

SINAPSES
O QUE SÃO?
TIPOS?
COMO SÃO?
ONDE ESTÃO?
O QUE FAZEM?
QUAL A ORIGEM?



Aula 11 Sinapses e Neuroplasticidade
Elisabeth Spinelli de Oliveira, Depto Biologia,
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, USP

Para saber mais a respeito do **história das sinapses** veja e acesse o seguinte link:
http://www.cerebromente.org.br/n17/history/neurons4_i.htm

ESO

SINAPSE - Junção ou contato entre duas células excitáveis

O termo foi consagrado por Charles S. Sherrington (1897) e origina-se de *syn*: junto + *haptein*: afivelar. Cajal usou a palavra sinapse ao postular a **Doutrina do Neurônio** em 1889, baseando-se na **Teoria Celular** de Schleiden e Schwann (1839).

Centenary of the synapse: from Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. GM Shepherd, SD Erulkar. Trends Neurosci (1997) 20, 385–392



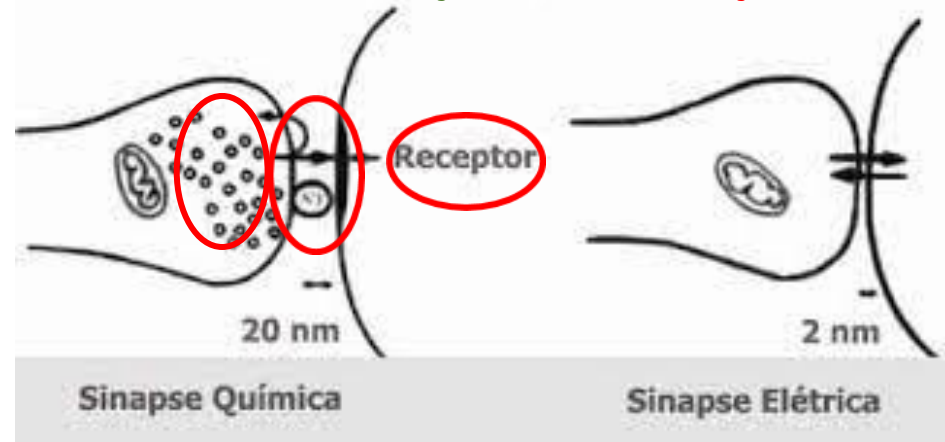
SINAPSE - Junção ou contato entre duas células excitáveis

Neurônios comunicam-se com outros neurônios (N) e com efetores (E): músculos (M) esqueléticos, cardíacos e lisos, assim como com glândulas (G: células secretoras e neurosecretoras).

Receptores sensoriais (R, de natureza epitelial, por exemplo, fotorreceptores, mecanorreceptores, etc) também são inervados. SNC >> N > N/E N > M N > G meio R > N >> SNC



Quais as semelhanças e as diferenças?



ostiposde.com

2. TIPOS DE SINAPSES ENTRE NEURÔNIOS

Tipos de acordo com a **estrutura da sinapse**:

- **Sinapses elétricas**
- **Sinapses químicas**

Em **ambos os tipos** é possível reconhecer uma **membrana pré sináptica** (região pré), em um neurônio, uma **membrana pós sináptica** (região pós) no outro neurônio, uma **fenda estreita** entre esses neurônios e **especializações** características de cada tipo de sinapse (axônios são diferentes de dendritos).

Tipos de sinapses de acordo com as conexões

Tipos de acordo com o **arranjo celular** entre os neurônios: **axodendríticas, axossomáticas, axoaxônicas e dendrodendríticas.**

