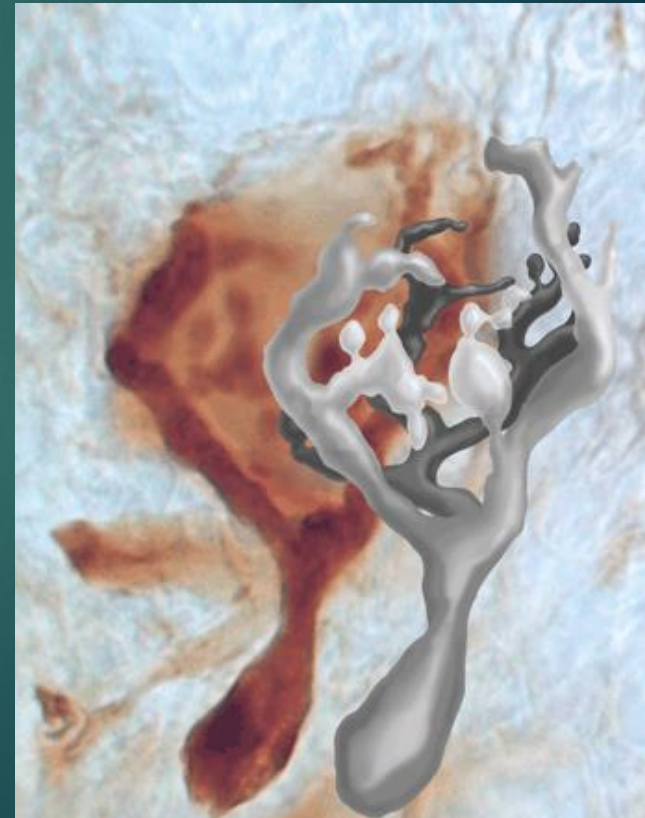


Fisiologia e plasticidade sináptica - 2020

OBJETIVOS: DISCUTIR ASPECTOS DOS MECANISMOS PRÉ- E PÓS-SINÁPTICOS DA NEUROTRANSMISSÃO E DAS SUAS ALTERAÇÕES A CURTO E LONGO PRAZO (PLASTICIDADE)

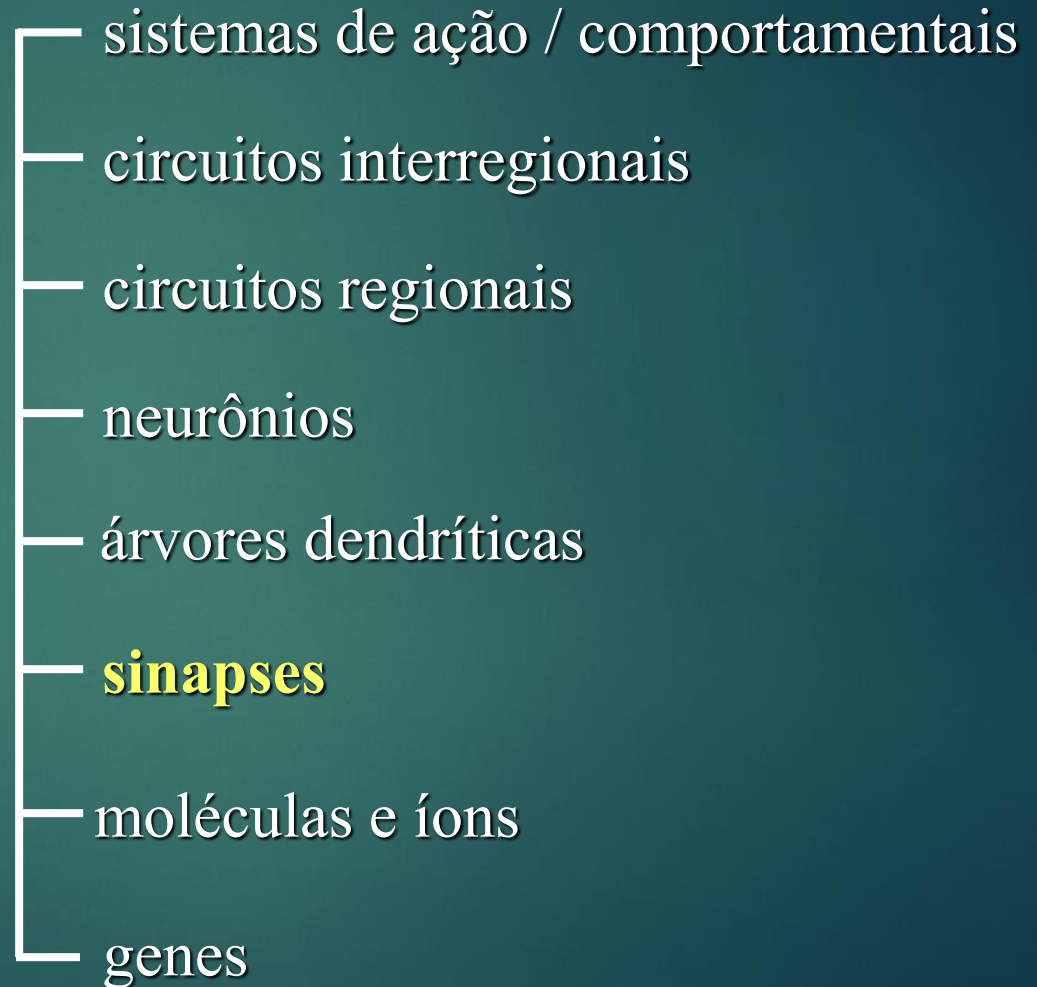
PROF. RICARDO LEÃO - FISILOGIA FMRP



Fisiologia e plasticidade sináptica

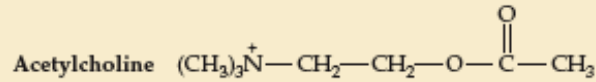
- ESTUDO DA NEUROTRANSMISSÃO
- FISILOGIA DAS VESÍCULAS SINÁPTICAS.
 - Liberação de neurotransmissores.
 - Mecanismos de exocitose.
 - Vias de reciclagem vesicular.
 - Depressão e facilitação sináptica
- INTERAÇÃO NEUROTRANSMISSOR-RECEPTOR.
 - Receptores ionotrópicos excitatórios e inibitórios.
 - Modulação pré- e pós-sináptica por receptores metabotrópicos.
 - Efeitos pós-sinápticos da plasticidade
- PLASTICIDADE SINÁPTICA.

Níveis de organização neuronal

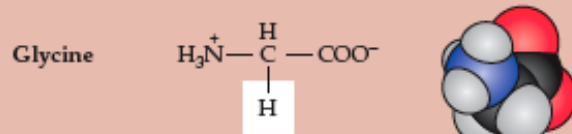
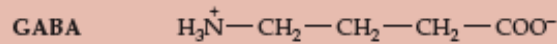
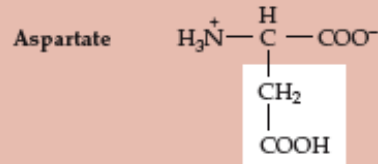
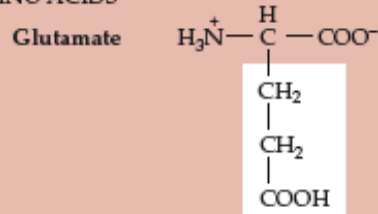


Os principais neurotransmissores

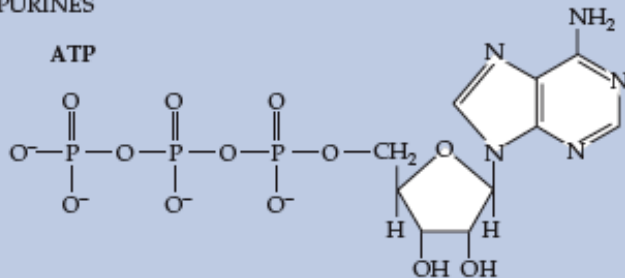
SMALL-MOLECULE NEUROTRANSMITTERS



AMINO ACIDS

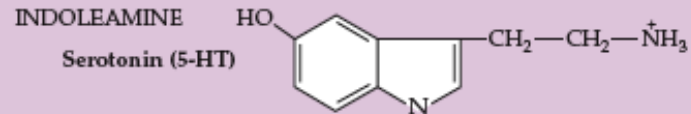
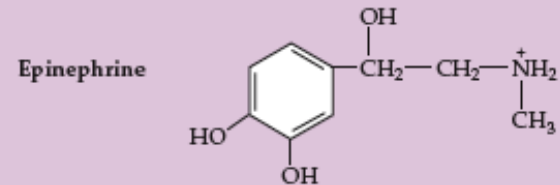
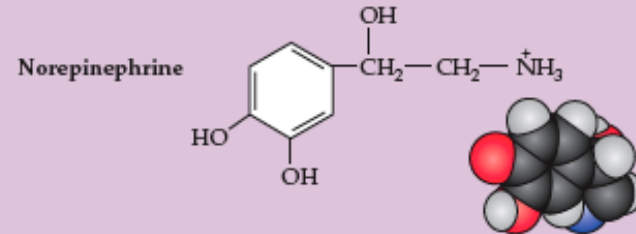
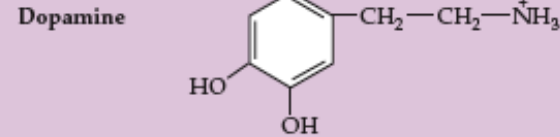


PURINES



BIOGENIC AMINES

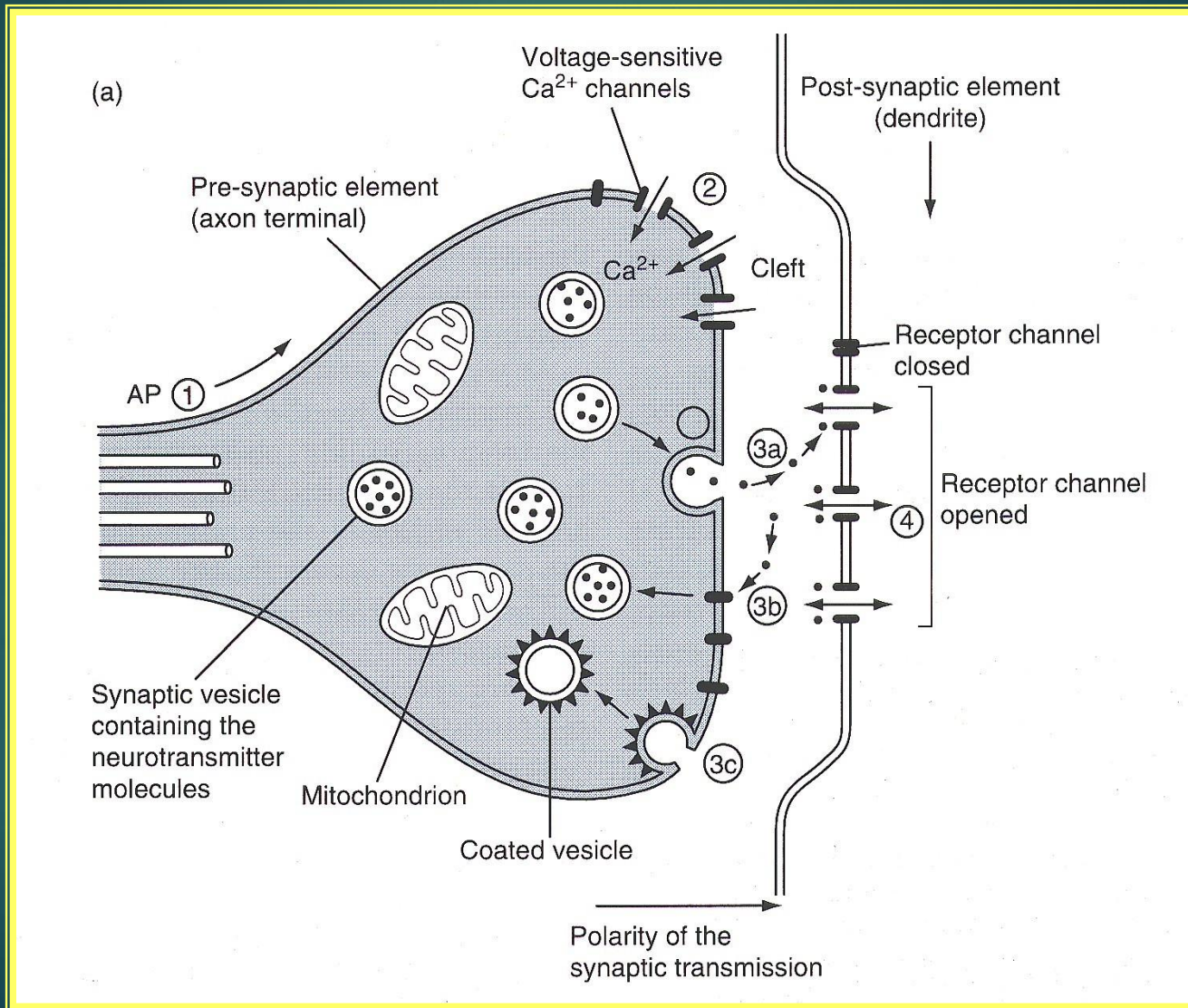
CATECHOLAMINES



IMIDAZOLEAMINE



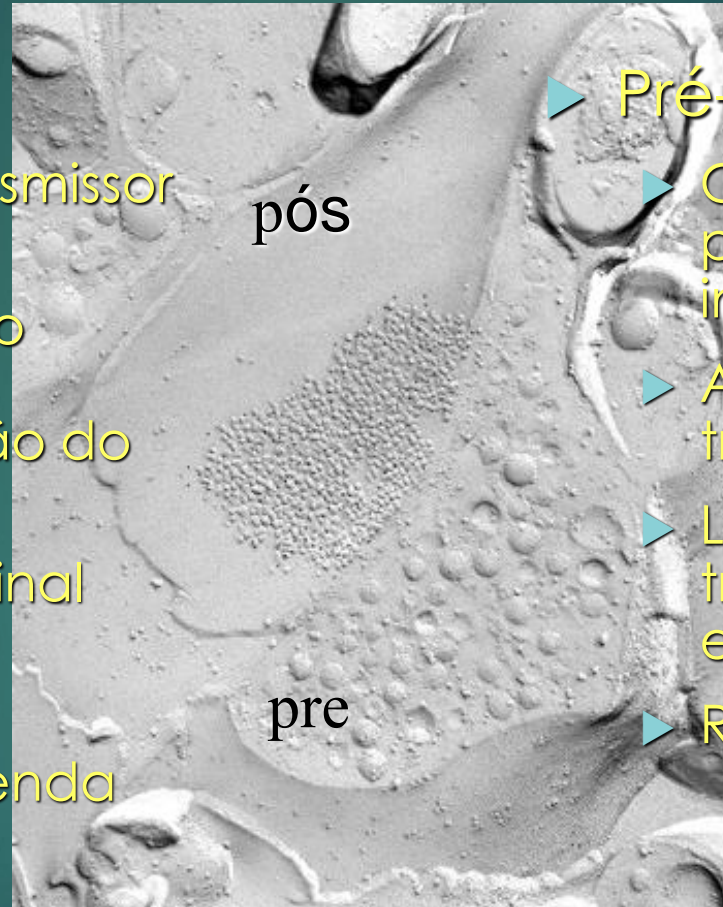
Modelo simples da sinapse central convencional





▶ Pó-sináptico

- ▶ Ligação do transmissor com o receptor
- ▶ Desligamento do transmissor ou dessensibilização do receptor
- ▶ Integração do sinal neuronal
- ▶ Remoção do transmissor da fenda sináptica



▶ Pré-sináptico

- ▶ Chegada do potencial de ação e influxo de cálcio
- ▶ Armazenamento de transmissores
- ▶ Liberação de transmissores por exocitose
- ▶ Reciclagem vesicular

A sinapse como microestrutura

- ▶ Qual é o segredo?
- ▶ Minúsculas
 - ▶ 0,5-2 μm 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!

integração sináptica

Modulação pré/pós

▶ Pré-sináptico

- ▶ Modificação da maquinaria de liberação vesicular
- ▶ Modificação no *pool* vesicular
- ▶ Modificação na reciclagem vesicular
- ▶ Diminuição no influxo de cálcio

▶ Pós-sináptico

- ▶ Modificação da cinética dos receptores
 - ▶ Condutância, tempo de abertura, dessensibilização...
- ▶ Modificação da afinidade dos receptores
- ▶ Modificação no número e tipo de receptores
- ▶ Alterações no 'clearance' do transmissor
- ▶ Alterações na excitabilidade dendrítica ou somática
- ▶ Alterações a longo prazo = expressão gênica induzida por atividade
- ▶ Liberação de transmissores retrógrados

Modulação pré/pós

- ▶ Resultado: plasticidade
 - ▶ Curto-prazo
 - ▶ Depressão
 - ▶ Facilitação
 - ▶ Longo prazo
 - ▶ Depressão
 - ▶ Potenciação
 - ▶ Alterações a curto e longo prazo da excitabilidade neuronal
 - ▶ Alterações morfológicas
- ▶ **Alterações fisiológicas e comportamentais do organismo**

