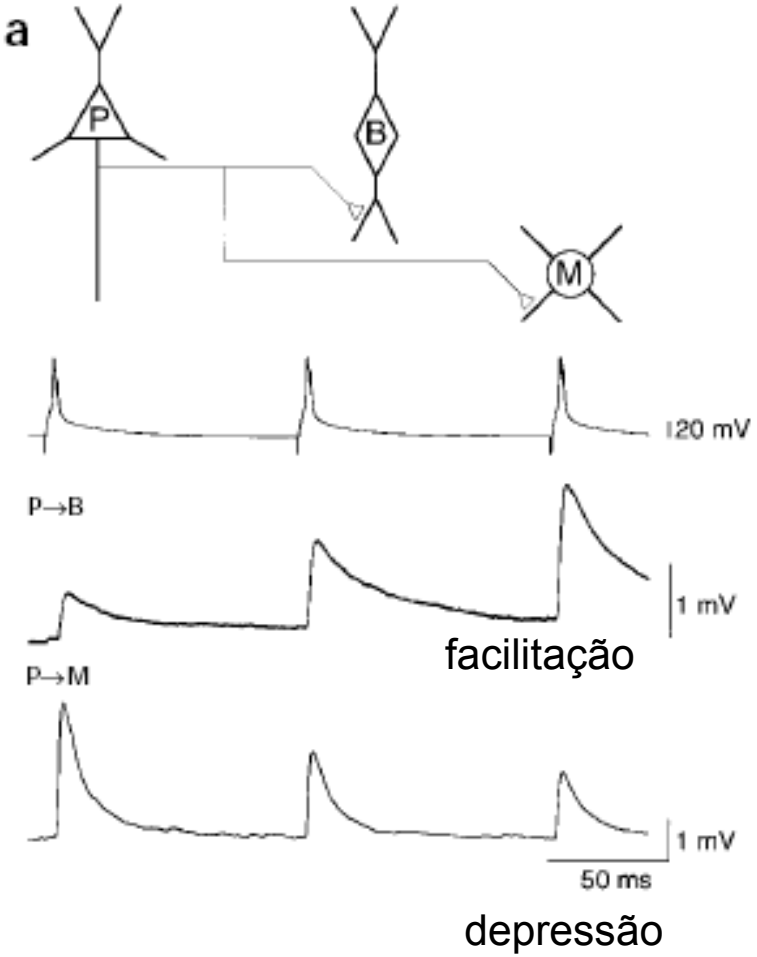
depleção vesicular (pré sináptico)
dessensibilização dos receptores (pós-sináptico

Mecanismos da facilitação:

acúmulo de cálcio no terminal (pré)
facilitação da mobilização de vesículas (pré)

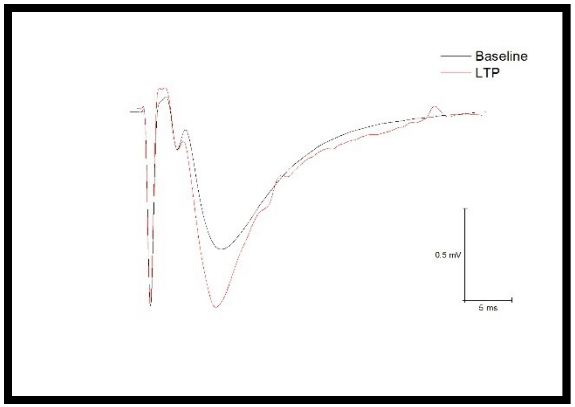
Mecanismos de potenciação:

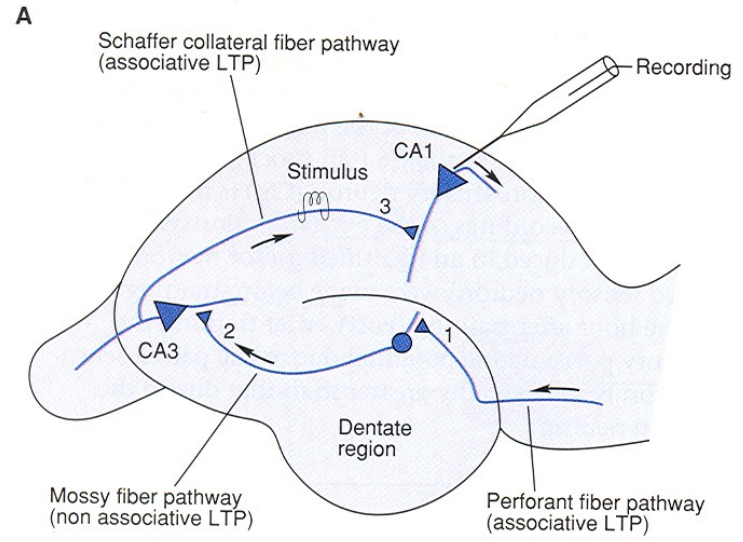
incorporação de novos receptores (pós)
fosforilação de receptores (pós)
potenciação da liberação (pré-indução)