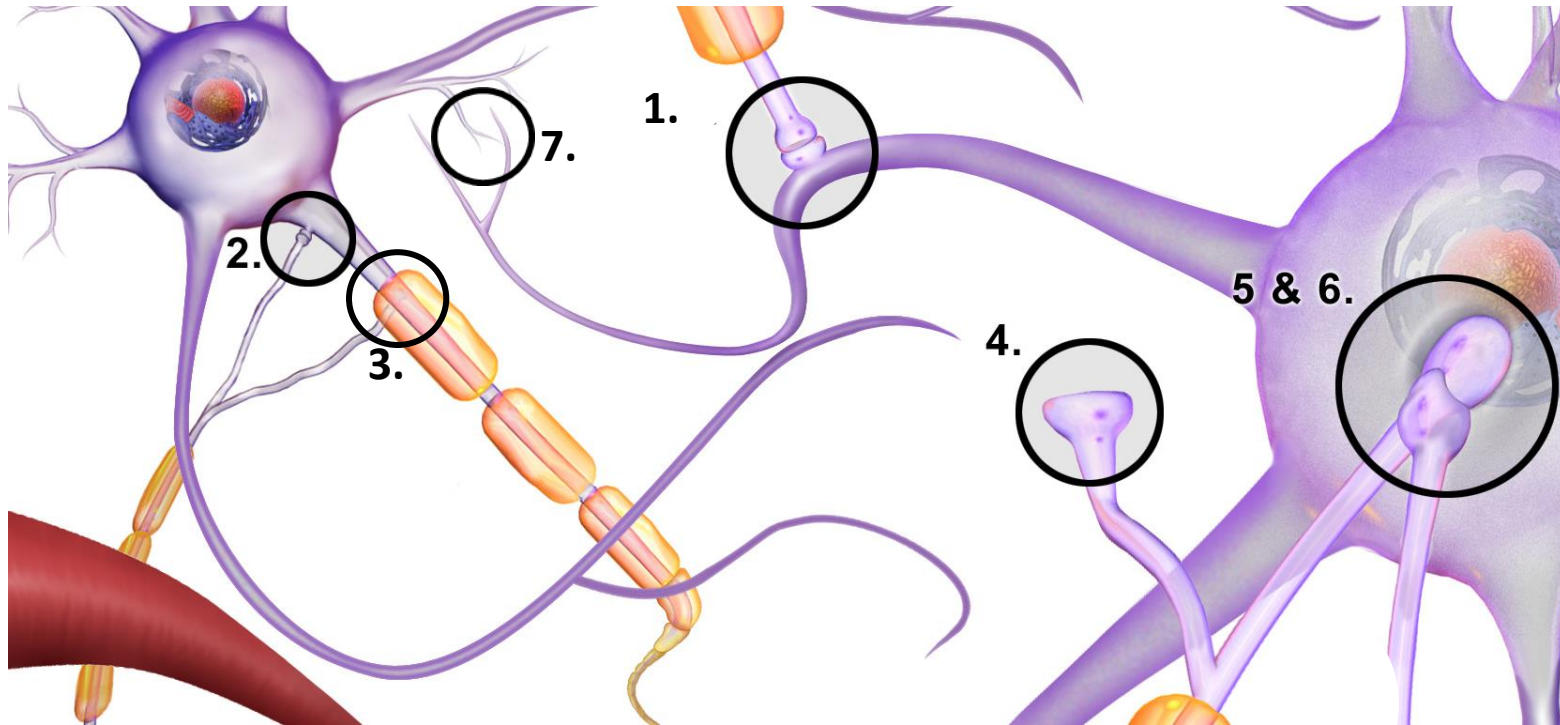
O tipo mais comum é a **axodendrítica**, postulado por Cajal na *Doutrina do Neurônio* e base da *Lei de Polarização Dinâmica* de Cajal.



Conexões no Sistema Nervoso

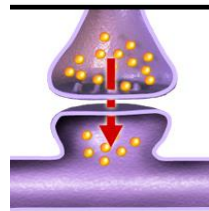
Quiz

Na figura podemos identificar as seguintes sinapses (quais as mais influentes?):