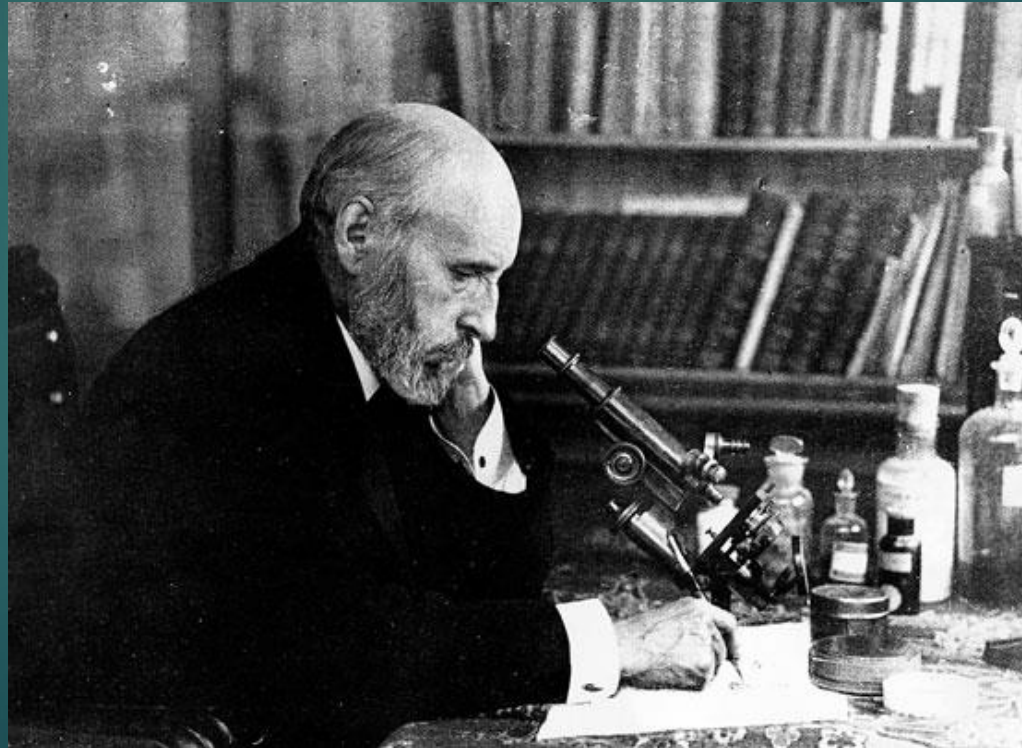
Curta história da neurotransmissão

Fig. 4 Some key figures in the historical development of the neurotransmission concept:
a Microscopy and synapsis: Santiago Ramón y Cajal (1852–1934) (1)*, Charles Scott Sherrington (1858–1952) (2)*, George Emil Palade (1912–2008) (3)*, Eduardo De Robertis (1913–1988) (4), Nils-Ake Hillarp (1916–1965) (5), Sanford Louis Palay (1918–2002) (6), and Bengt Falck (1926–) (7).
b Neurotransmitters: Otto Loewi (1873–1961) (1)*, Henry Hallett Dale (1875–1968) (2)*, Thomas Renton Elliott (1877–1961)[†], Wilhelm Siegmund Feldberg (1900–1993) (3), John Carew Eccles (1903–1997) (4)*, Ulf Svante von Euler (1905–1983) (5)*, Hans Walter Kosterlitz (1903–1996) (6), Julius Axelrod (1912–2004) (7)*, and Arvid Carlsson (1923–) (8)*.
c Neuroreceptors: John Newport Langley (1853–1925) (1), Alfred Joseph Clark (1885–1941) (2), Bernard Katz (1911–2003) (3)*, Raymond P. Ahlquist (1914–1983) (4), Earl Wilbur Sutherland (1915–1974) (5)*, Paul Greengard (1925–) (6)*, Ricardo Miledi (1927–) (7), Solomon H. Snyder (1938–) (8), Alfred Goodman Gilman (1941–) (9)*, and Robert J. Lefkowitz (1943–) (10). *Nobel Laureates. [†]Photograph unavailable

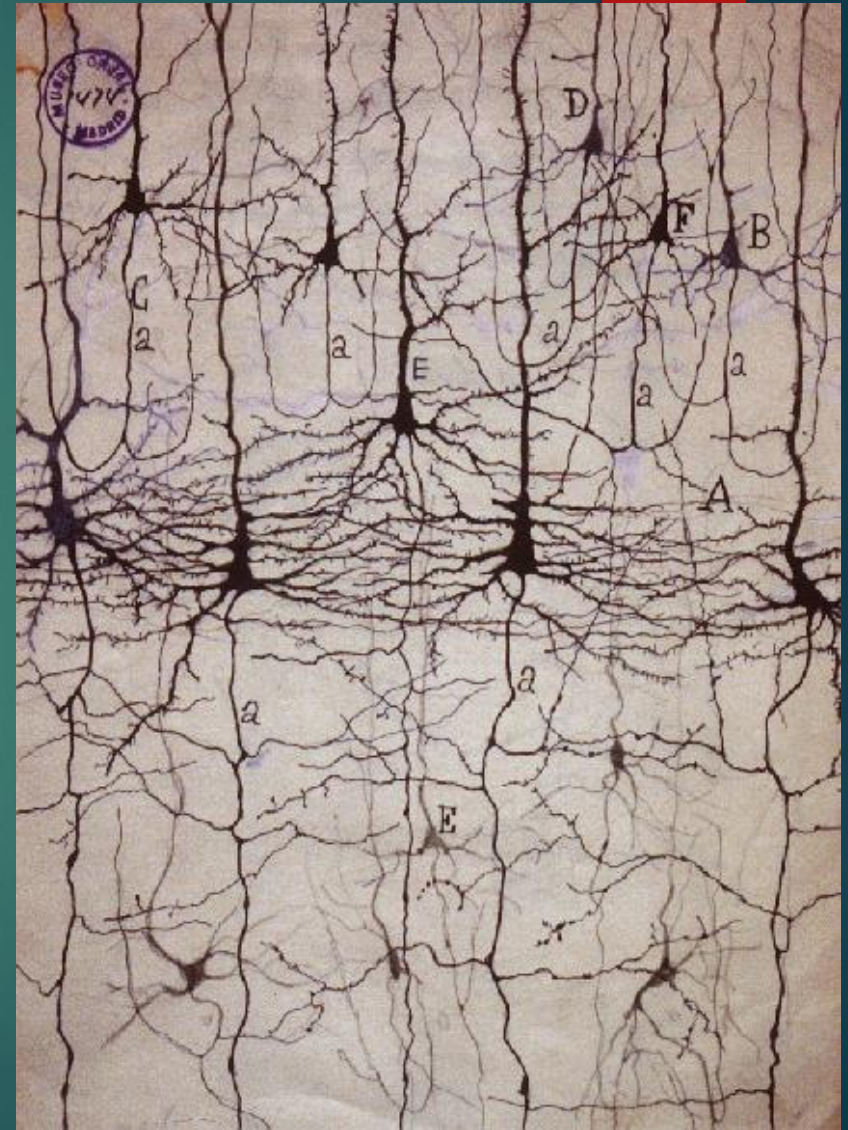
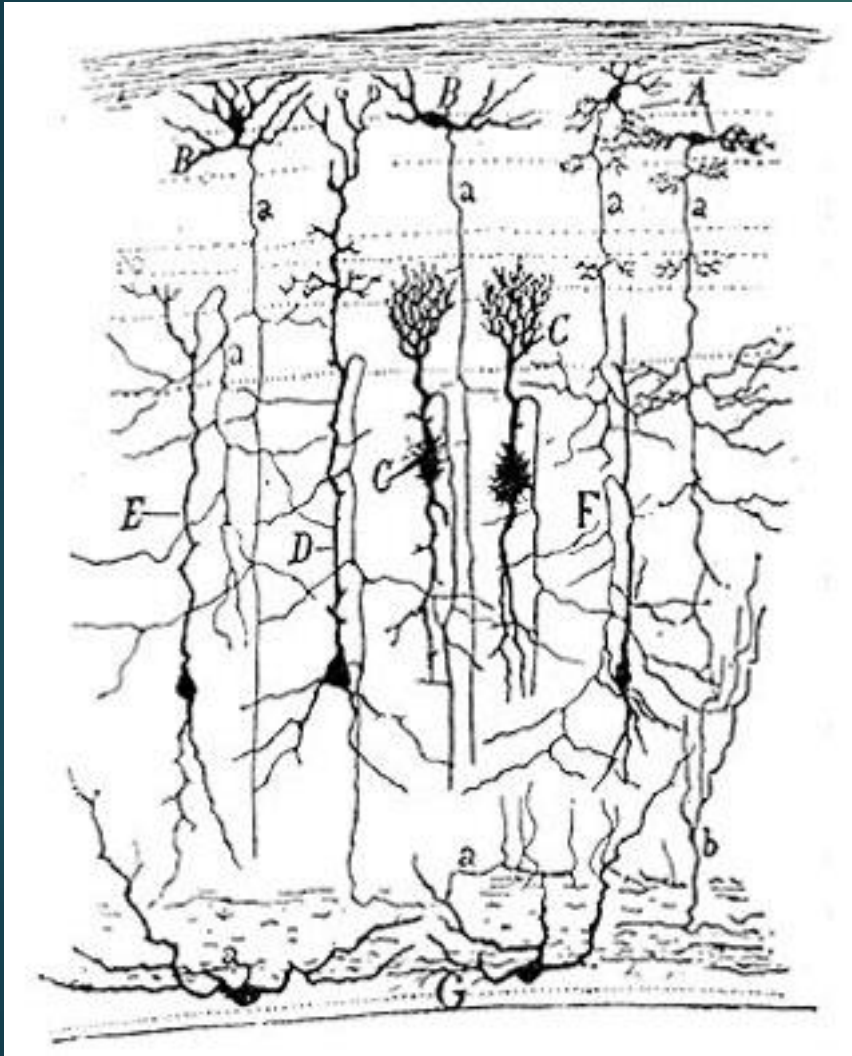


Tudo começou com Cajal...

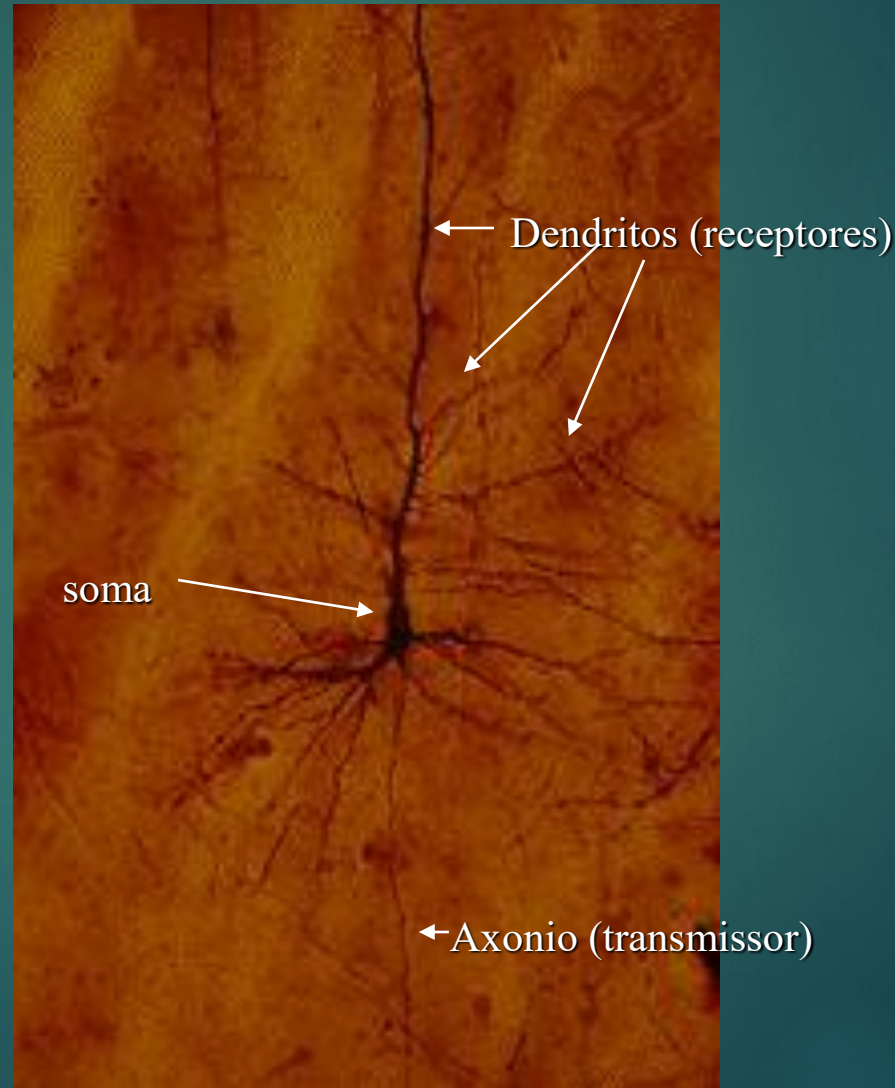
- ▶ Santiago de Ramon y Cajal demonstrou que o cérebro não era composto de um sincício celular mas de unidades celulares discretas: os **neurônios**.



Cajal desenhou realisticamente o que viu. E o que ele viu lhe revelou um mundo fascinante e desconhecido até então...

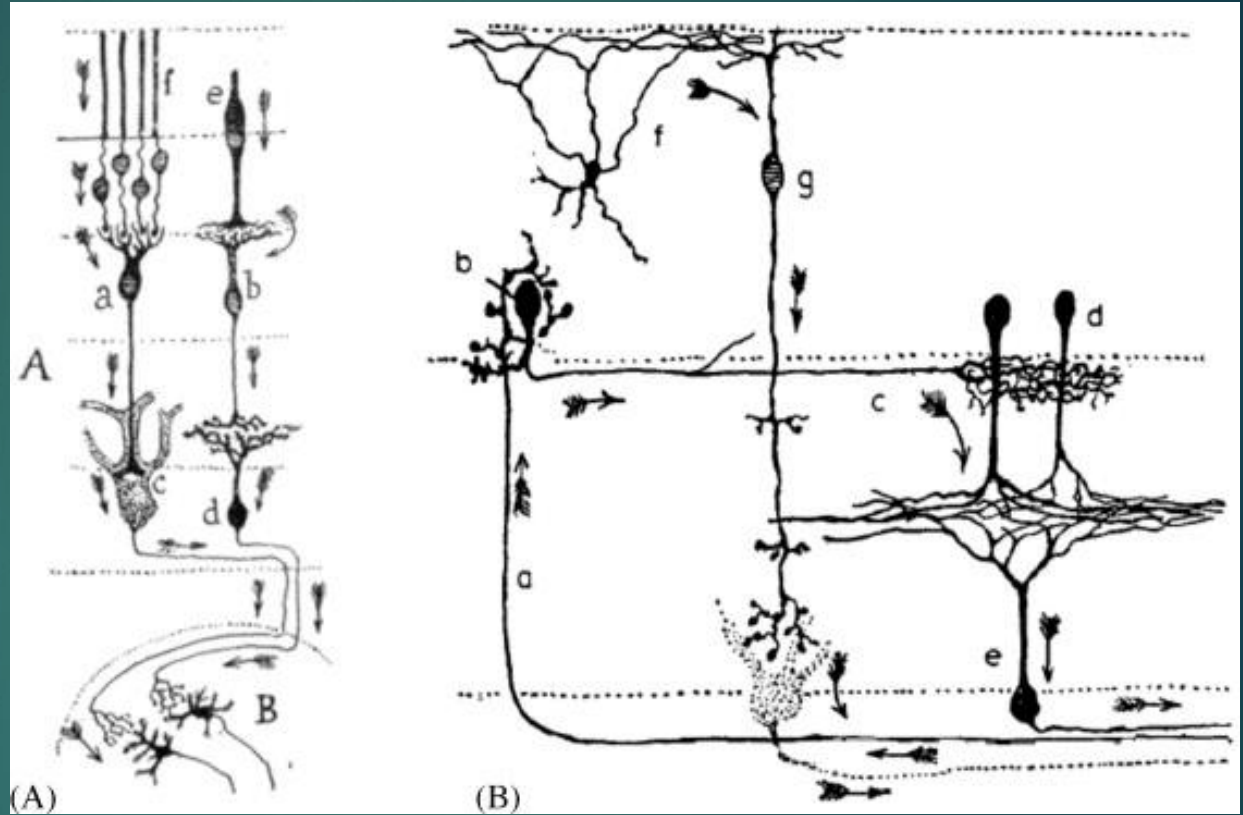
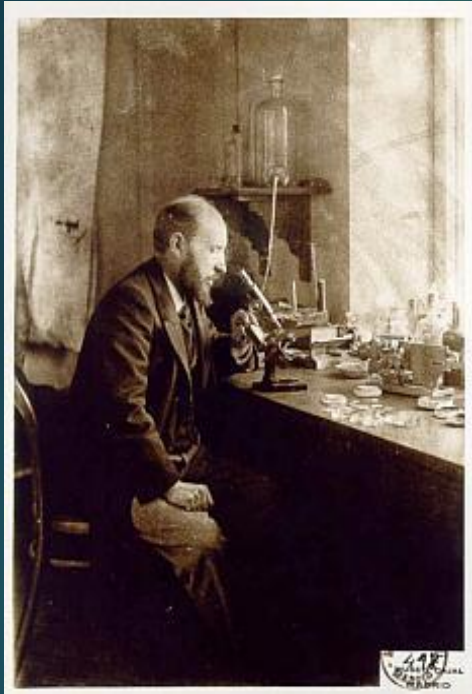


...o que o levou a propor a teoria **neuronal** do sistema nervoso



Neurônios são células especializadas em se comunicarem com outras células

Santiago de Ramon y Cajal, o pai da doutrina neuronal



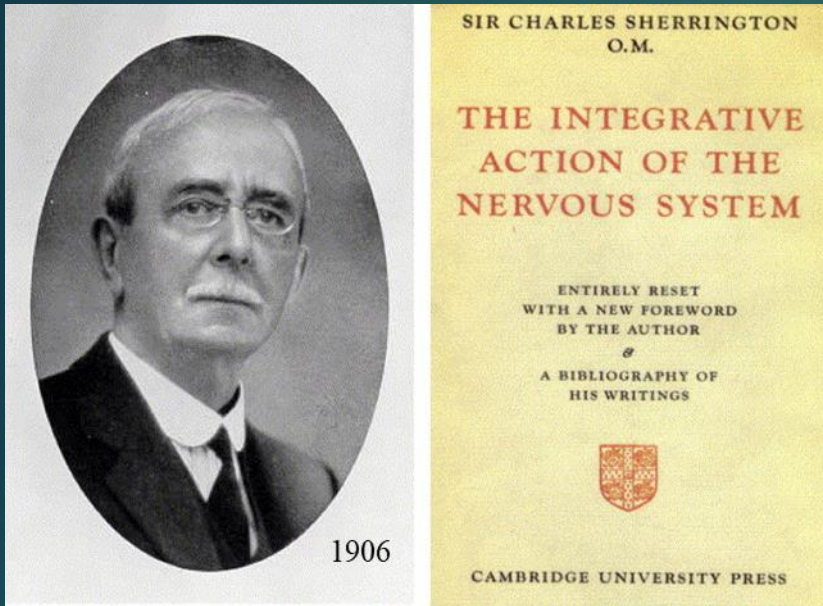
"The facts remain and theories pass away"
Santiago Ramón y Cajal, (1852–1934)

Lei da polarização dinâmica

Como então se daria a comunicação entre os neurônios?