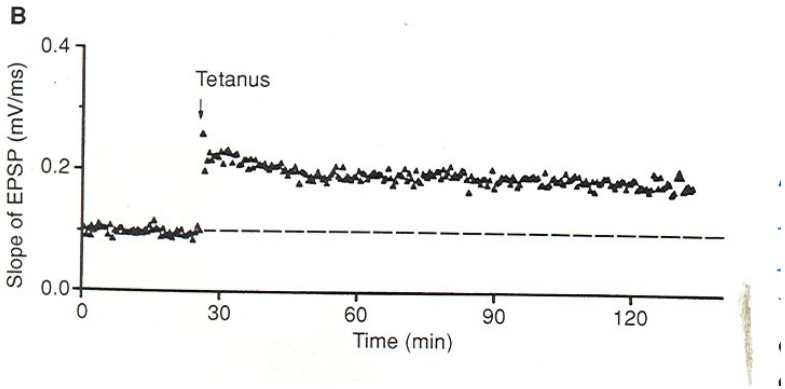


Plasticidade a longo prazo

- Potenciação a longo prazo (LTP)
  - dura horas ou dias (in vivo)
  - característico do Hipocampo, imagina-se que está associado com o processo de formação de memórias
  - LTP associativa significa que depende da despolarização simultânea do terminal pré-sináptico e do neurônio pós-sináptico.