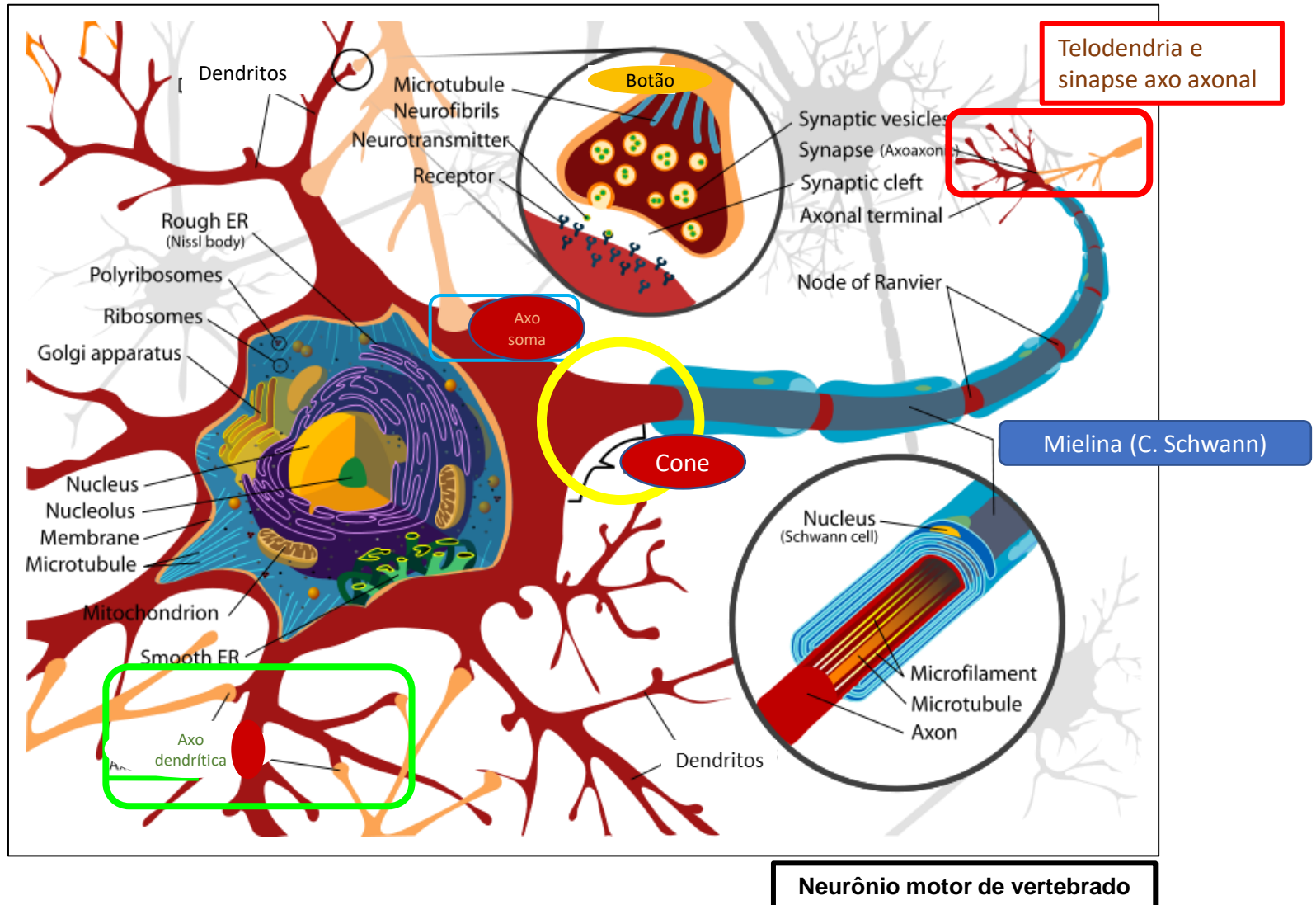
1. Axodendrítica 2. 3. Axoaxônicas 4. Axodendrítica 5. 6 Axossomáticas 7. Dendrodendríticas

Qual o problema com esta figura>> ?