Sir Charles Sherrington

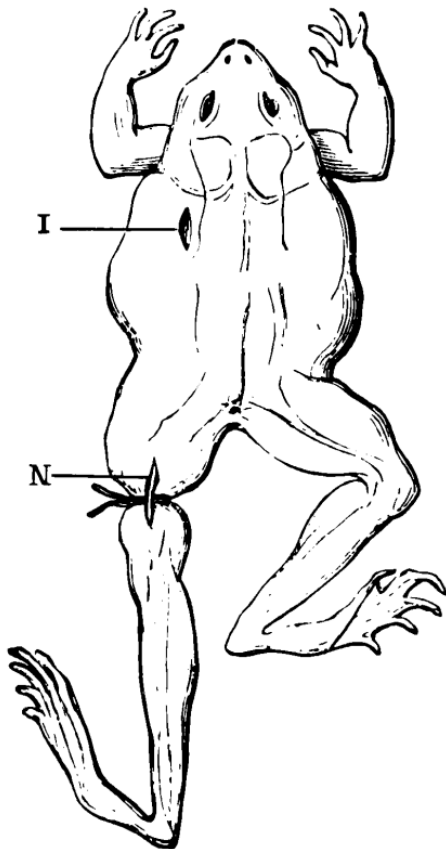


Cunhou o termo SINAPSE como o ponto de comunicação entre dois neurônios ou entre um neurônio e sua célula alvo

If there exists any surface or separation at the nexus between neurone and neurone, much of what is characteristic of the conduction exhibited by the reflex-arc might be more easily explicable. . . . At the nexus between efferent neurone and the muscle-cell, electric organ, which it innervates, it is generally admitted that there is not actual confluence of the two cells together, but that a surface separates them. . . . In view, therefore, of the probable importance of this mode of nexus between neurone and neurone it is convenient to have a term for it. The term introduced has been synapse.

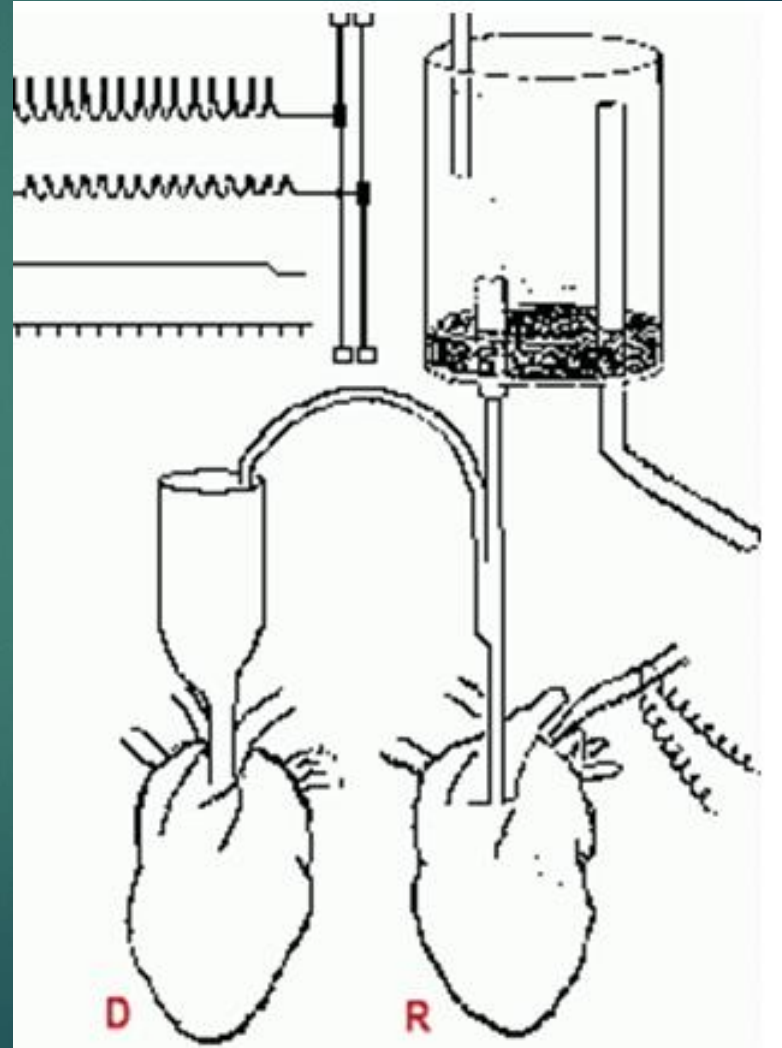
—Charles Scott Sherrington (1906)¹

Claude Bernard (1840) demonstrou que o curare age bloqueando a transmissão do impulso nervoso ao musculo esquelético



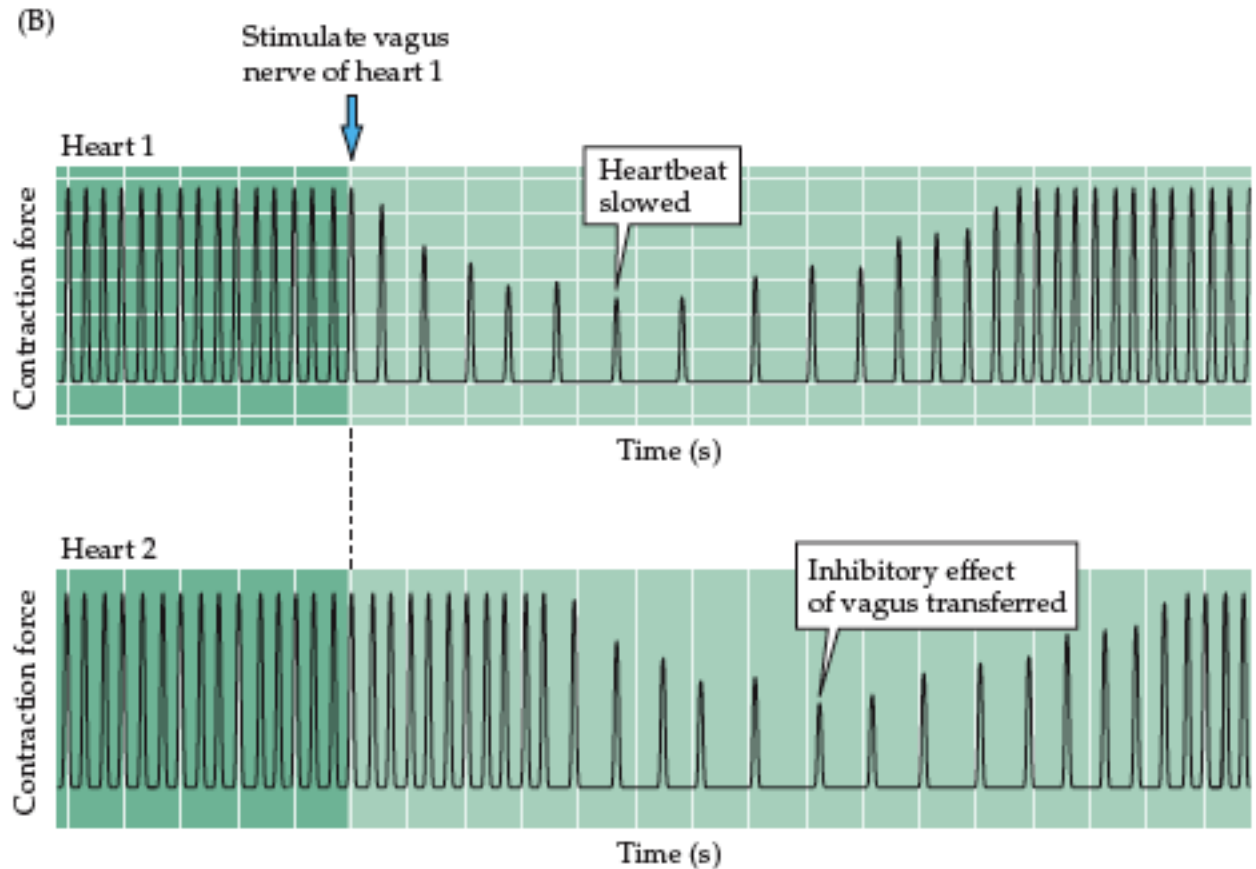
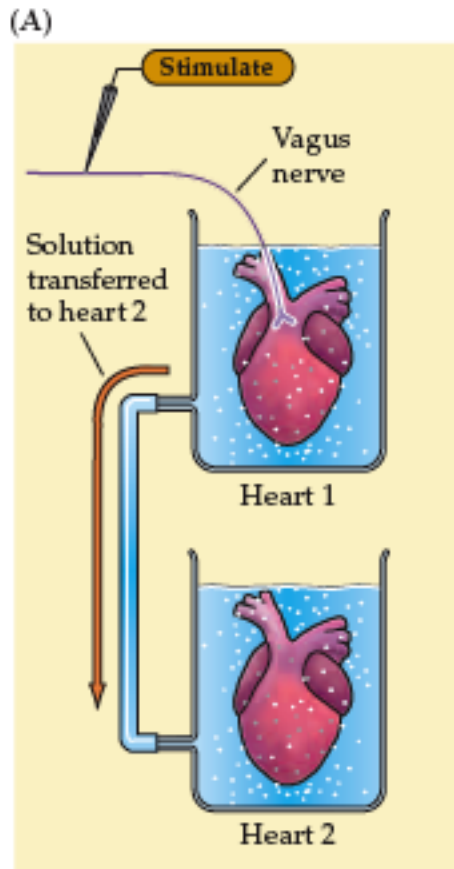
Mediador químico = neurotransmissor

Otto Loewi



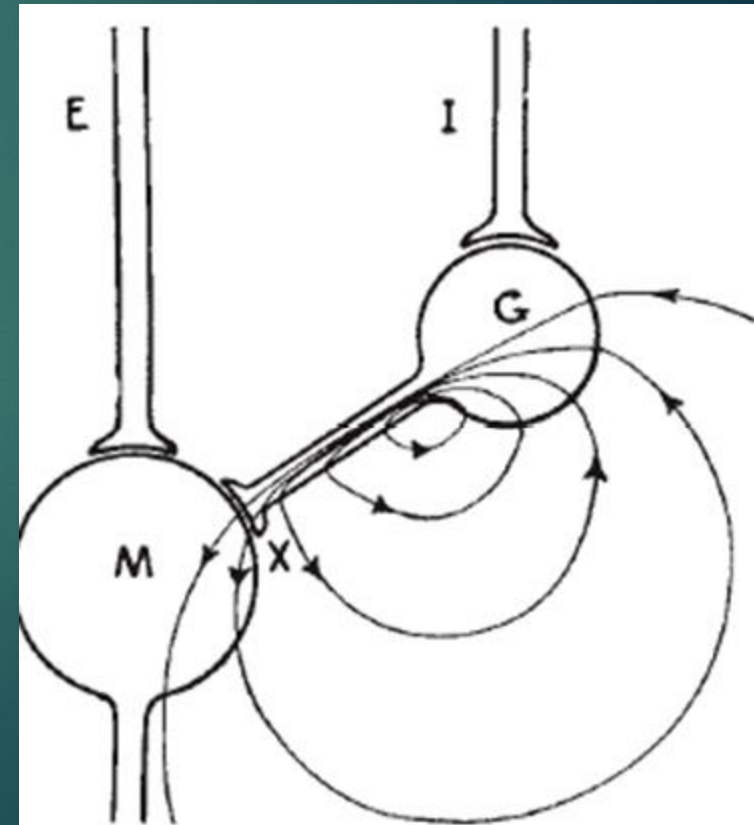
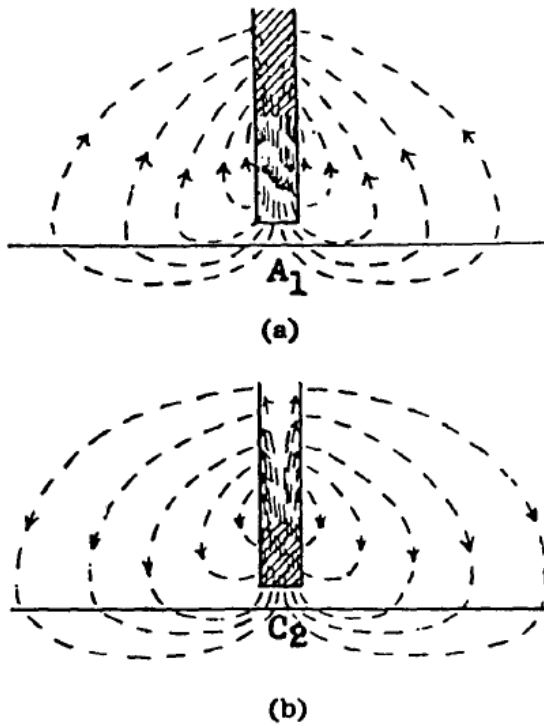
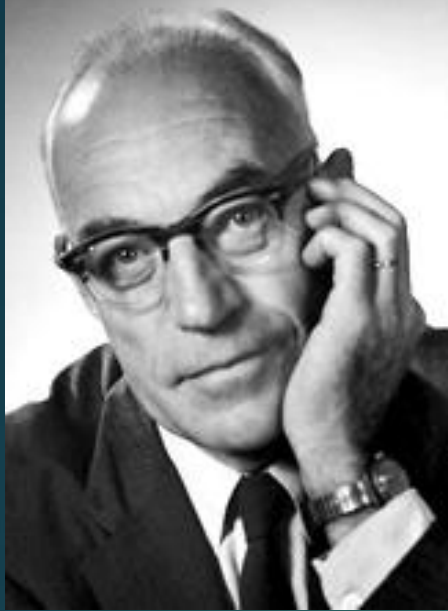
Mediador químico = neurotransmisor

Otto Loewi

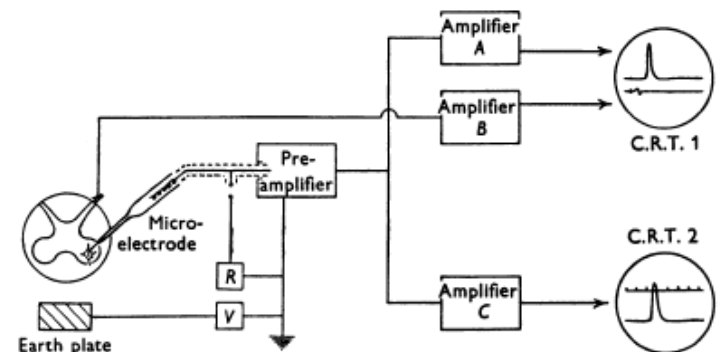
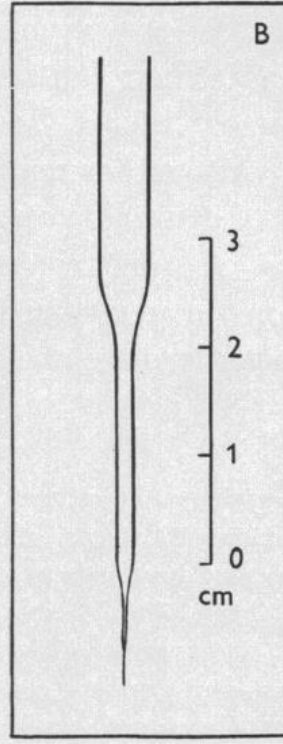
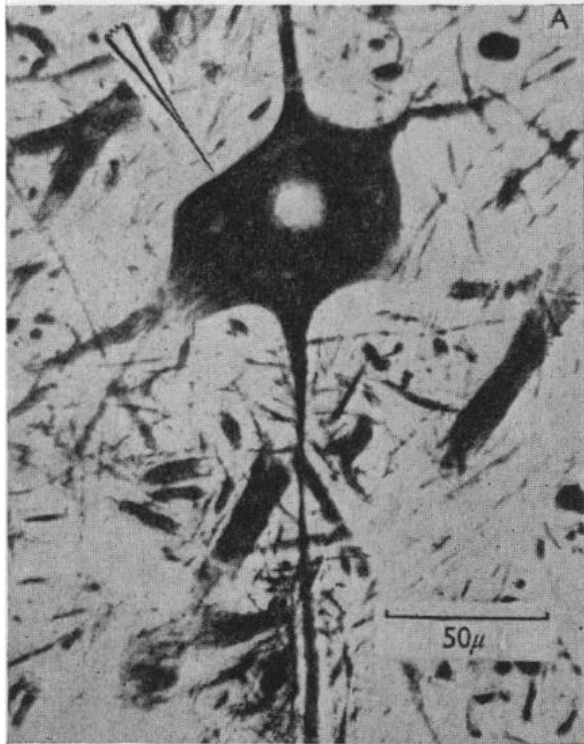