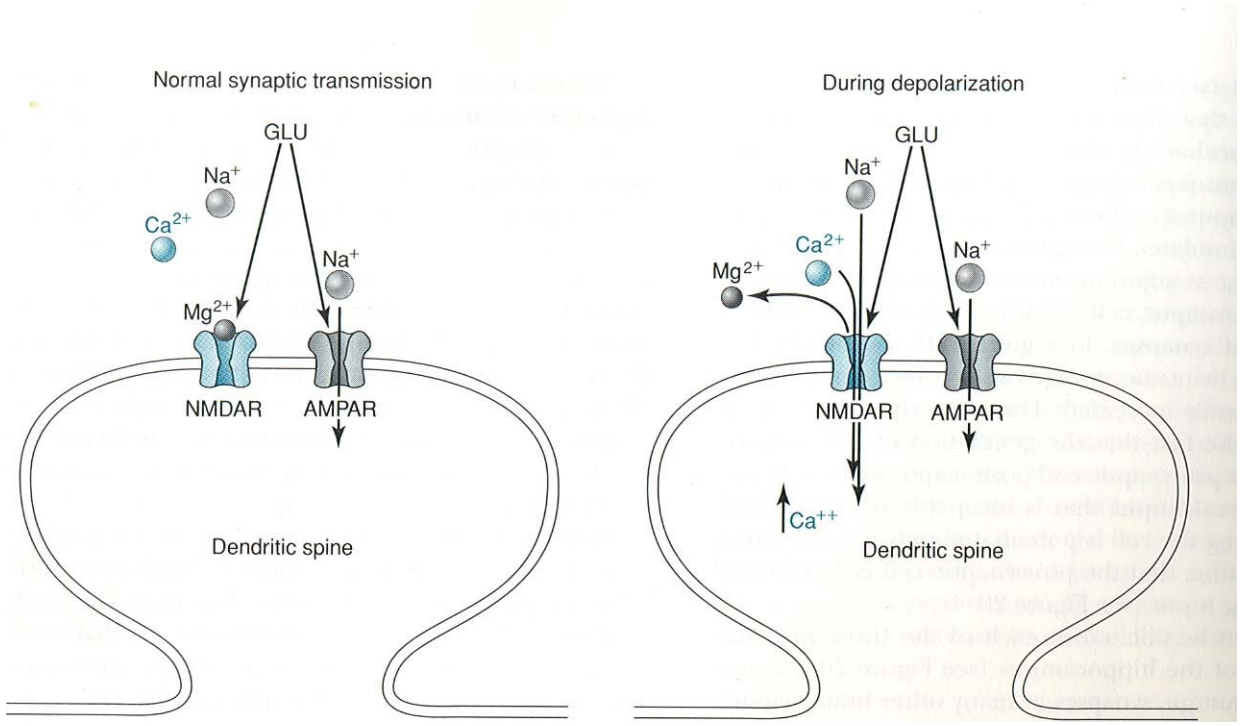




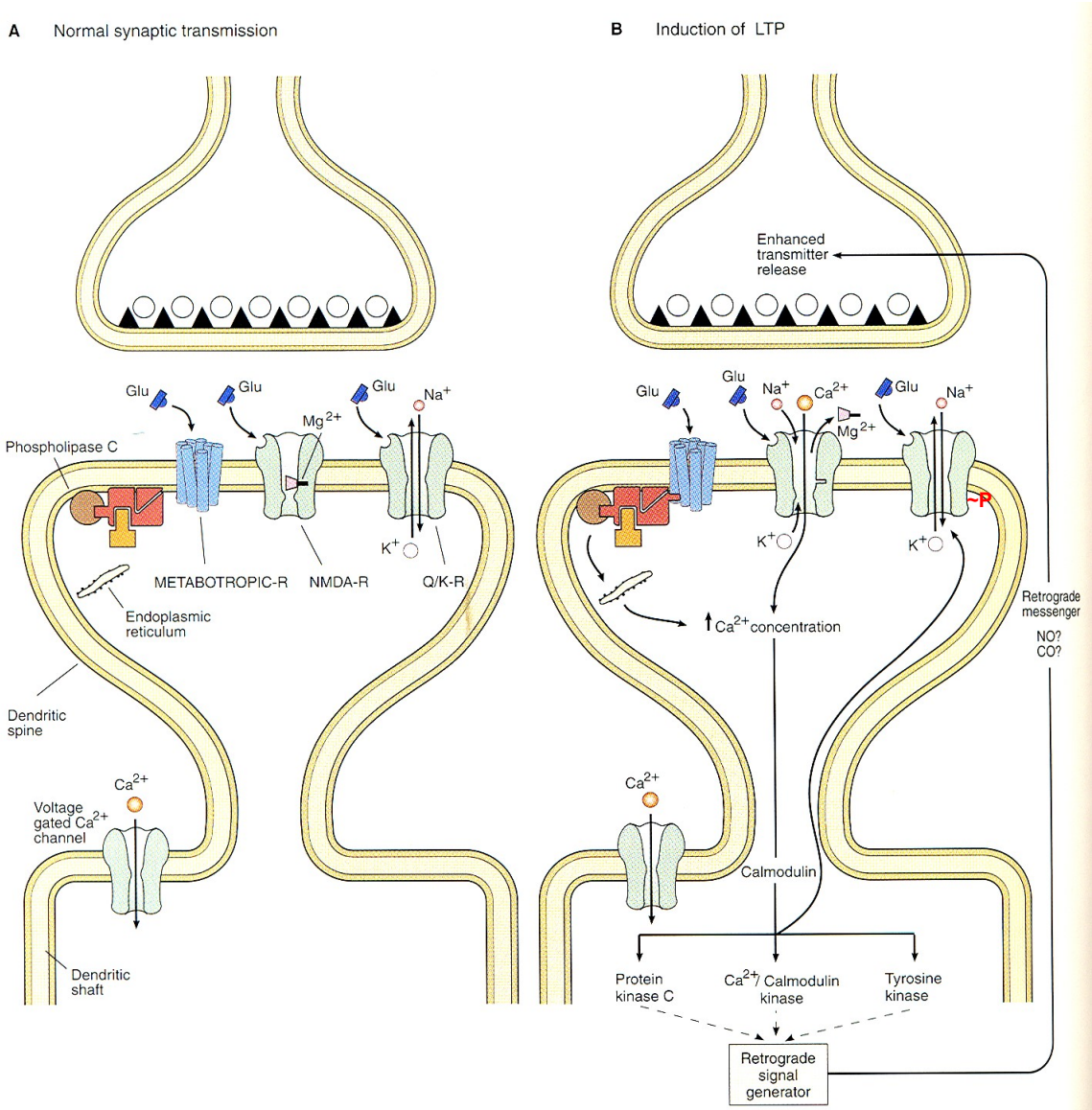


O LTP hippocampal depende da entrada