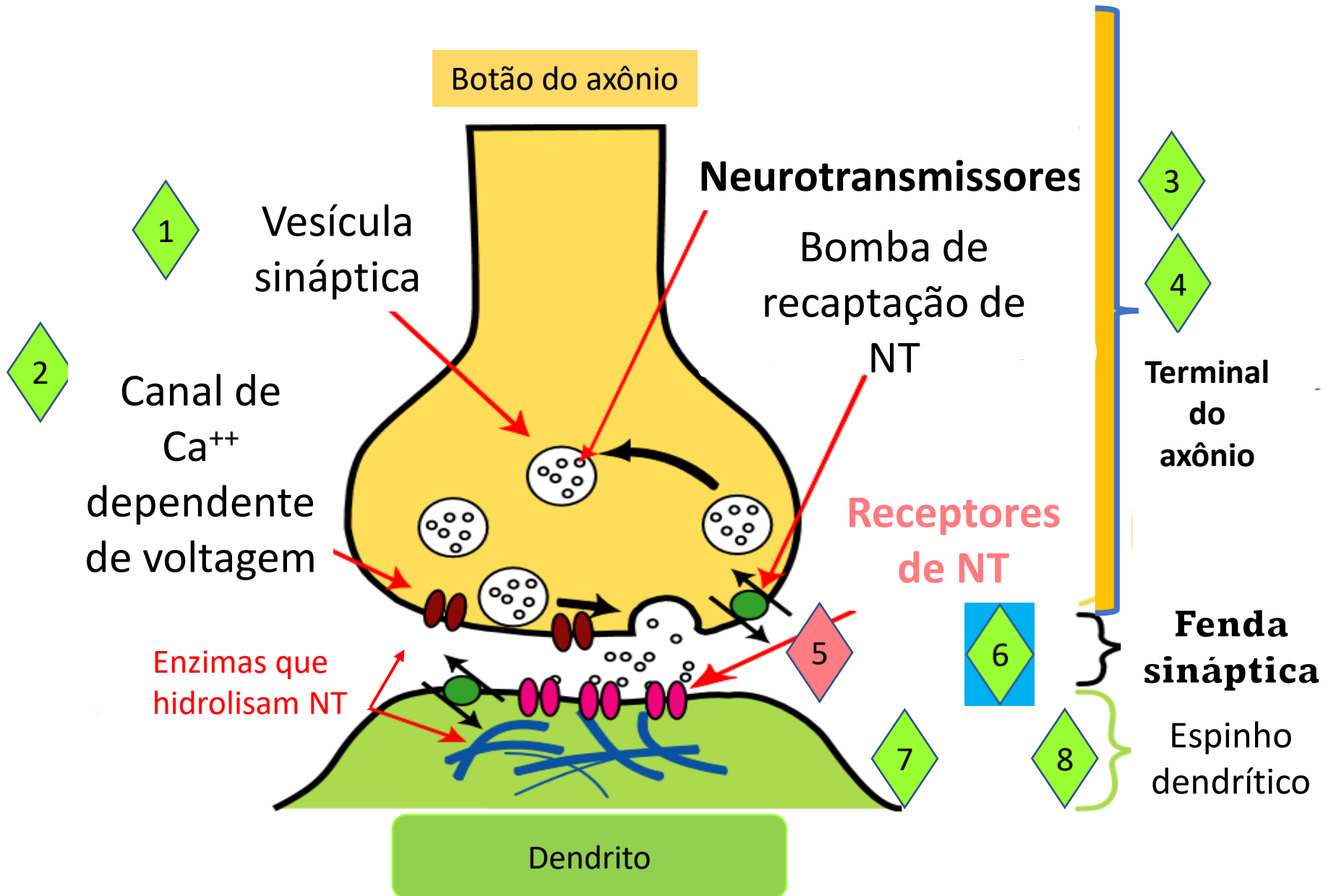


Moléculas de **neurotransmissores** são liberadas na fenda sináptica e **interagem com receptores específicos** na membrana pós sináptica. Não entram dentro das células pois são moléculas hidrofílicas.

Você deve saber reconhecer todos os elementos pré e pós sinápticos da figura

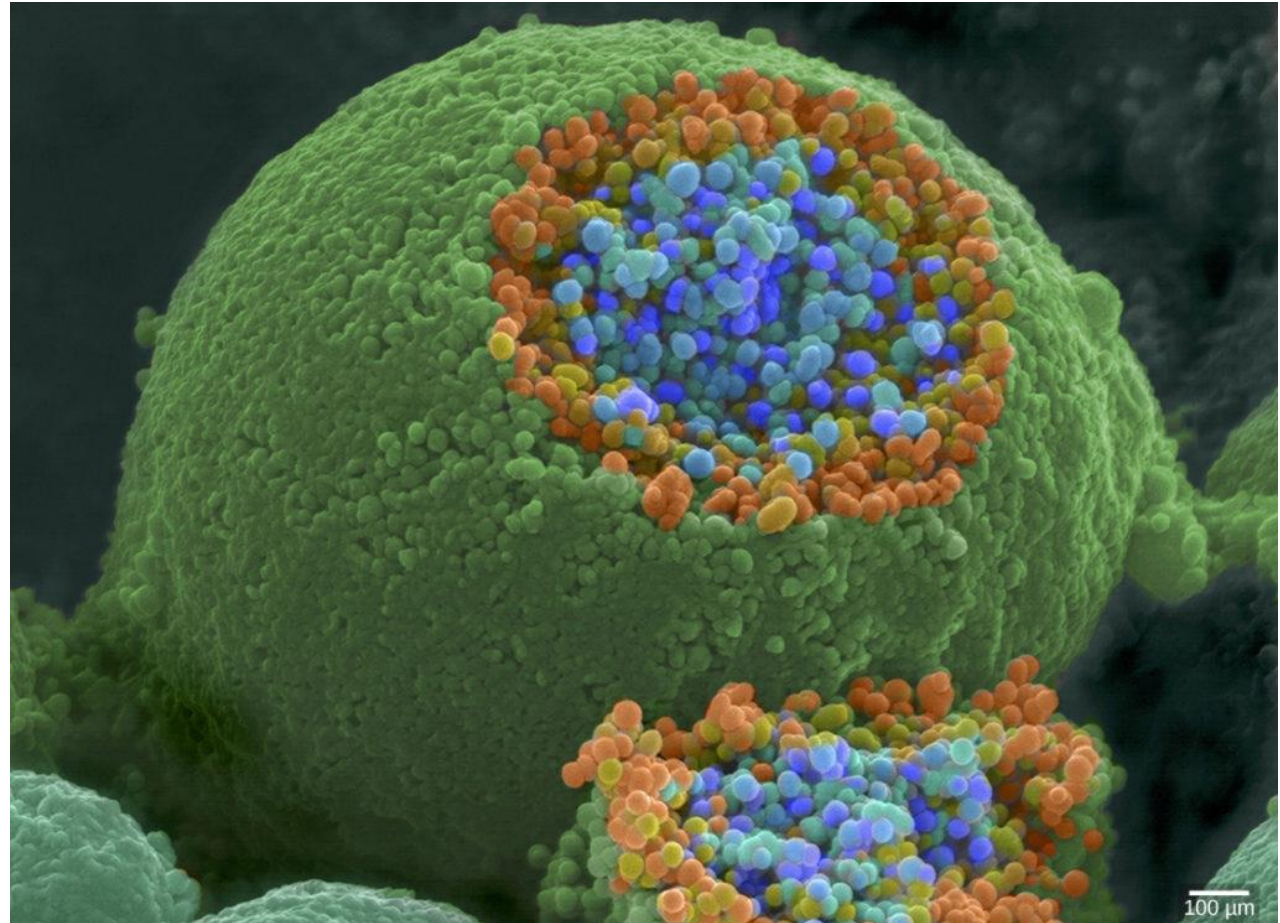


ELEMENTOS CONSTITUINTES DA SINAPSE QUÍMICA



O que ocorre na sinapse química?