Sir John Eccles

Hipótese eletrotônica da neurotransmissão central
Segundo Eccles as sinapses centrais eram muito rápidas para serem químicas



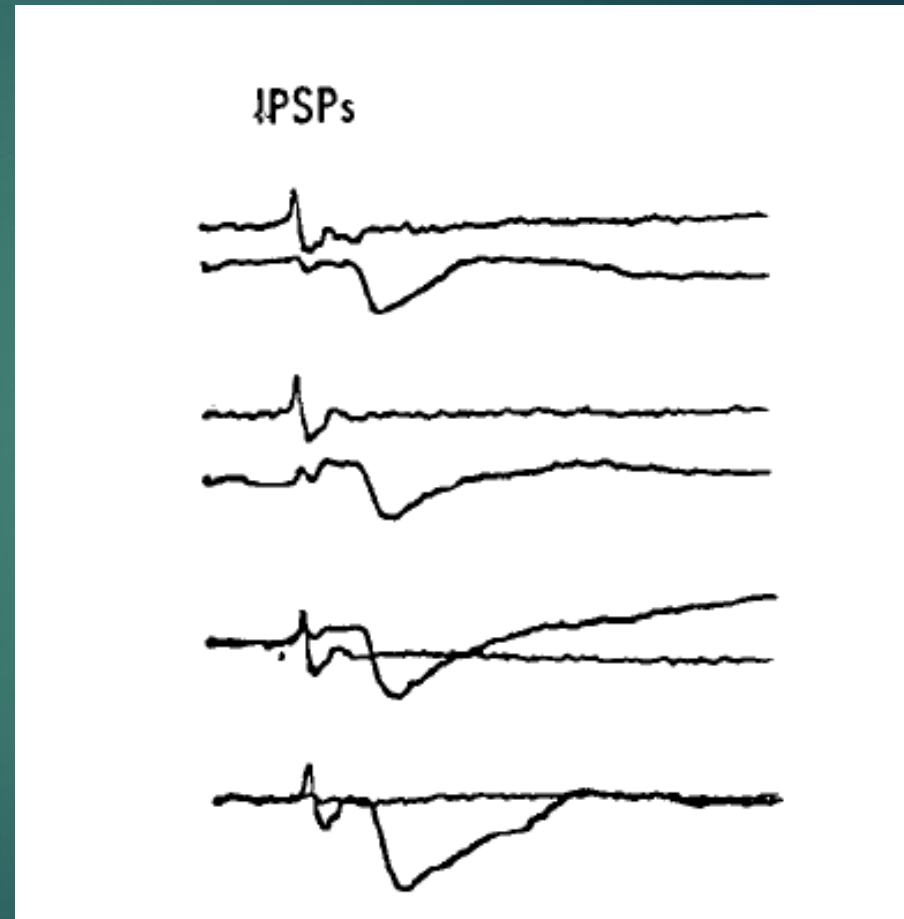
O Experimento que demonstrou a natureza química da sinapse central



O Experimento que demonstrou a natureza química da sinapse central

Uma sinapse
inibitória **indireta**
(eletrotônica)
produziria uma
pequena e rápida
despolarização

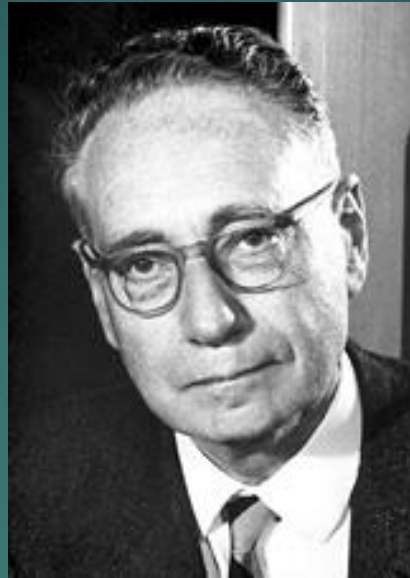
Uma sinapse
inibitória **direta**
(química) produziria
uma rápida
hiperpolarização



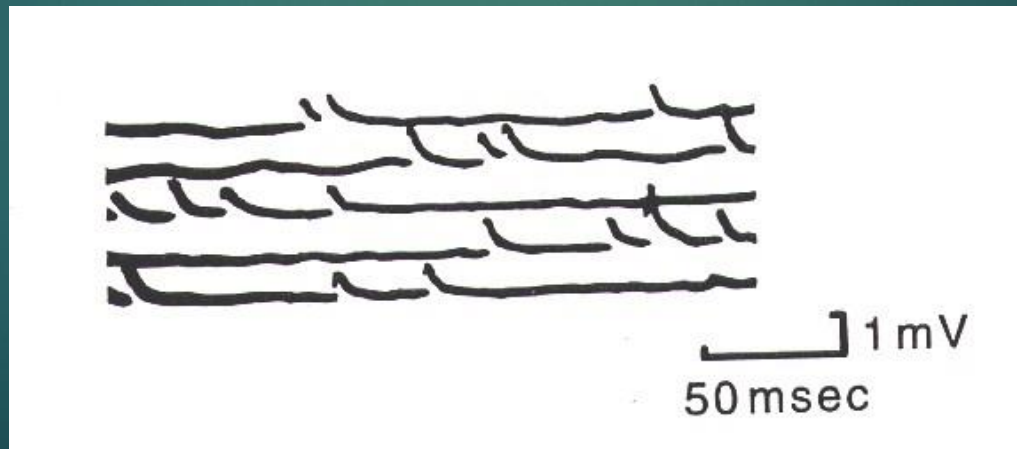
A natureza probabilística da neurotransmissão

neurotransmissão quantal

**Bernard
Katz**



Eventos miniatura são eventos espontâneos que representam a liberação do conteúdo de um *quanta* (pacote) de acetilcolina.



As vesículas sinápticas foram posteriormente identificadas por microscopia eletrônica e postuladas como sendo a base física do quanta – *Eduardo De Robertis 1955*

SOME FEATURES OF THE SUBMICROSCOPIC MORPHOLOGY OF SYNAPSES IN FROG AND EARTHWORM*

BY EDUARDO D. P. DE ROBERTIS, † M.D., AND H. STANLEY BENNETT, M.D.

(From the Department of Anatomy, University of Washington, Seattle)

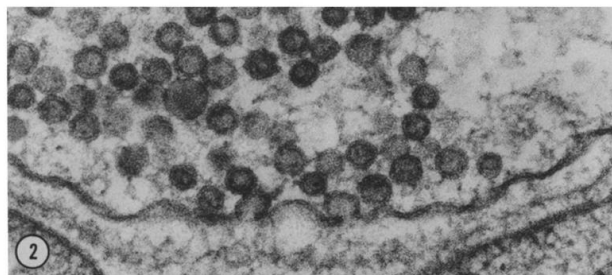
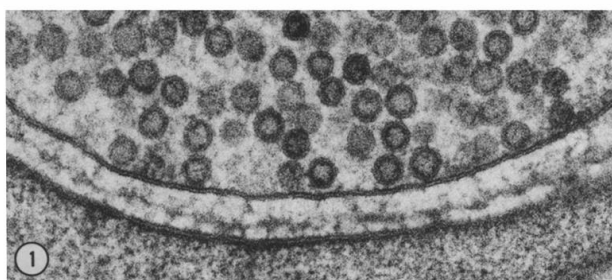
PLATES 8 TO 10



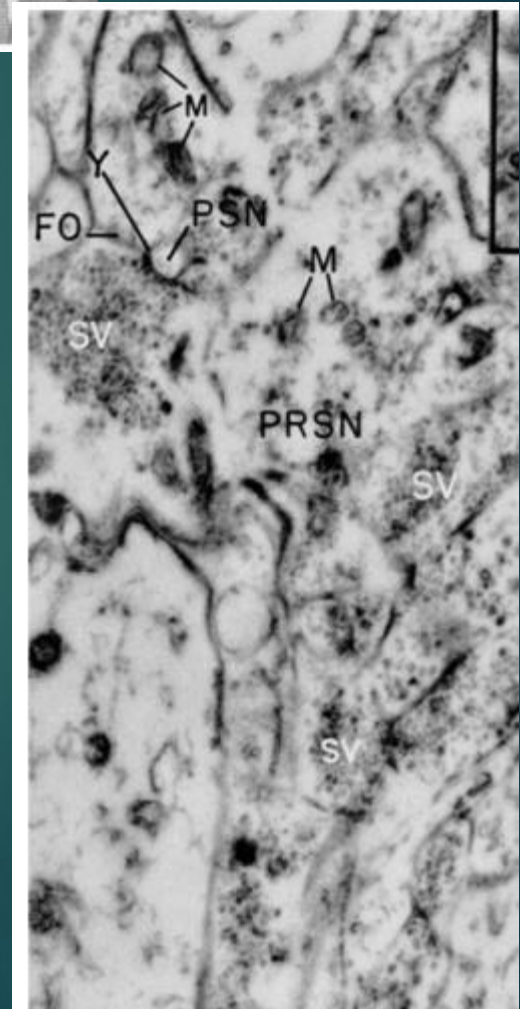
Structural Changes after Transmitter Release at the Frog Neuromuscular Junction

J. E. HEUSER and T. S. REESE

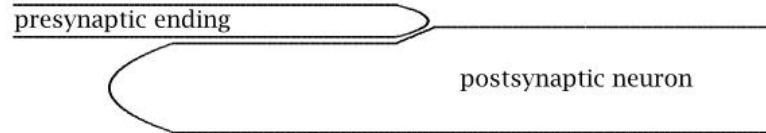
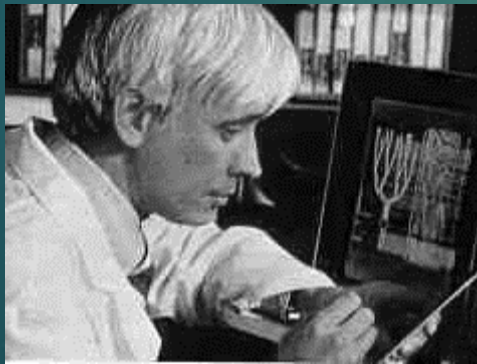
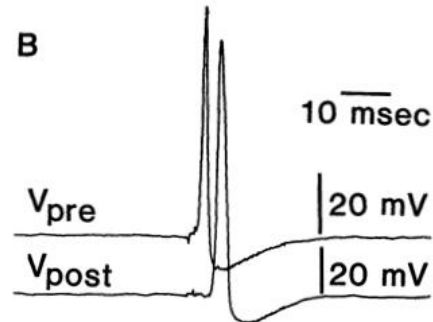
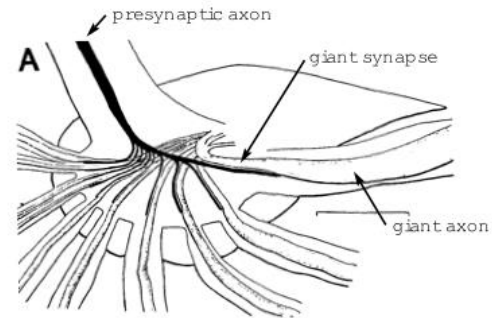
Department of Physiology & Biophysics, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110, and Section on Functional Neuroanatomy, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20205



Detecção da exocitose
Heuser e Reese ,
1973-81



Sinapse gigante da lula (gânglio estrelado) – década de 70/80



RODOLFO LLINÁS, IZCHAK Z. STEINBERG*, AND KERRY WALTON

Division of Neurobiology, University of Iowa, Oakdale Iowa 52319, and Neurosciences Research Program, Massachusetts Institute of Technology, Boston, Mass. 02130

Registros pré-sinápticos centrais - 1994



Gary Matthews



Henrique von Gersdorff

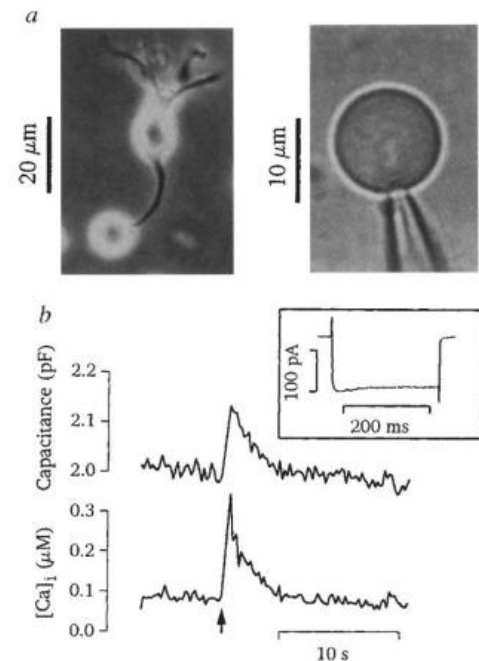


Sinapse gigante da retina do peixe dourado

Dynamics of synaptic vesicle fusion and membrane retrieval in synaptic terminals

Henrique von Gersdorff & Gary Matthews

Department of Neurobiology and Behavior,
State University of New York, Stony Brook,
New York 11794-5230, USA



Em 2001 ...



O cálice de Held, primeiros registros eletrofisiológicos de uma sinapse central de mamíferos -

1994

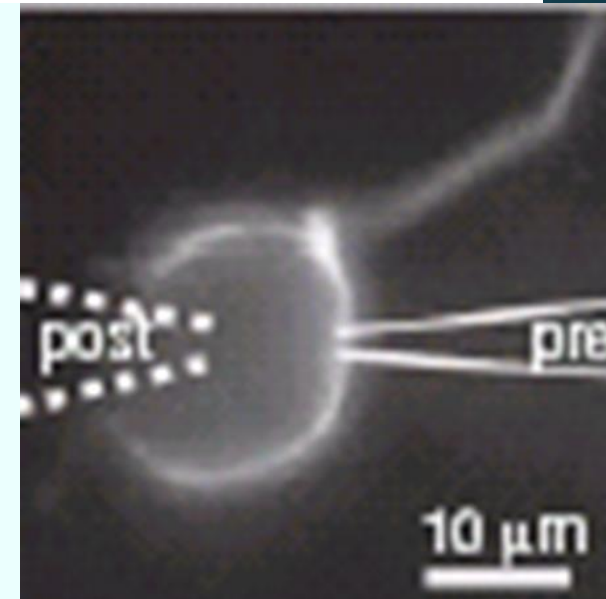
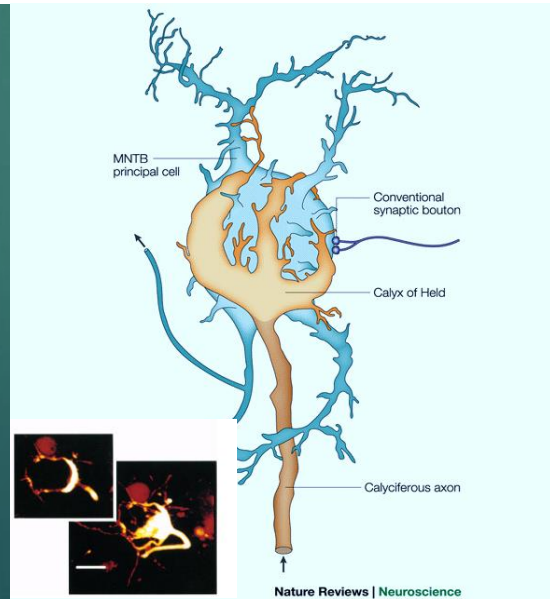
MS 3419, pp. 381-387

Journal of Physiology (1994), 479.3

Direct patch recording from identified presynaptic terminals mediating glutamatergic EPSCs in the rat CNS, *in vitro*

Ian D. Forsythe

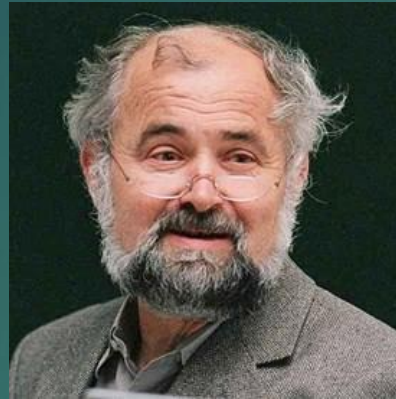
*Ion Channel Group, Department of Cell Physiology and Pharmacology,
University of Leicester, PO Box 138, Leicester LE1 9HN, UK*



Vários neurocientistas se dedicaram a estudar o Cálice de Held como modelo de sinapse central



Bert Sakmann



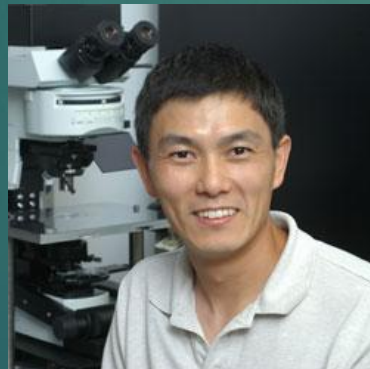
Erwin Neher



Tomoyuki Takahashi



Gerard Borst



Ling Gang Wu



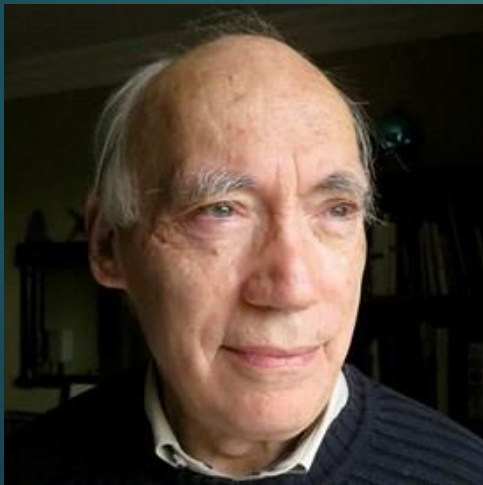
H. vonGersdorff



Larry Trussell

Plasticidade sináptica de longo prazo (LTP). As bases sinápticas do aprendizado e memória?