de cálcio pelo receptor NMDA

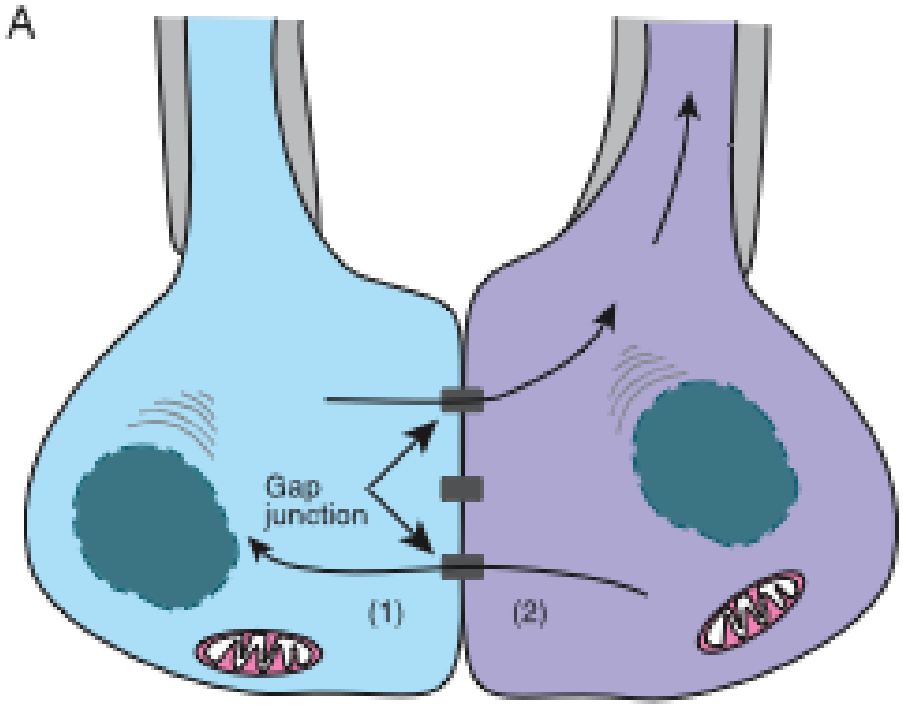
O Receptor NMDA é um detector de coincidência.