Terminal de um axônio aberto e visto pela microscopia eletrônica, sendo a figura colorida artificialmente. O terminal foi aberto e mostra as vesículas sinápticas (em azul e laranja) dentro do terminal.



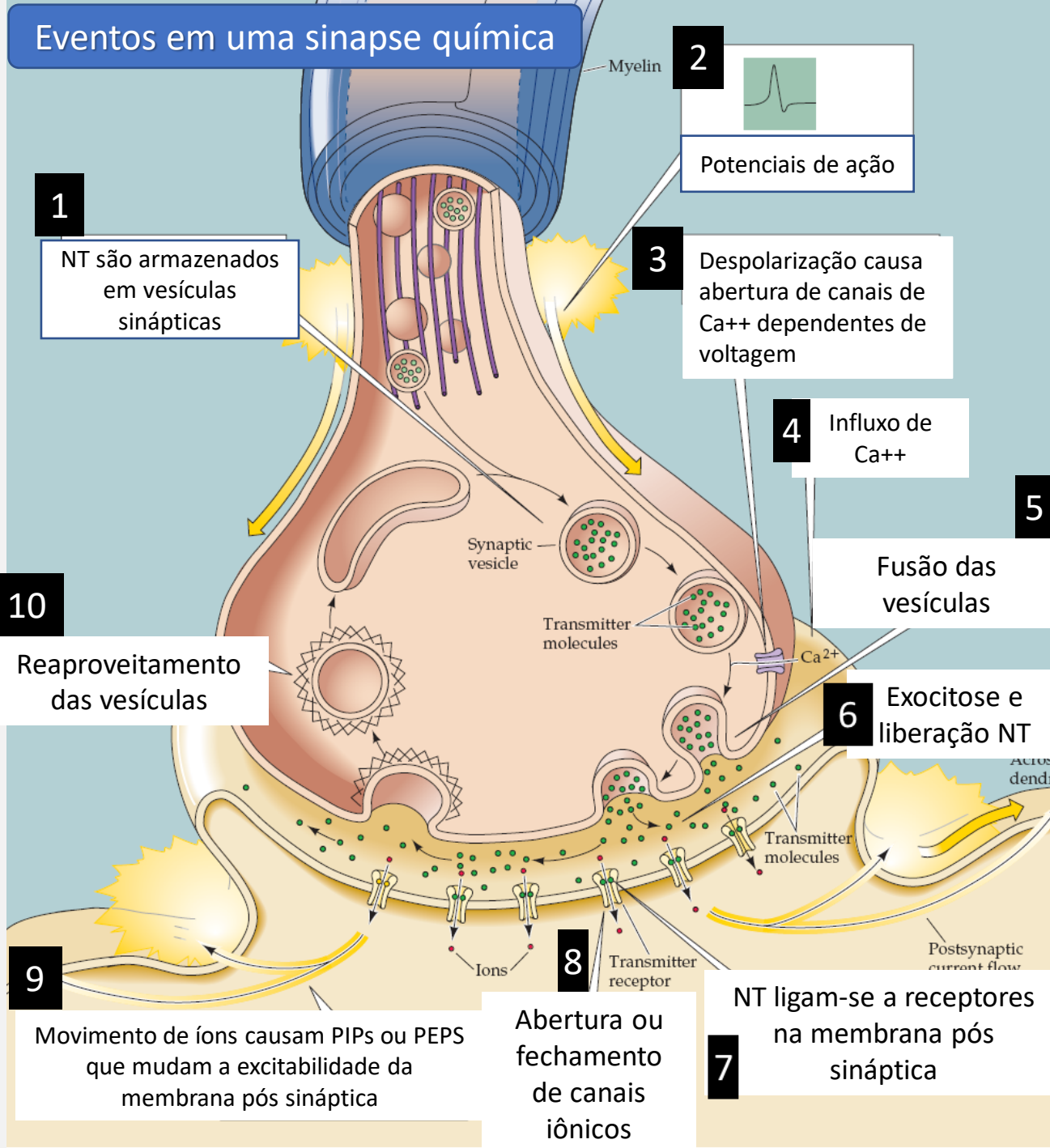
(Crédito: modification of work by Tina Carvalho, NIH-NIGMS; scale-bar data from Matt Russell)

Fonte: <https://courses.lumenlearning.com/wm/biology2/chapter/chemical-and-electrical-synapses/>

SINAPSE QUÍMICA

“Sinapses Químicas. Sinapses químicas são **qualquer tipo de sinapse que usa neurotransmissores** para conduzir um impulso sobre o pequeno espaço entre os neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos. Esses tipos de sinapses não estão em contato físico entre si” .