- 1972



Tim Bliss

J. Physiol. (1973), **232**, pp. 331–356
With 12 text-figures
Printed in Great Britain

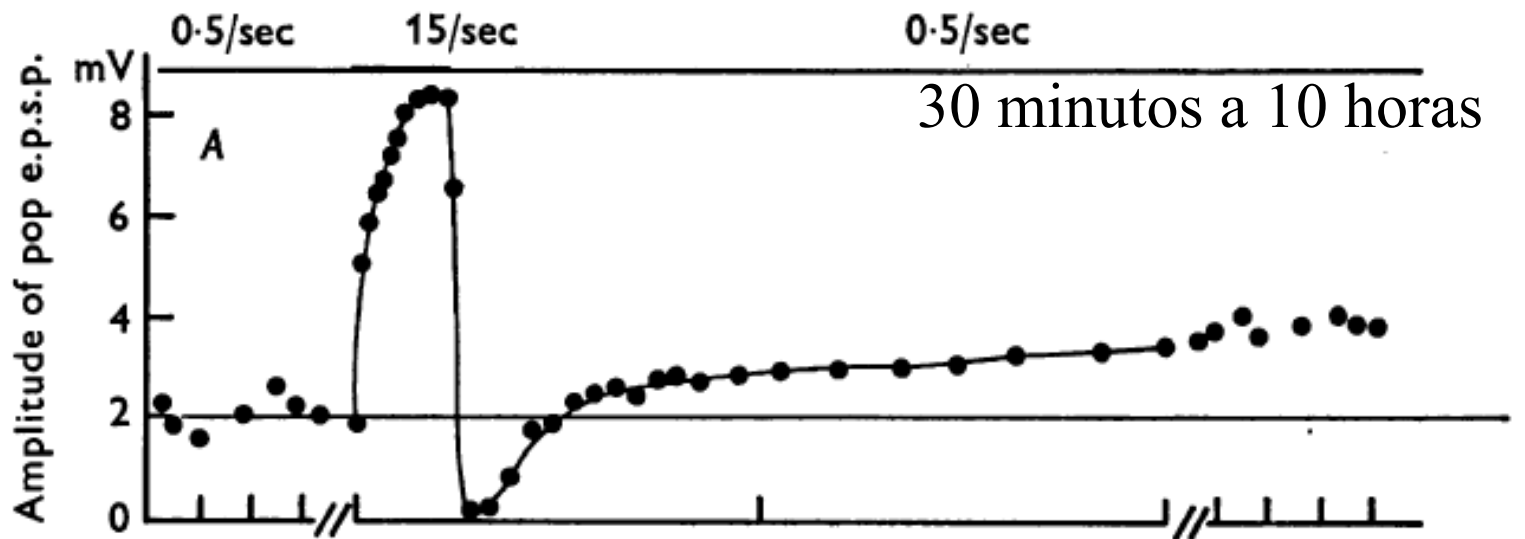
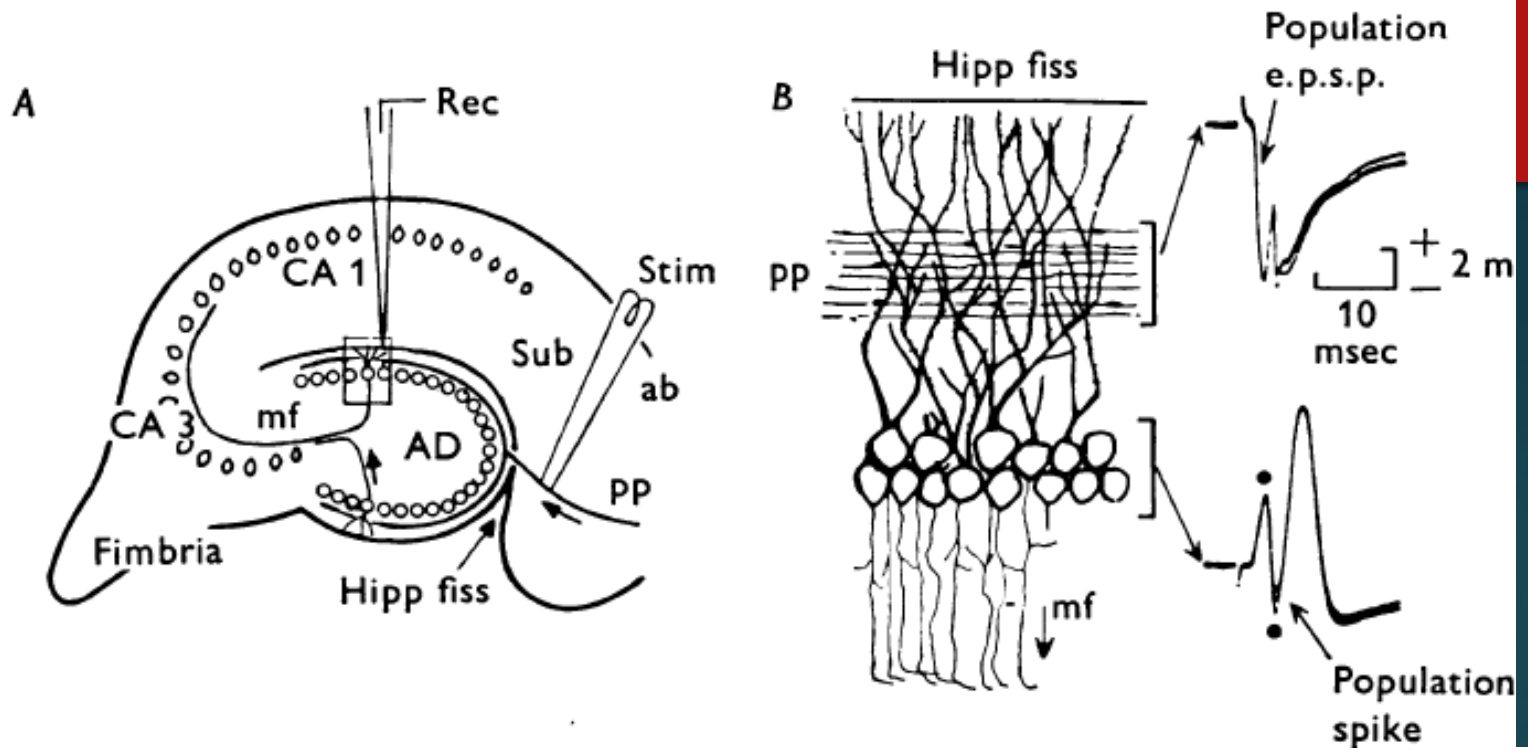
331

**LONG-LASTING POTENTIATION
OF SYNAPTIC TRANSMISSION IN THE DENTATE AREA
OF THE ANAESTHETIZED RABBIT FOLLOWING
STIMULATION OF THE PERFORANT PATH**

By T. V. P. BLISS AND T. LØMO

*From the National Institute for Medical Research, Mill Hill,
London NW7 1AA and the Institute of Neurophysiology,
University of Oslo, Norway*

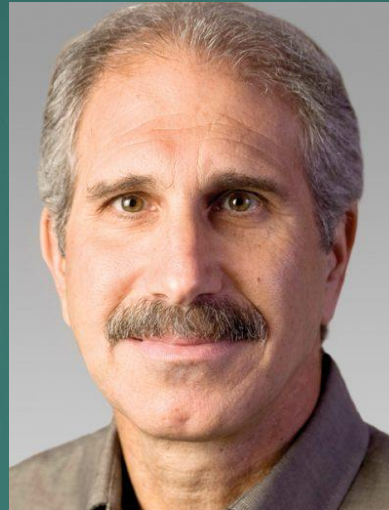
(Received 12 February 1973)



LTP nas décadas de 80 e 90



Roger Nicoll



Robert Malenka



Grahan Collingridge

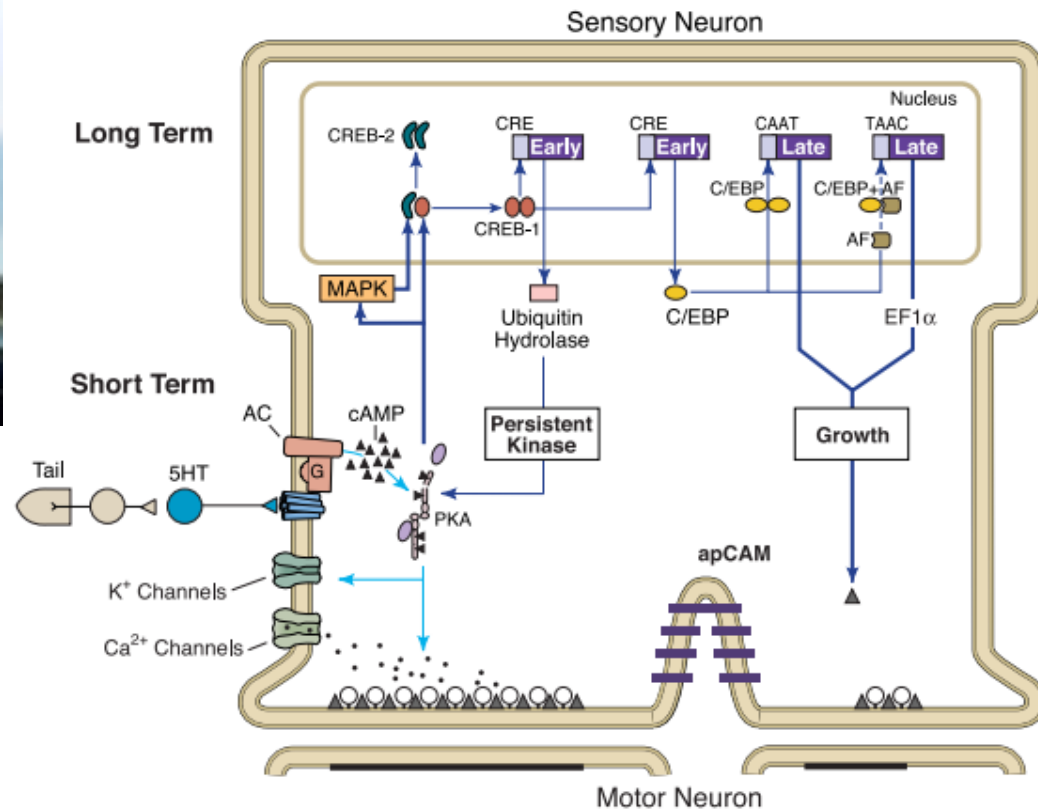
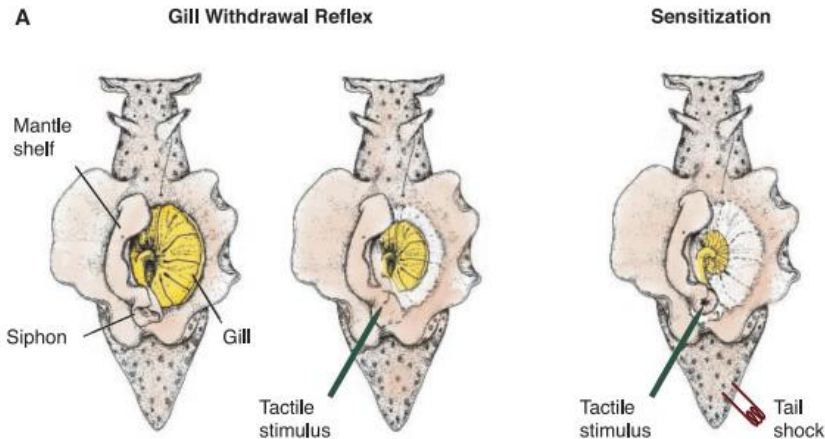
Eric Kandel e os mecanismos da memória sináptica na *Aplysia*



REVIEW: NEUROSCIENCE

The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses

Eric R. Kandel*

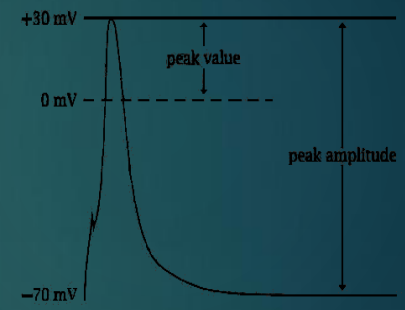
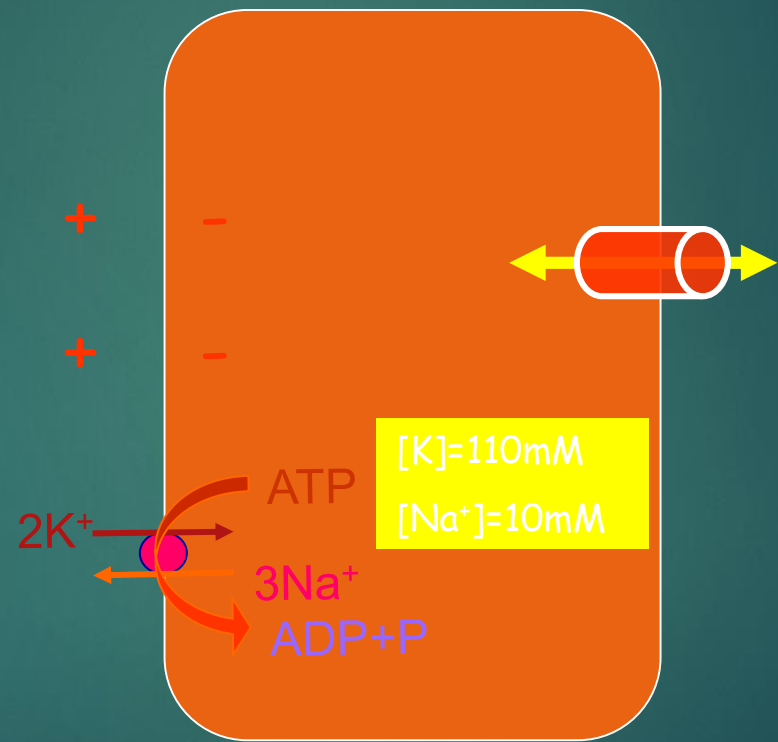




As bases biofísicas da neurotransmissão

Fenômenos elétricos em células são determinados primariamente pelo fluxo de íons através de canais