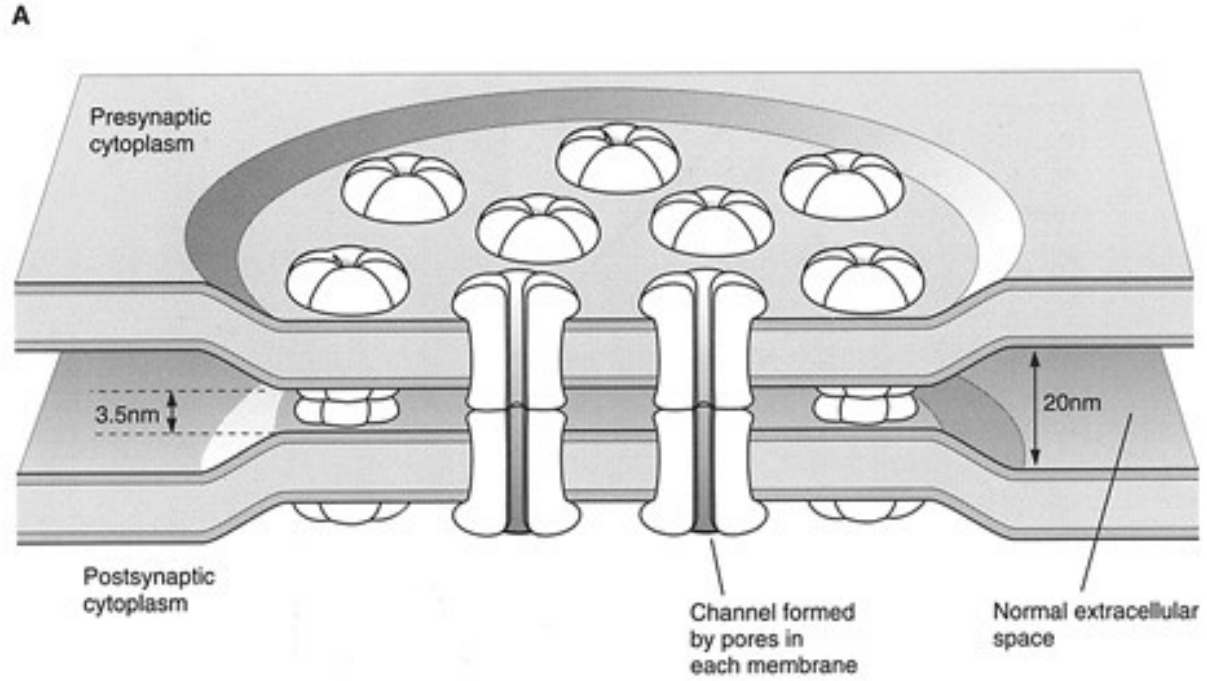
Mecanismos possíveis da LTP



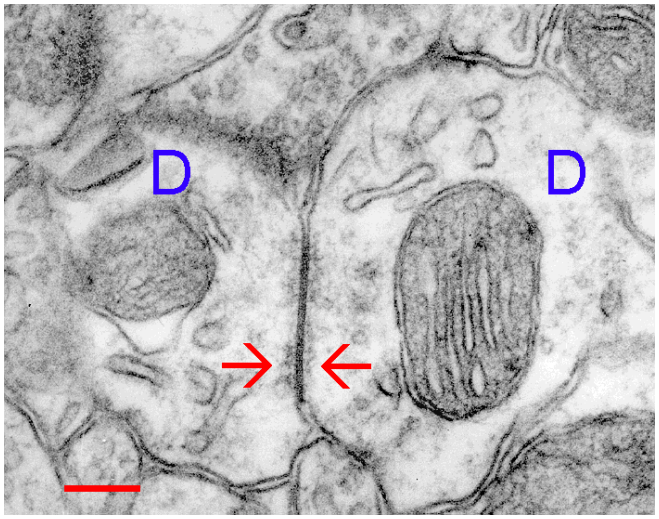
Sinapses elétricas independem de neurotransmissores



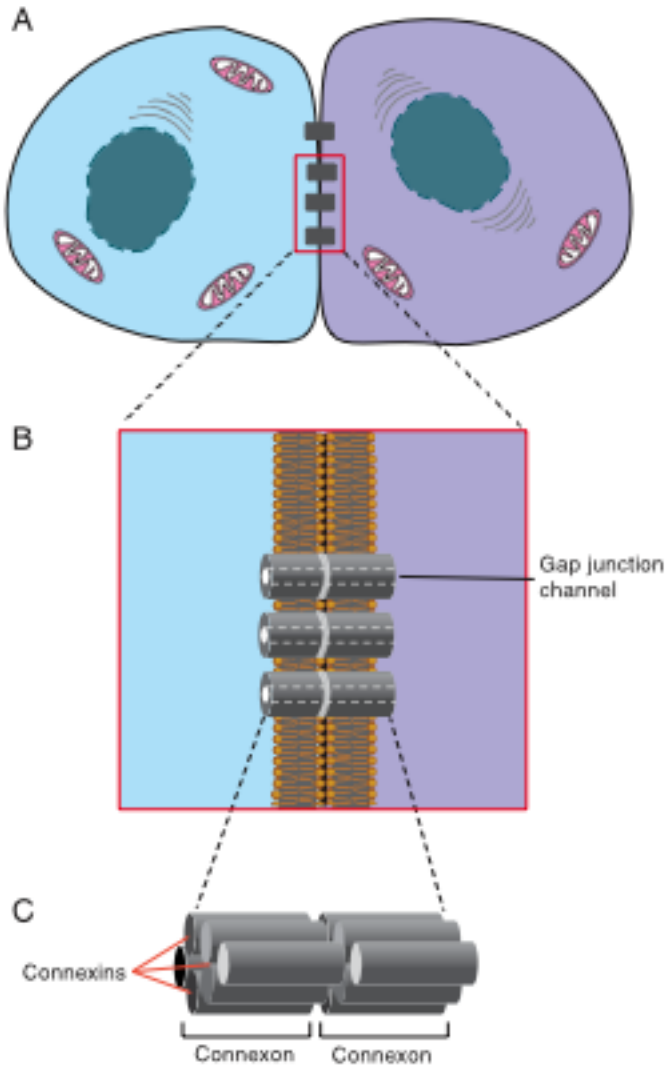
A sinapse elétrica é formada pelas gap-junctions