Eventos em uma sinapse química



Liberação de NT

Ligação de NT ao receptor

Abertura ou fechamento de canais íons

Mudança de condutância e de fluxo de íons

Potenciais pós sinápticos (PPS)

Excitação ou inibição da região pós sináptica

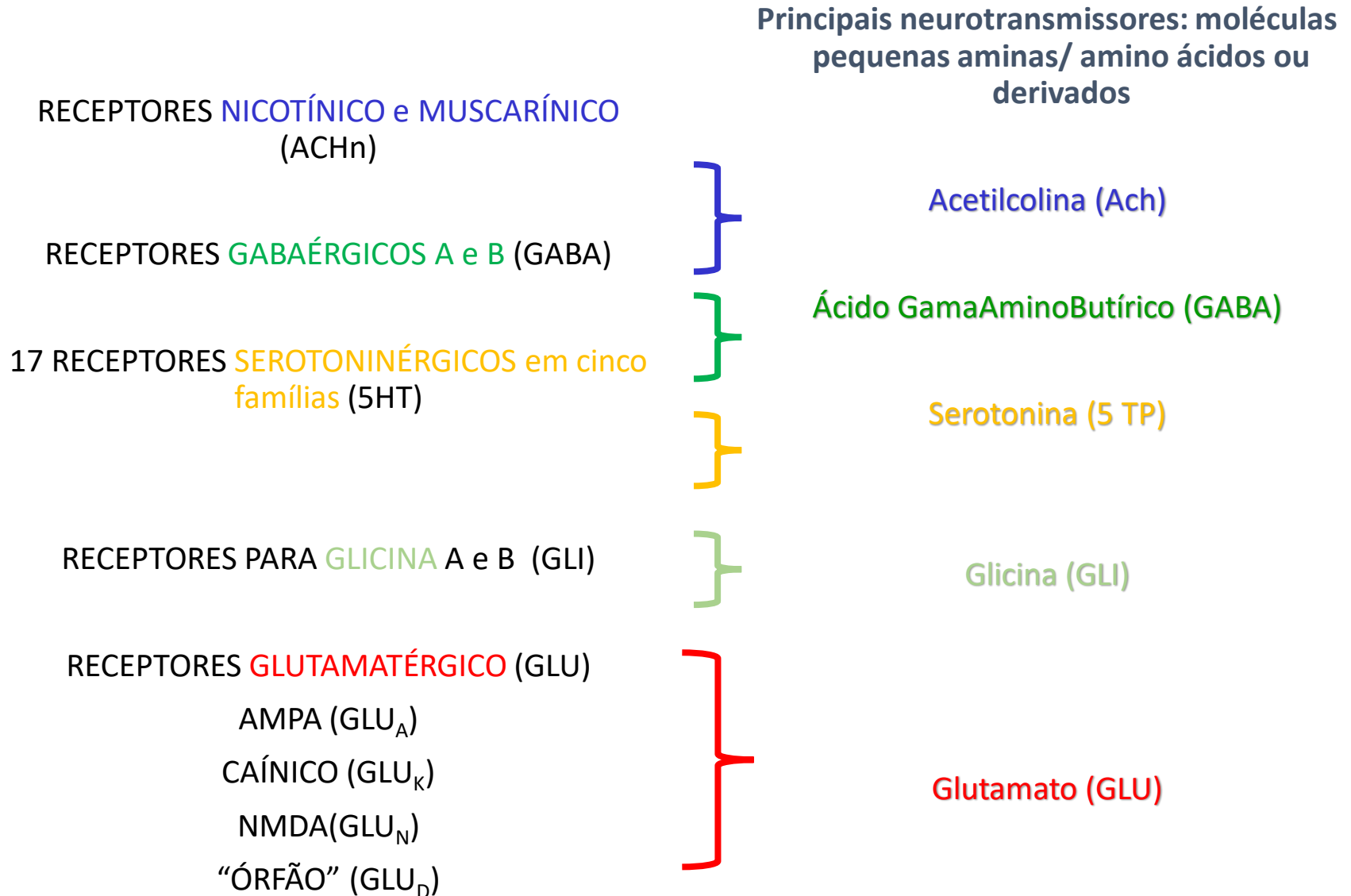
Somação de PPSs determinarão a ocorrência de **potenciais de ação**



HÁ UMA GRANDE VARIEDADE
DE NEUROTRANSMISSORES E
DE RECEPTORES ...