[Na⁺]=135mM
[K⁺]= 4mM

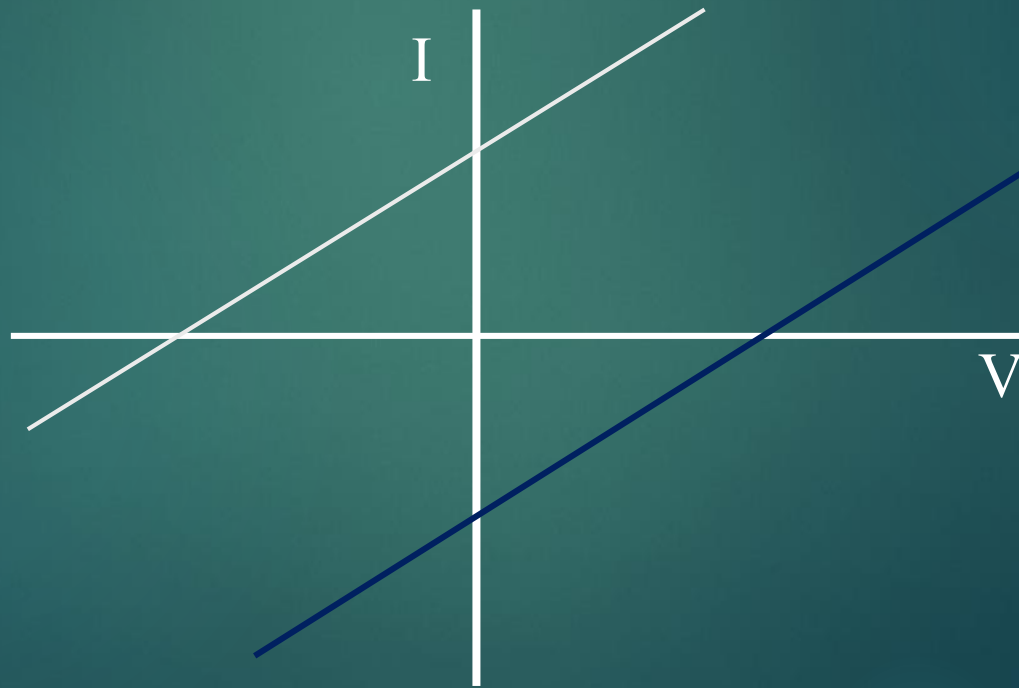


Algumas medidas elétricas

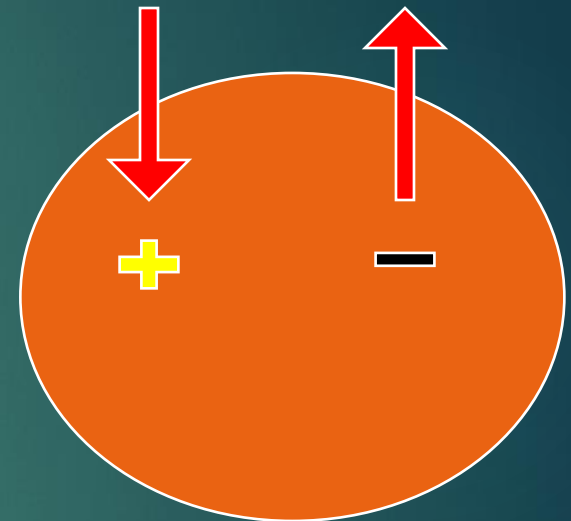
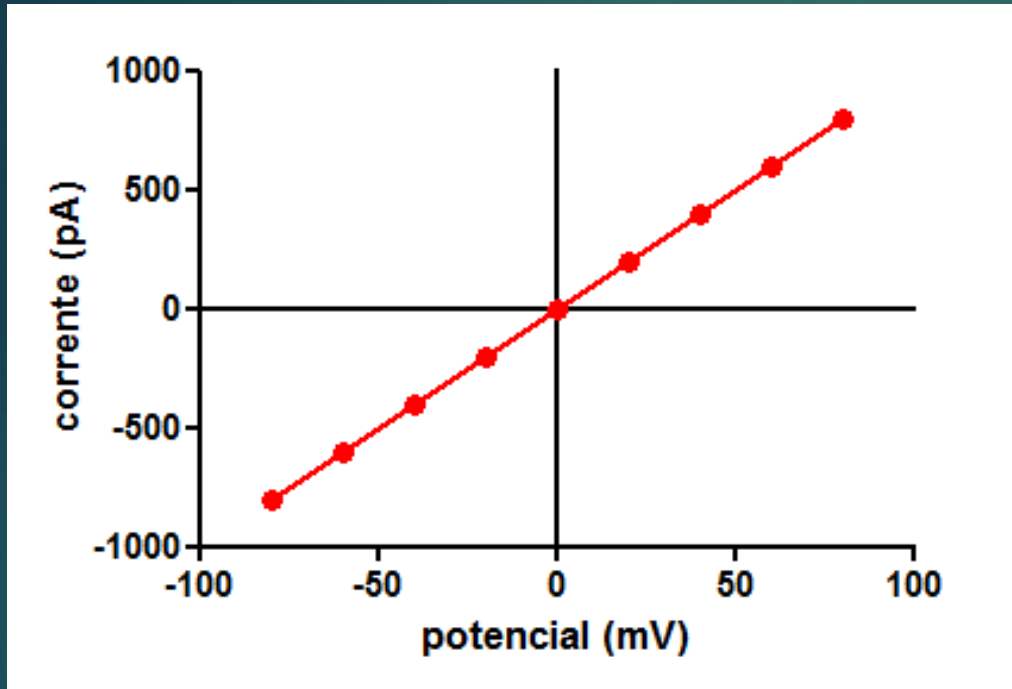
- ▶ Potencial (E,V) – V (volt)
- ▶ Carga – C (coulomb)
- ▶ Corrente (I)– A (ampere = C/s)
- ▶ Resistência (R)– Ω (ohm = V/A)
- ▶ Condutância (G) – S (siemens = A/V)

Lei de Ohm, $I = V/R = g.V$

Gráfico corrente (I) versus voltagem (V)

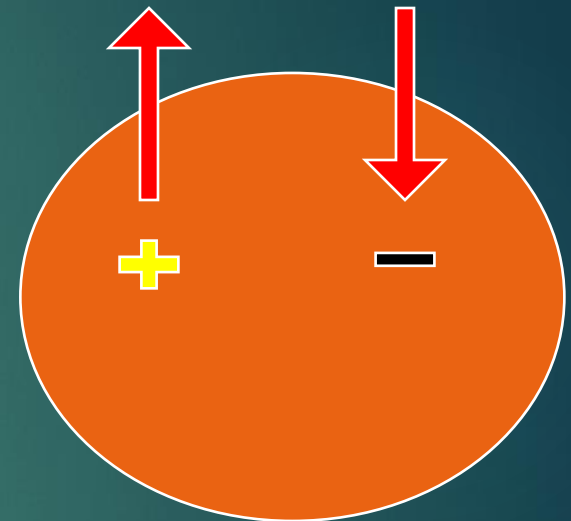
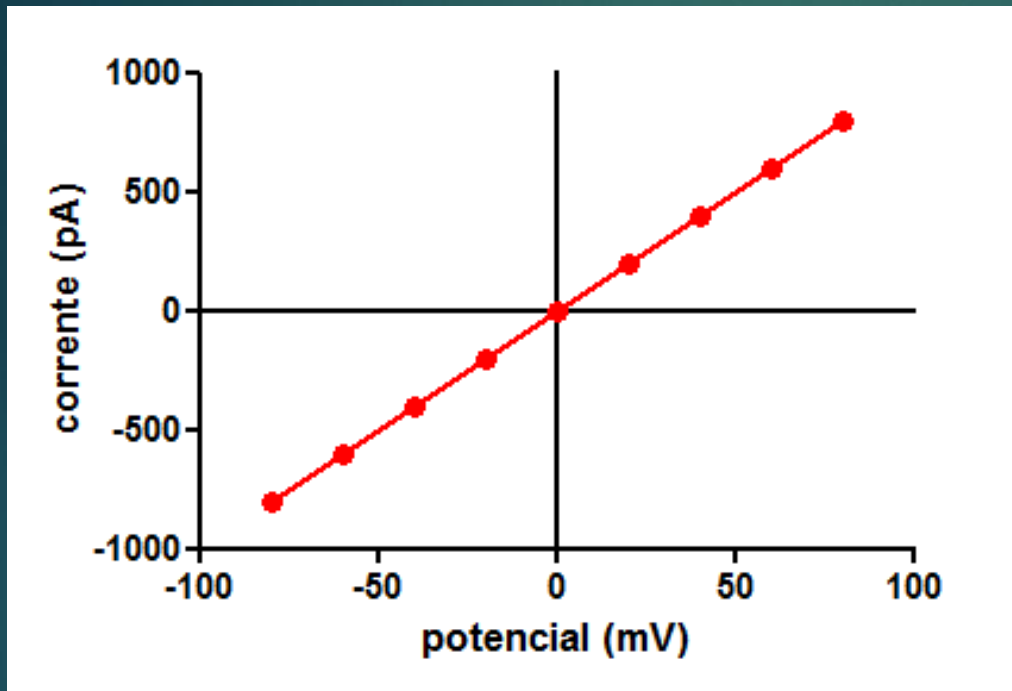


Convenções eletrofisiológicas de corrente



Corrente de entrada

Convenções eletrofisiológicas de corrente

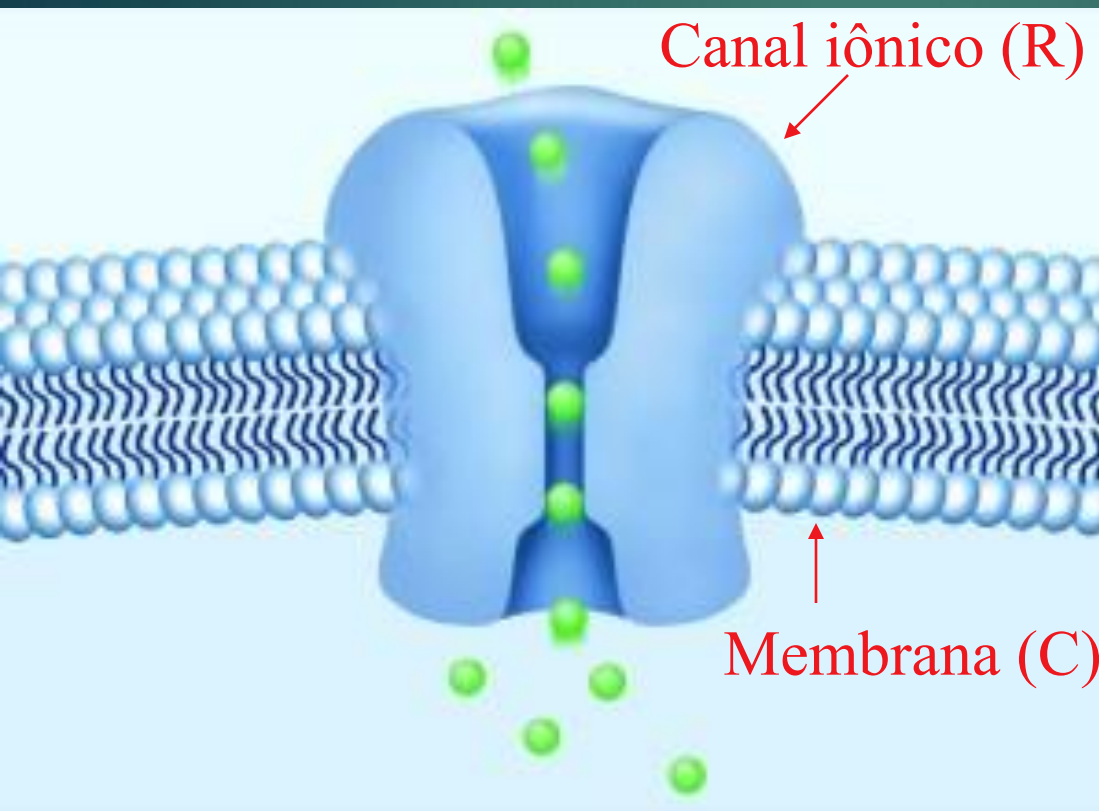


Corrente de saída

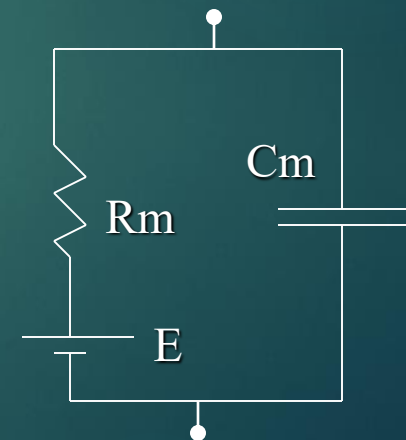
A membrana celular possui proteínas que formam canais que passam íons

Canais podem ser seletivos para Potássio, sódio, cálcio ou cloreto, ou para cátions ou ânions

Os canais podem estar sempre abertos ou abrirem em resposta a algum estímulo

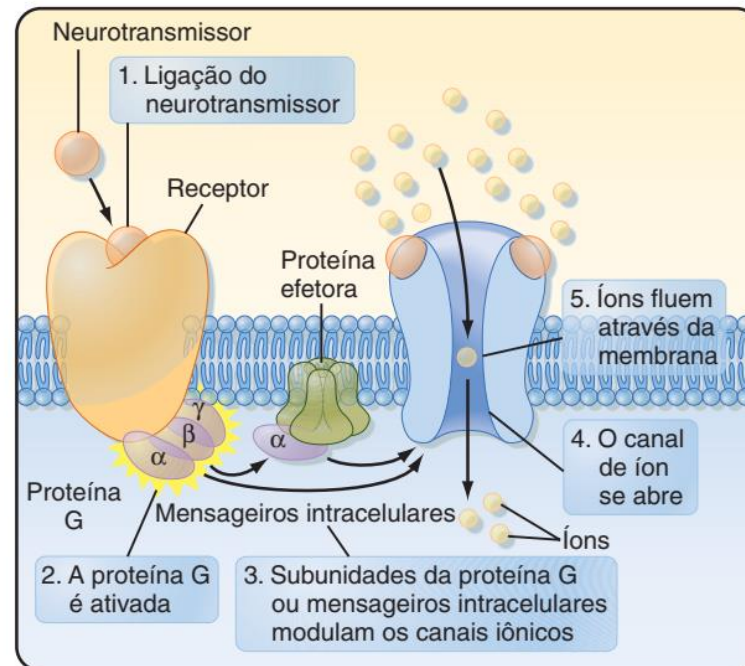
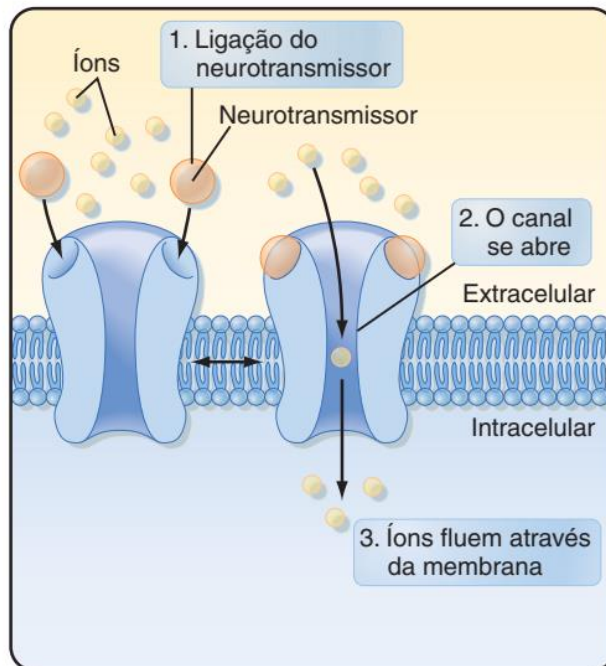


Circuito equivalente



Receptores de neurotransmissores são canais iônicos ou alteram a atividade de canais iônicos

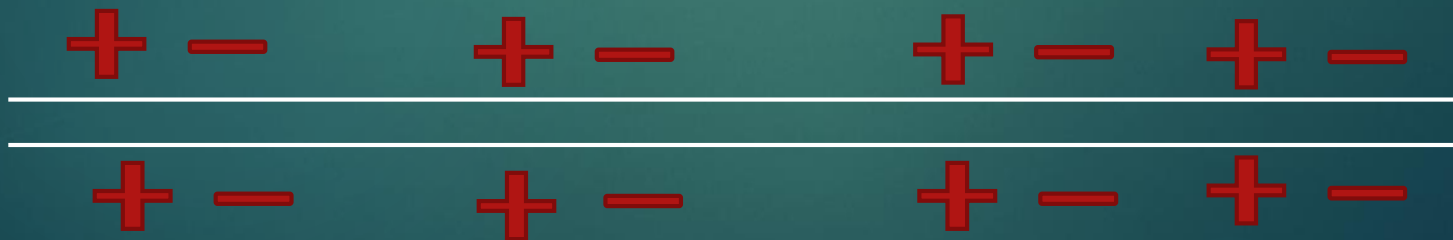
Os receptores de neurotransmissores são classificados como ionotrópicos (A) e metabotrópicos (B)