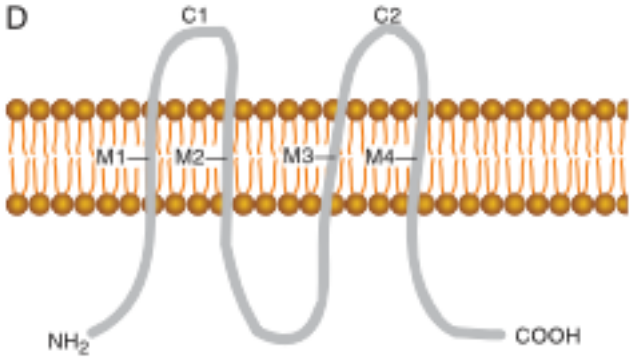


Gap-junctions podem serer aberas por cálcio e baixo pH por exemplo.
São importantes em arcos reflexos ou quando se requer sincronia de atividade.

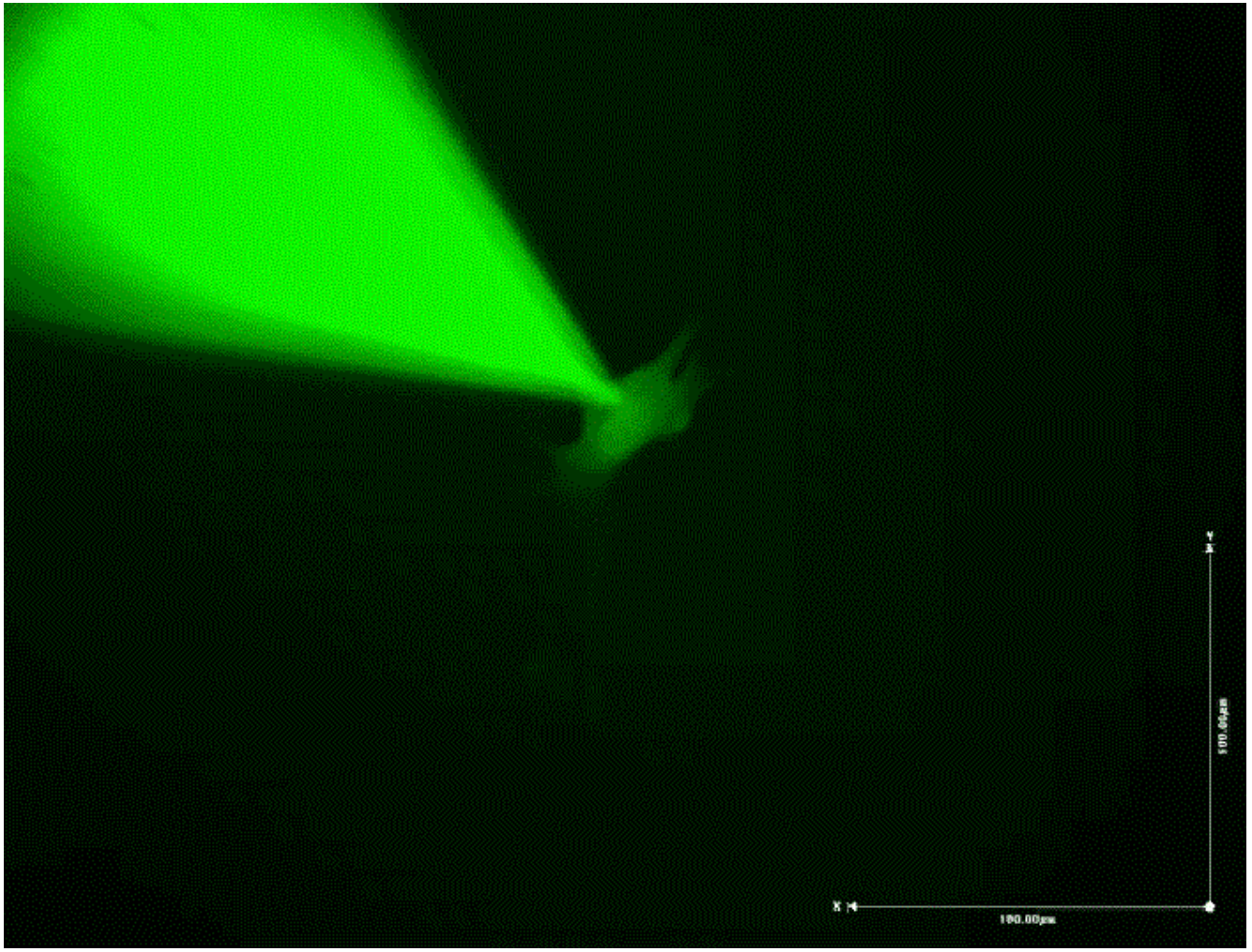


Os conexons (gap-junctions) são formados pelas conexinas (hemicanais)