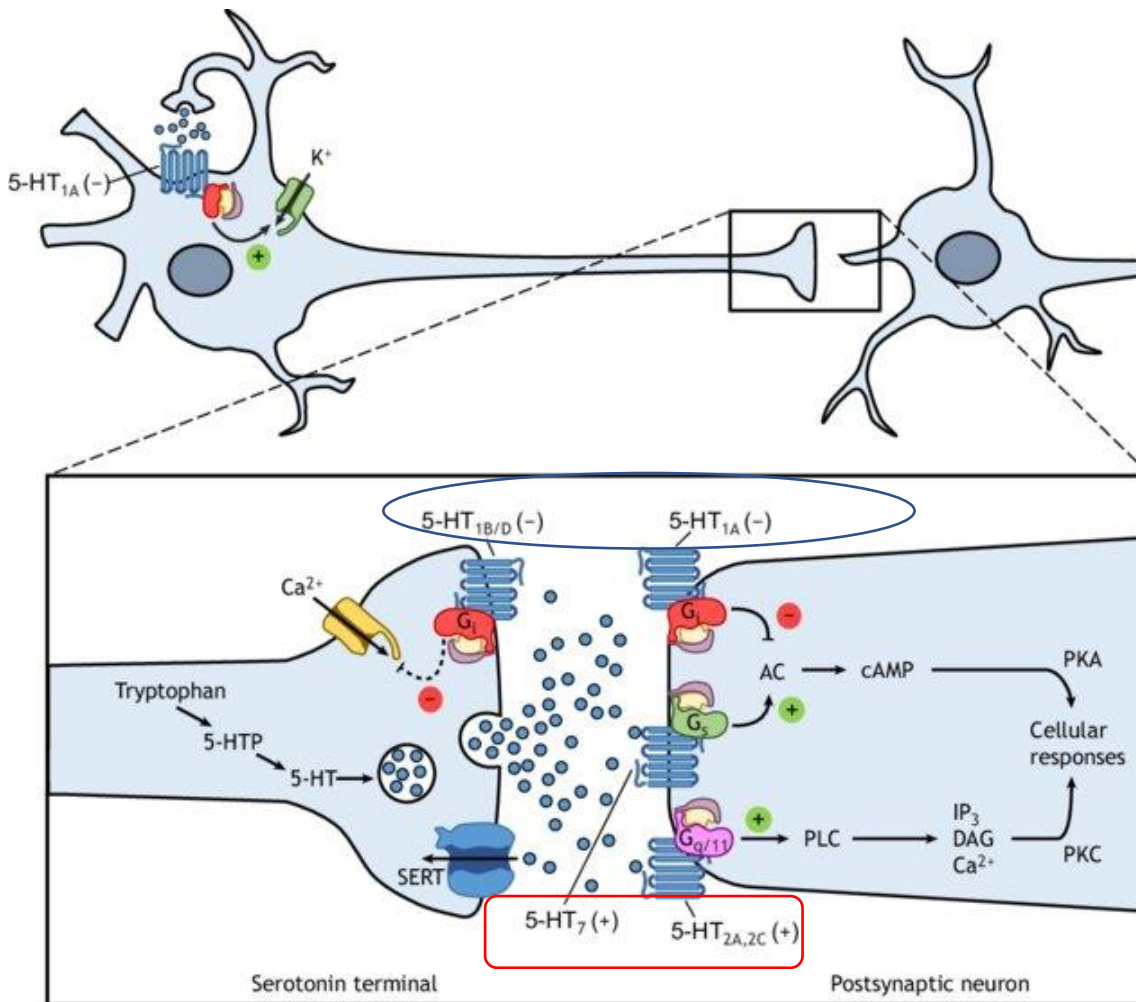
TIPOS DE RECEPTORES PÓS SINÁPTICOS:
IONOTRÓPICOS E METABOTRÓPICOS
CONCEITO DE AGONISTAS E ANTAGONISTAS DE
RECEPTORES

PRINCIPAIS NEUROTRANSMISSORES E RECEPTORES



Um neurotransmissor pode ter mais de um receptor

Receptores da serotonina (5-HT): na figura abaixo observa-se vários receptores para a 5-HT como por exemplo 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₇ que podem agir excitatoriamente ou inibitoriamente.



The stalk-eyed fly as a model for aggression – Is there a conserved role for 5-HT between vertebrates and invertebrates? Bubak, A. et al

(2020) **Journal of Experimental Biology** 223(1):jeb132159
DOI: 10.1242/jeb.132159



Um neurotransmissor muitos tipos de receptores

Um dado neurotransmissor pode interagir tanto com receptor do tipo metabotrópico como ionotrópico.

A acetilcolina, um dos primeiros neurotransmissores a ser descrito, liga-se a receptor acoplado a canal iônico, chama-se **receptor nicotínico**.

Liga-se também ao receptor acoplado a proteína G, chama-se receptor **muscarínico**.