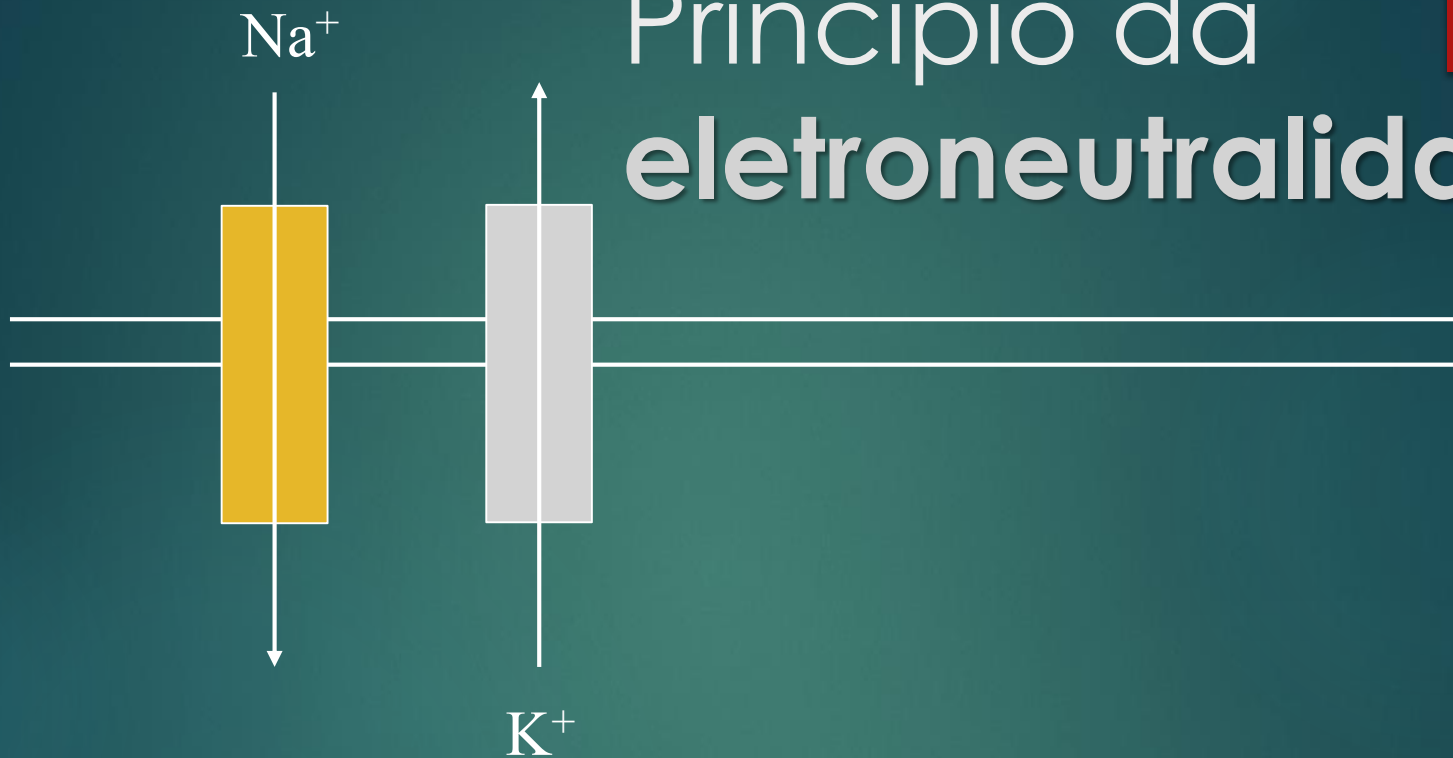
A Canais iônicos controlados por ligante (ionotrópicos) B Receptores acoplados às proteínas G (metabotrópicos)

As cargas não são separadas dos dois lados da membrana! – Princípio da **eletroneutralidade!**

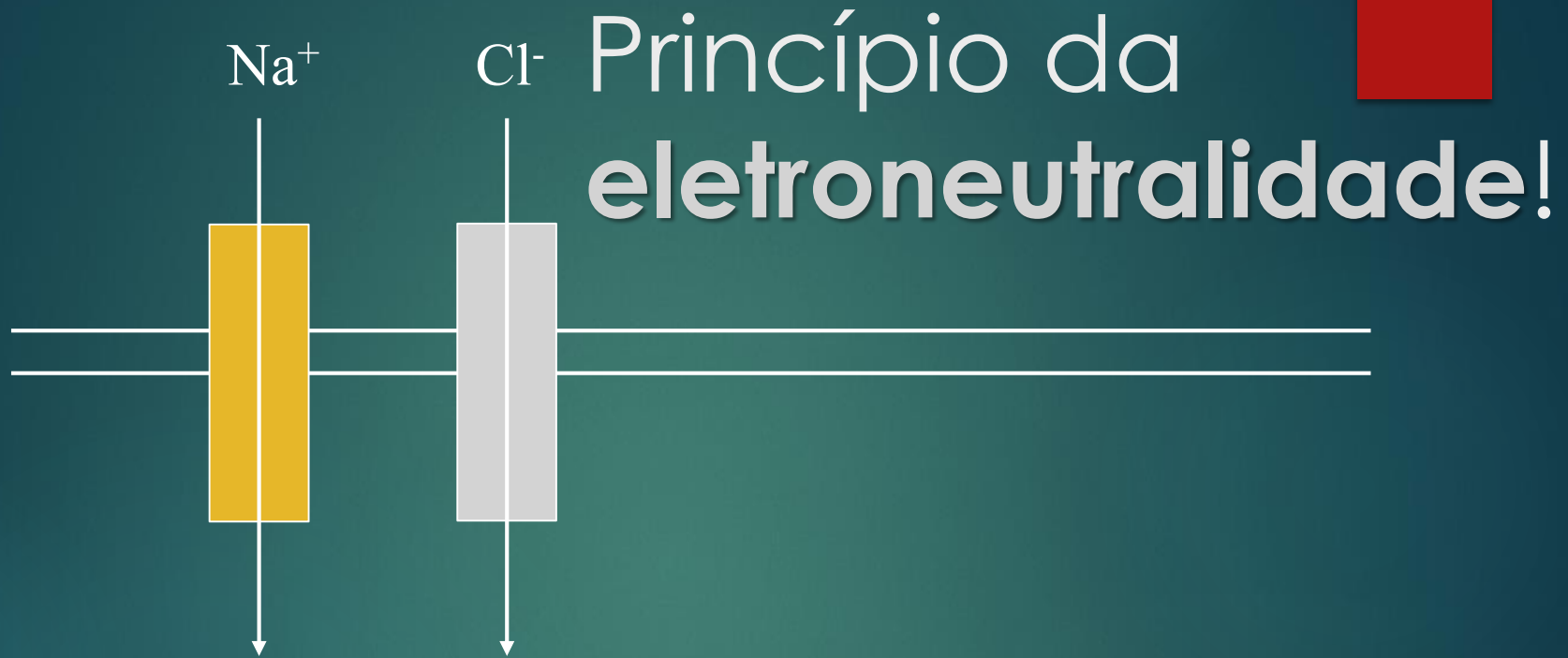
- ▶ Não há excessos de cargas negativas nem positivas de um lado ou de outro da membrana.



Princípio da eletroneutralidade!



- ▶ O fluxo de um íon por um canal é acompanhado pelo fluxo de **um íon de carga igual na direção oposta** ou de um fluxo de um íon de carga oposta na mesma direção.

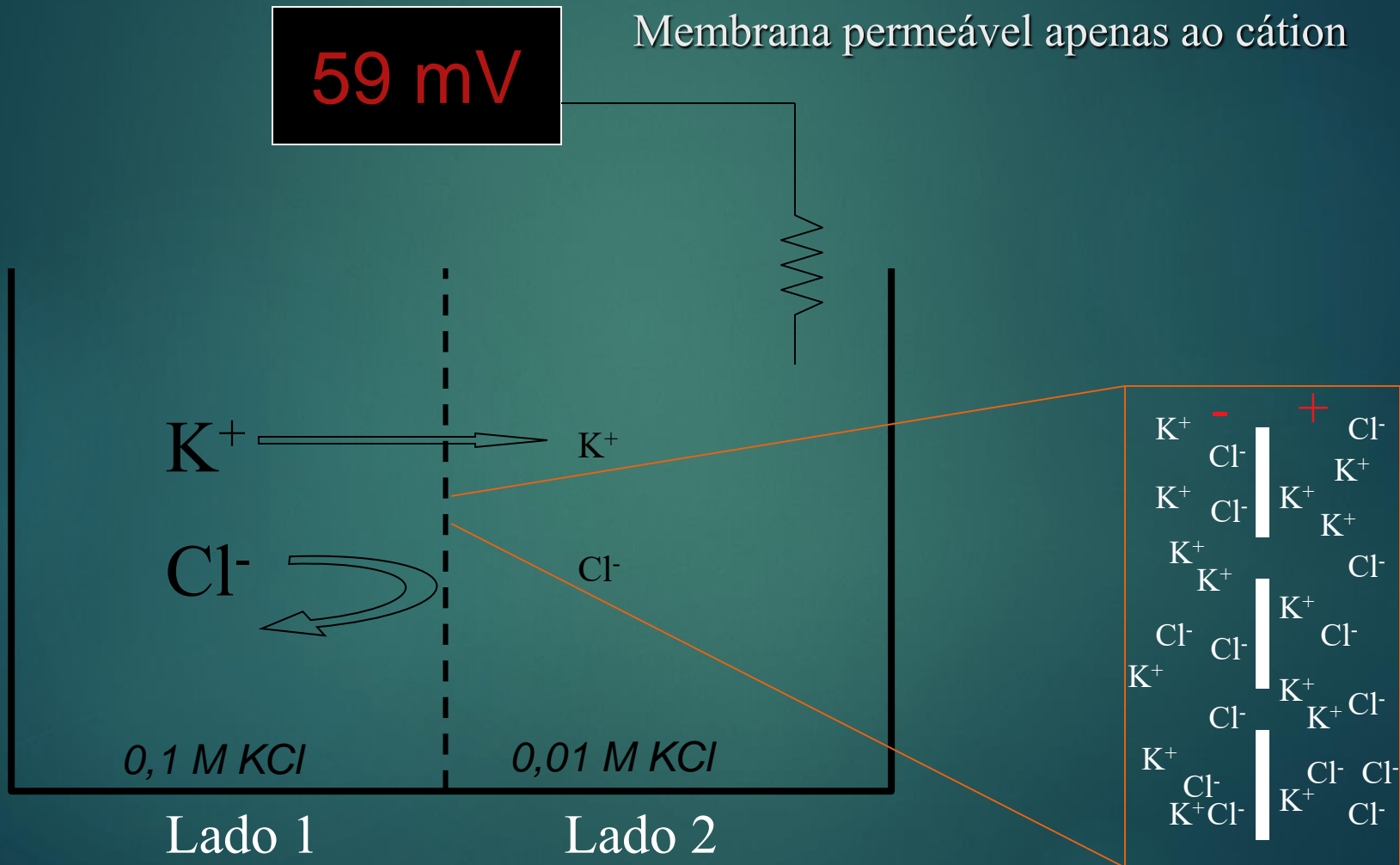


- ▶ O fluxo de um íon por um canal é acompanhado pelo fluxo de um íon de carga igual na direção oposta ou de um fluxo de um **íon de carga oposta na mesma direção.**

Potencial de equilíbrio iônico (E_i)

Potencial elétrico que contrabalança o potencial químico gerado pela diferença de concentração iônica.

Fluxo líquido nulo!



Equação de Nernst

Substituindo as constantes RT/F e multiplicando pelo fator de conversão do logaritmo natural (\ln) para logaritmo de base 10 (\log), 2.303 temos então, para a temperatura de 37°C ,

$$E_i = \frac{-61 \text{ mV}}{z} \log \frac{C_i}{C_o}$$

Potenciais de Nernst para os principais íons de importância fisiológica

íon	[íon] ₀ (mM)	[íon] _I (mM)	E _i (mV)
Na ⁺	145	15	+60
Cl ⁻	100	5	-80
K ⁺	4,5	150	-94
Ca ⁺⁺	1,8	0,0001	+130

$$E_{Na} = \frac{-61mV}{1} \log \frac{15}{145} \quad E_K = \frac{-61mV}{1} \log \frac{150}{4,5}$$

$$E_{Cl} = \frac{-61mV}{-1} \log \frac{5}{100} \quad E_{Ca} = \frac{-61mV}{2} \log \frac{0,0001}{1,8}$$

Força eletromotriz $FEM = E_m - E_{eq}$

Para uma célula com $E_m = -80 \text{ mV}$

$$FEM_{Na} = E_m - E_{Na} = -80 \text{ mV} - (+60 \text{ mV}) = -140 \text{ mV}$$

-Sódio (+) sente um campo eletroquímico negativo dentro da célula e tende a **entrar**

$$FEM_K = E_m - E_K = -80 \text{ mV} - (-94 \text{ mV}) = +14 \text{ mV}$$

-Potássio (+) sente um campo eletroquímico positivo dentro da célula e tende a **sair**

$$FEM_{Ca} = E_m - E_{Ca} = -80 \text{ mV} - (+129 \text{ mV}) = -209 \text{ mV}$$

-Cálcio (++) sente um campo eletroquímico negativo dentro da célula e tende a **entrar**

$$FEM_{Cl} = E_m - E_{Cl} = -80 \text{ mV} - (-80 \text{ mV}) = 0 \text{ mV}$$

-Cloreto (-) sente um campo eletroquímico nulo e não tem fluxo líquido através da membrana (**equilíbrio eletroquímico**).

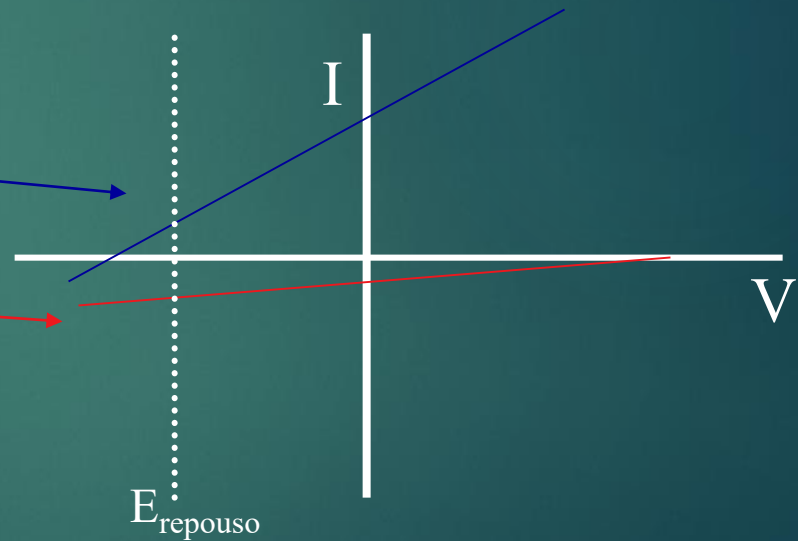
A corrente iônica (I)
é proporcional a força eletromotriz de um íon

Lei de Ohm, $I = V/R = g \cdot V$

g_i = condutância iônica = inclinação da reta

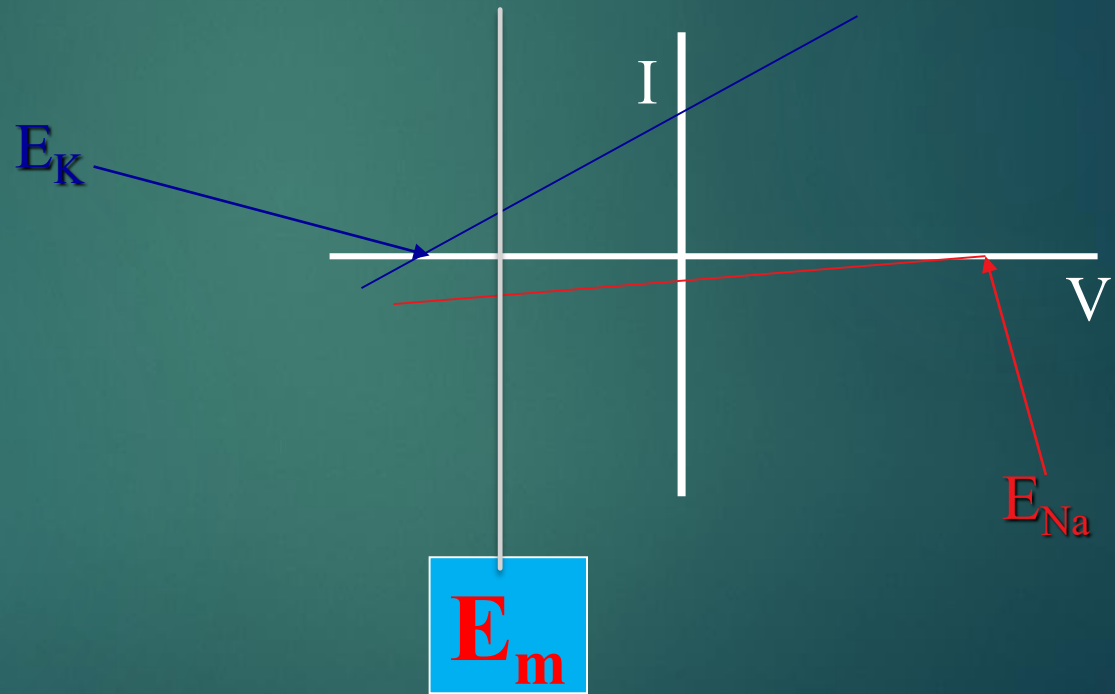
$I_K = g_K \cdot (FEM_K)$

$I_{Na} = g_{Na} \cdot (FEM_{Na})$



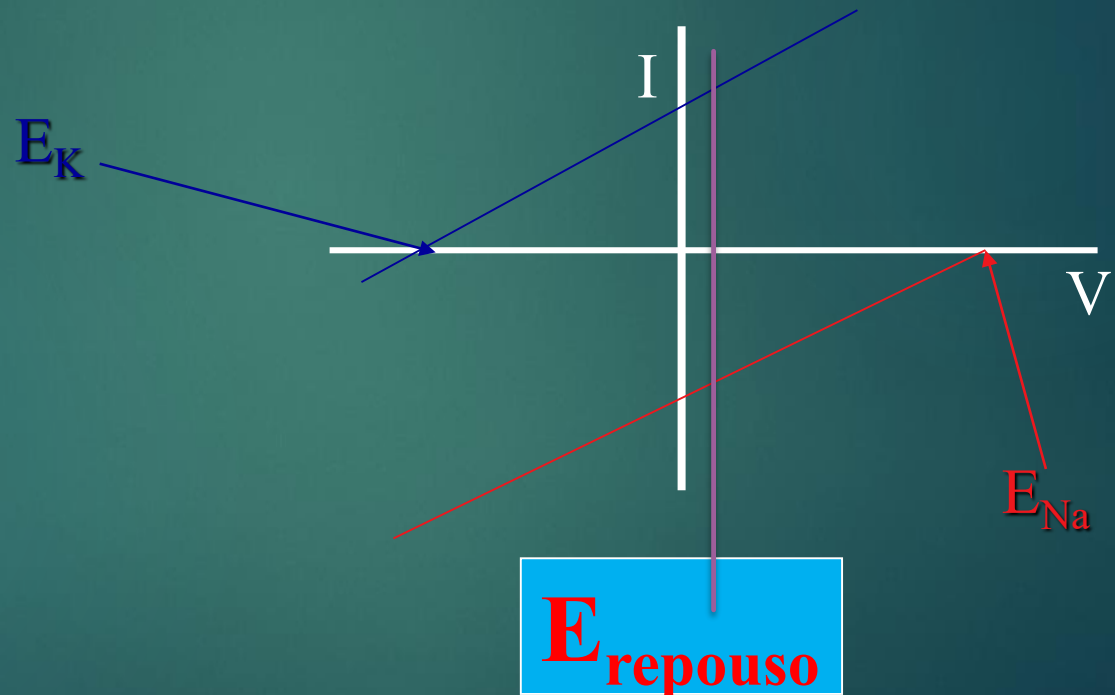
O potencial da membrana (E_m) é uma situação de equilíbrio das correntes iônicas, onde o fluxo líquido de correntes é nulo