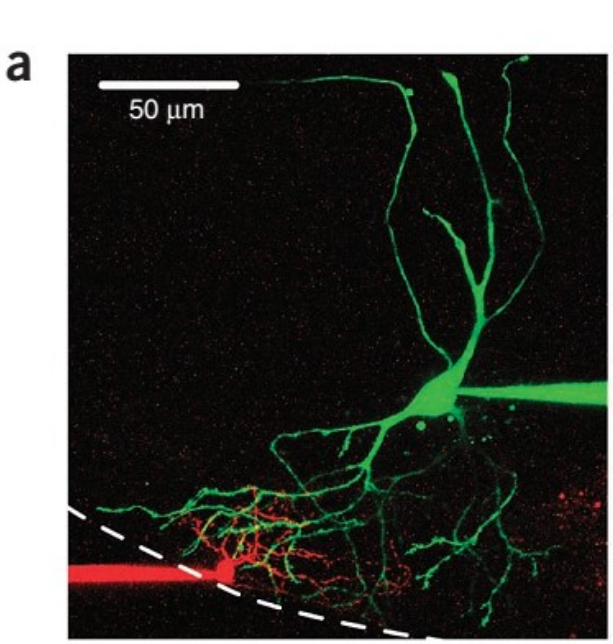


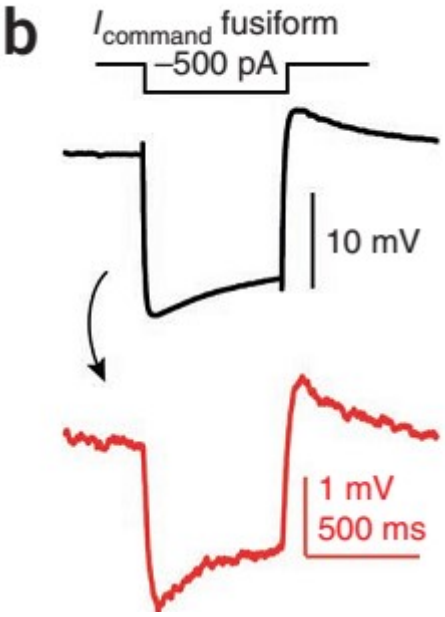


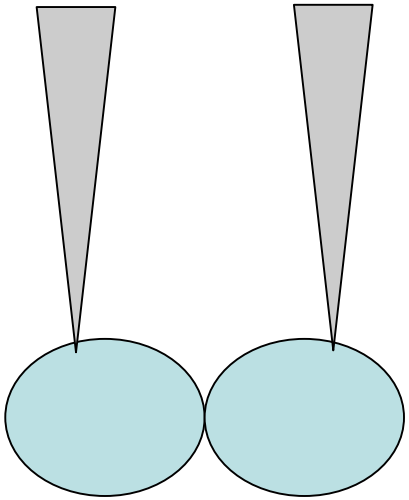
Demonstração da conectividade entre céluas via conexinas

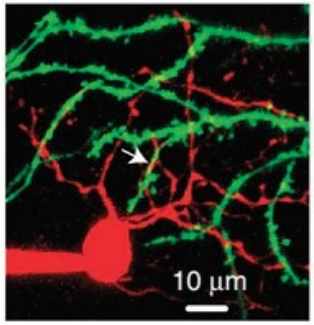


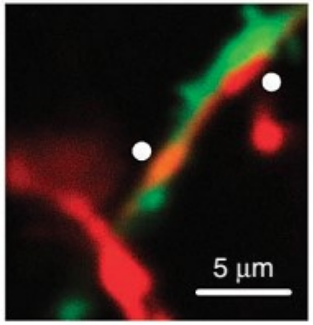
Neurônios acoplados eletricamente











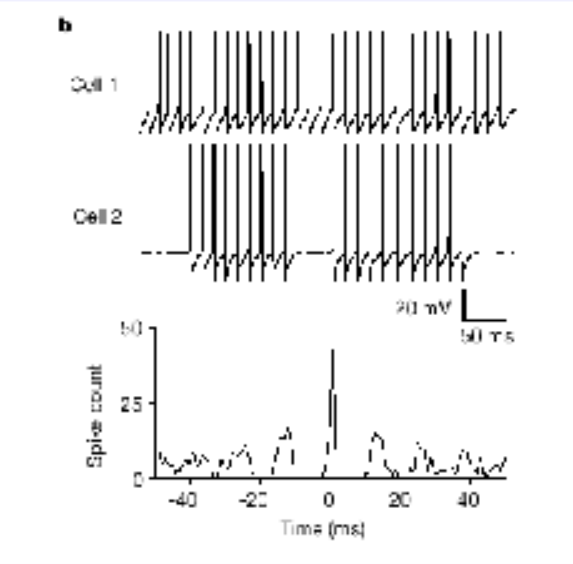
ARTICLES

nature neuroscience

Regulation of interneuron excitability by gap junction coupling with principal cells

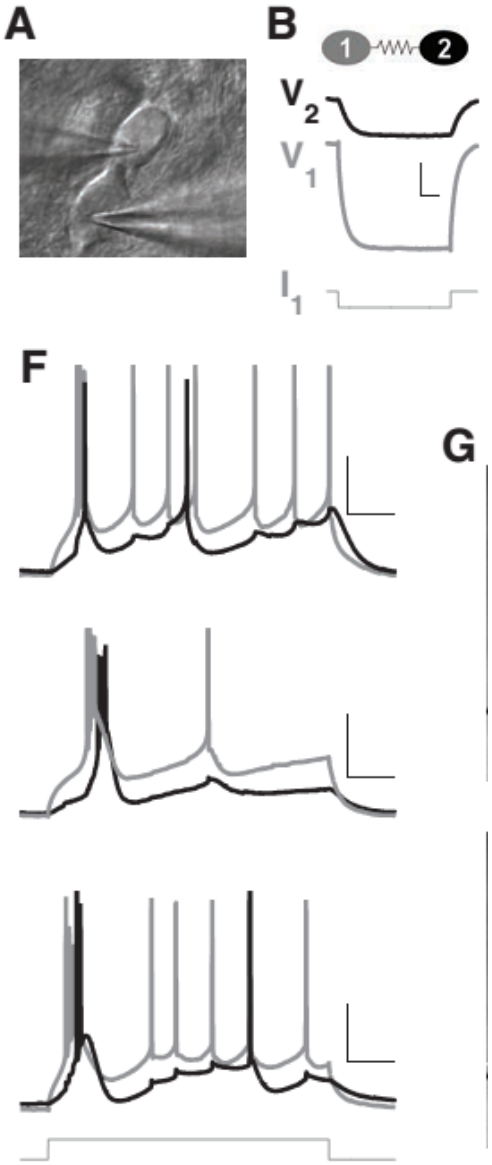
Pierre F Apostolides[1,2] & Laurence O Trussell[2]

Sinapses elétricas promovem acoplamento de neurônios



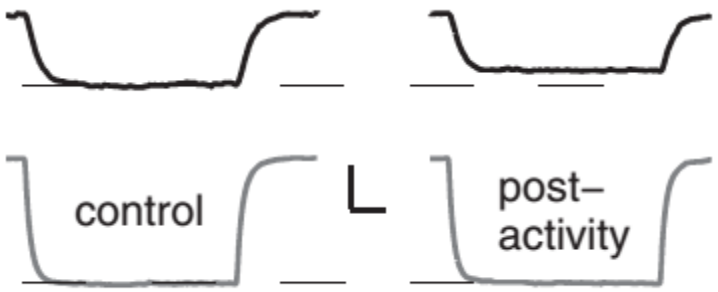
- Simultaneous current injection caused both cells to fire synchronously
- Chemical synapses are all blocked, or none occurred between the pairs.

Sinapses elétricas talâmicas apresentam plasticidade



Activity-Dependent Long-Term Depression of Electrical Synapses

Julie S. Haas,[1,2]* Baltazar Zavala,[2] Carole E. Landisman[1,2]*



Para quem se interessar

2º semestre

Disciplina optativa

Neurotransmissão e plasticidade sináptica

RCG0292

-Atividades:

- Registros extracelulares e intracelulares da neurotransmissão e plasticidade no hipocampo de ratos *in vitro*.