$$I_K + I_{Na} = 0$$

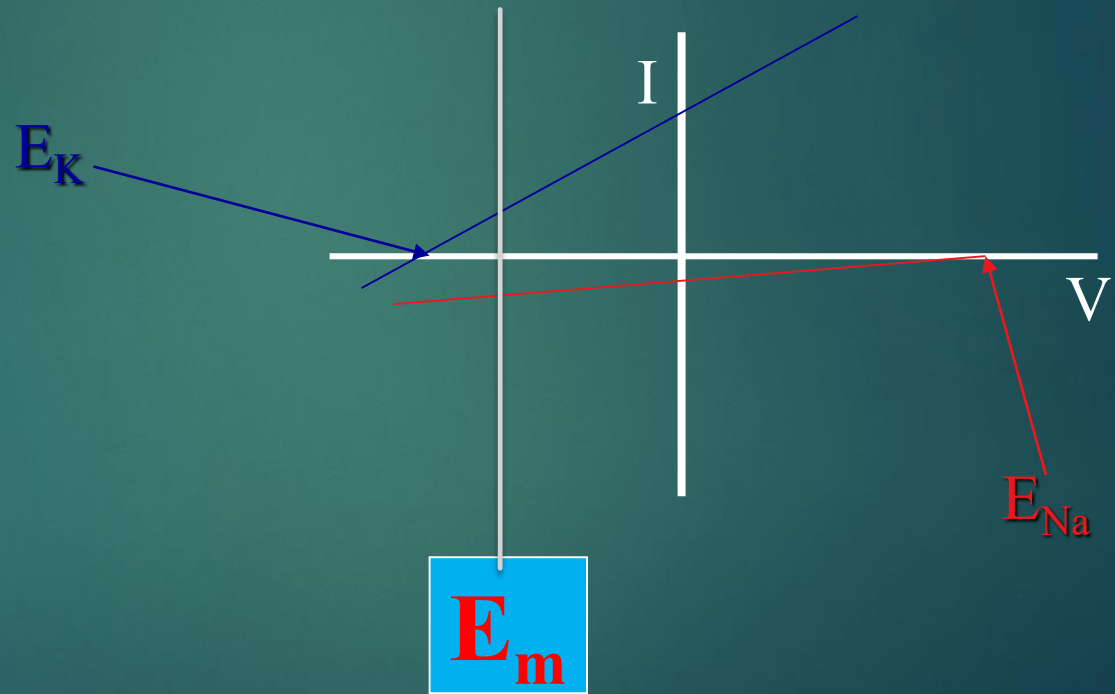


Despolarização gerada pela abertura de canais de **sódio**

$$I_K + I_{Na} = 0$$

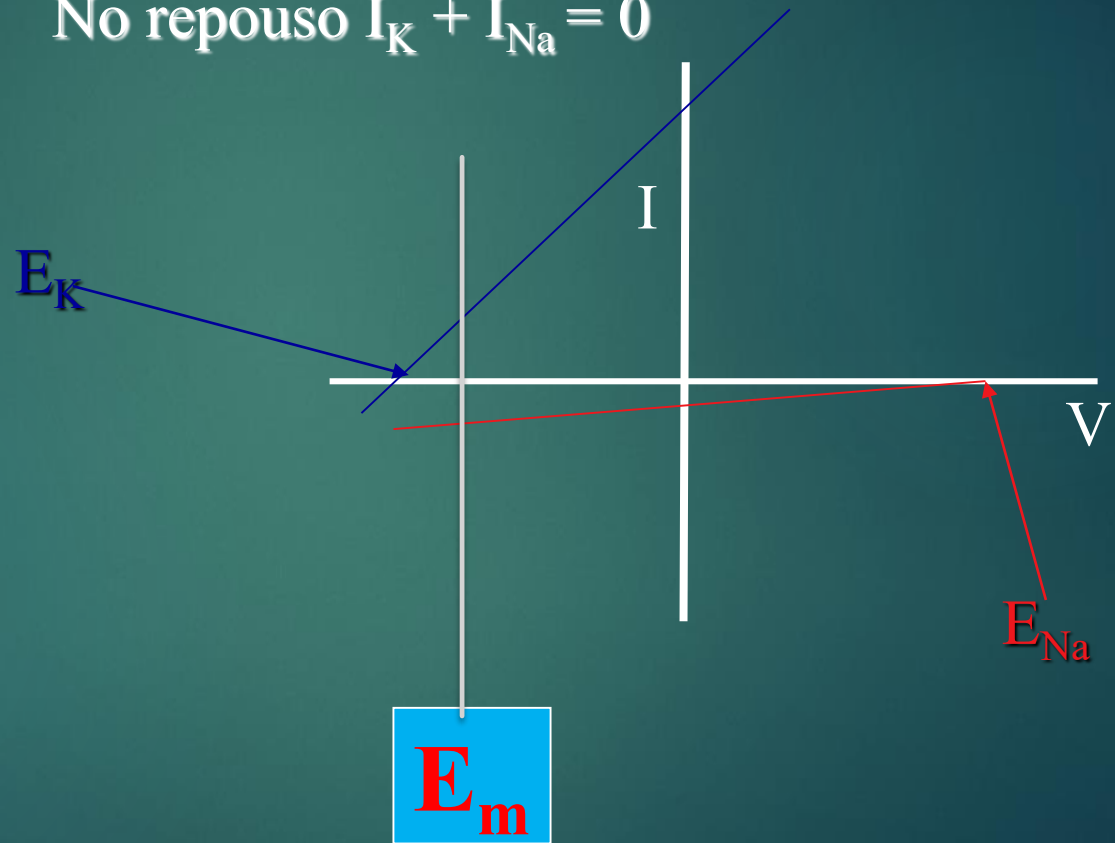


$$I_K + I_{Na} = 0$$

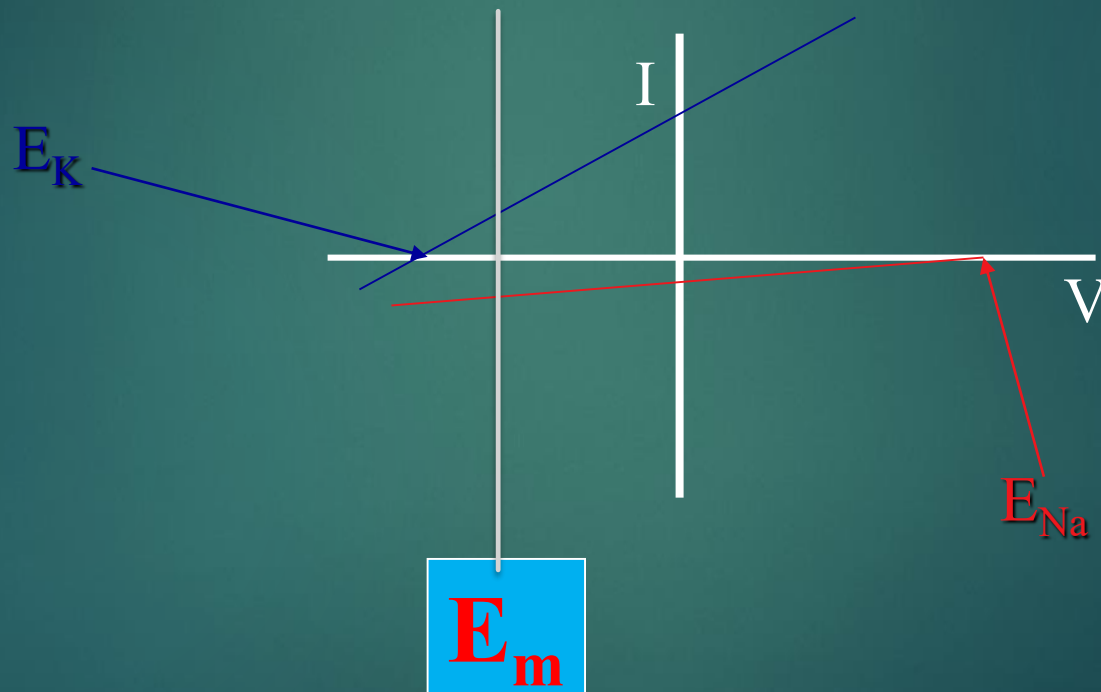


Hiperpolarização gerada pela abertura de canais de potássio

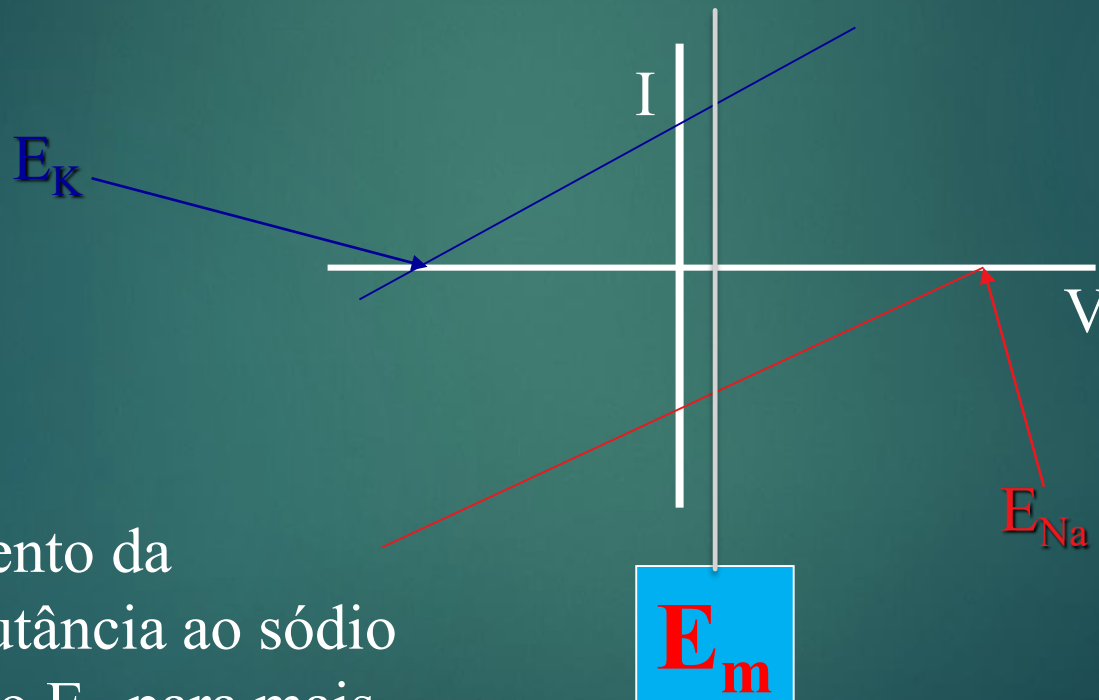
No repouso $I_K + I_{Na} = 0$



A abertura de um canal então puxa o potencial de membrana para mais próximo do potencial de equilíbrio do(s) íon(s) permeantes!



A abertura de um canal então puxa o potencial de membrana para mais próximo do potencial de equilíbrio do(s) íon(s) permeante(s)!



Aumento da condutância ao sódio puxa o E_m para mais próximo ao E_{Na} !

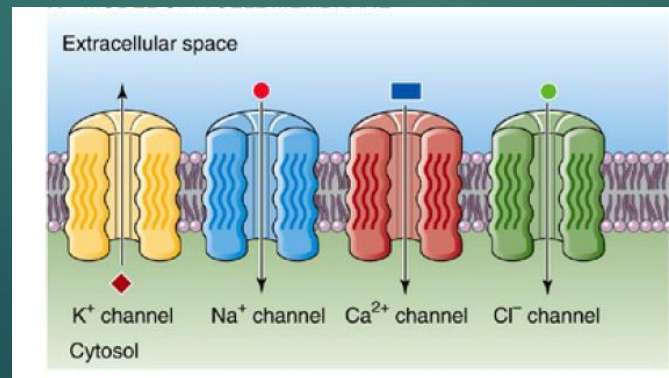
O potencial de membrana pode ser alterado **RAPIDAMENTE** aumentando ou diminuindo condutâncias específicas, ou seja abrindo ou fechando **canais iônicos** específicos.

Equação das condutâncias de corda

$$E_m = \frac{g_k}{g_k + g_{Na}} E_k + \frac{g_{Na}}{g_k + g_{Na}} E_{Na}$$

g_K

g_{Na}

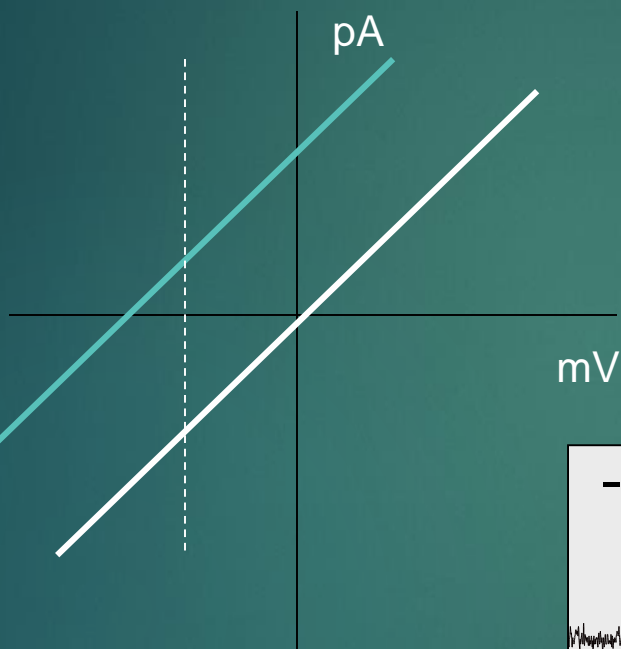


Neurotransmissores excitatórios e inibitórios

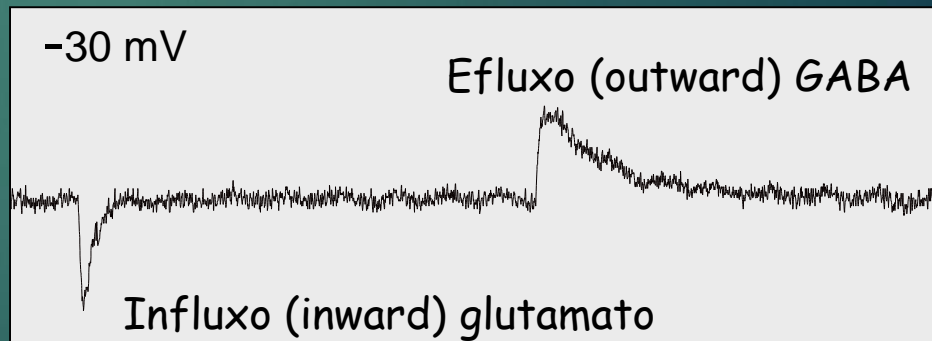
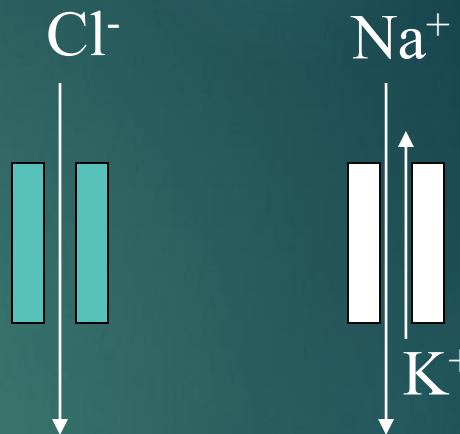
- ▶ Neurotransmissores **excitatórios** levam o potencial de membrana mais próximo, podendo ultrapassar, do limiar do potencial de ação (**despolarização**)
 - ▶ Potenciais excitatórios pós-sinápticos (EPSPs).
- ▶ Neurotransmissores **inibitórios** levam o potencial de membrana longe do limiar do potencial de ação (**hiperpolarização**).
 - ▶ Potenciais inibitórios pós-sinápticos (IPSPs)

Bases biofísicas dos neurotransmissores excitatórios e inibitórios

Polaridade/reversão



— glutamato
— GABA



Os potenciais inibitórios e excitatórios se somam. O potencial de ação é gerado quando a soma desses potenciais ultrapassa o limiar do potencial e ação