Muscarina



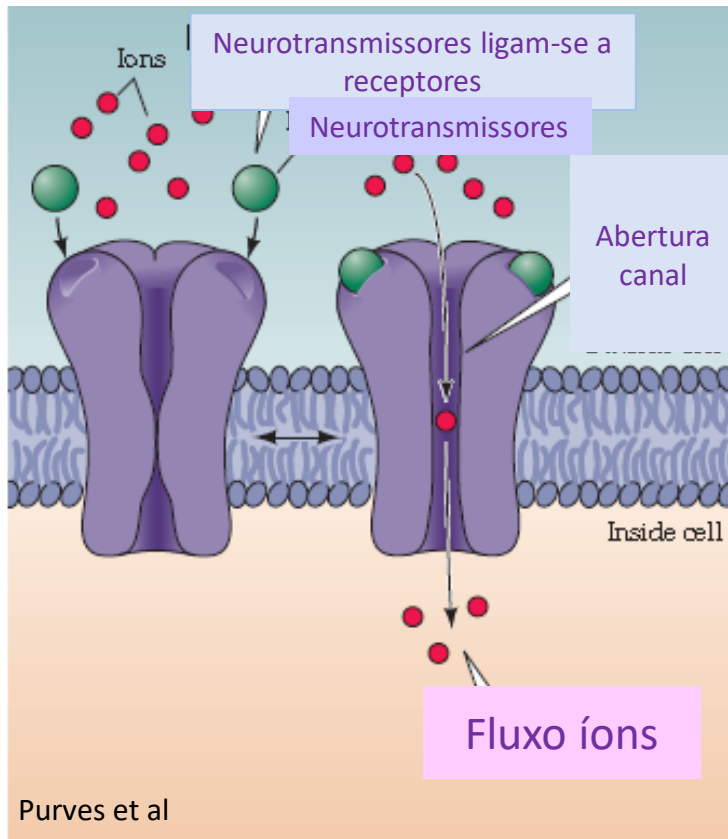
Nicotiana tabacum



TIPOS DE RECEPTORES

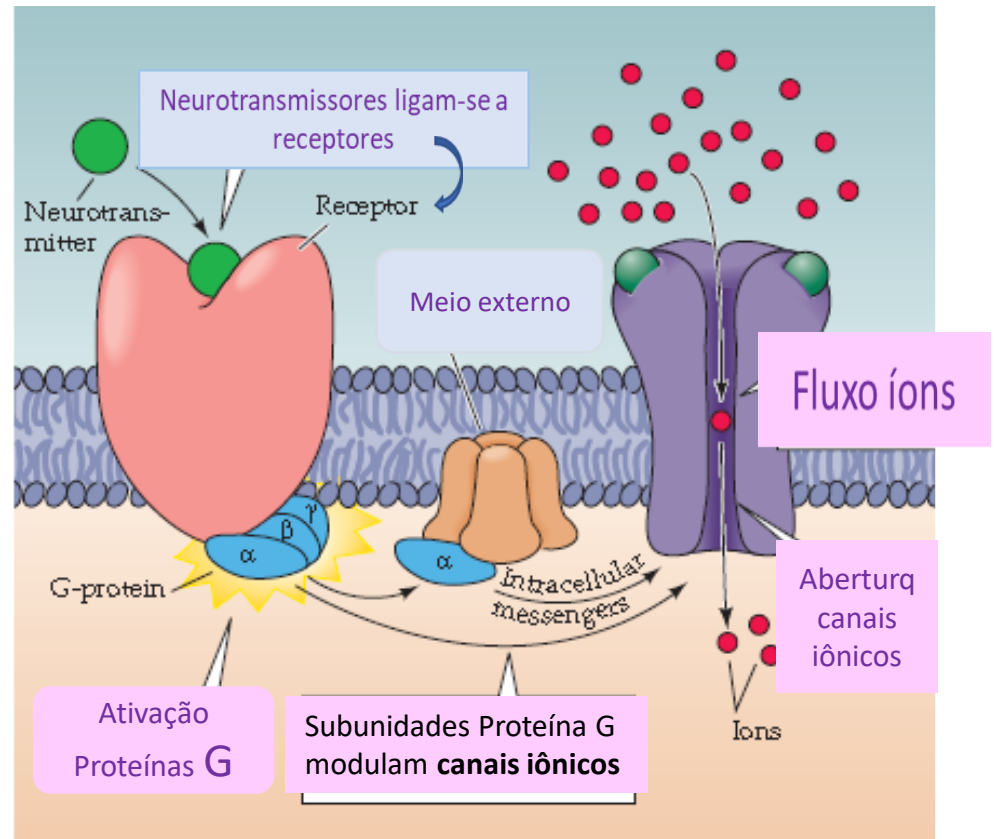
Receptores ionotrópicos

Sítio pra ligante (NT) + canal



Receptores metabotrópicos

Sítio pra ligante (NT) + proteína G



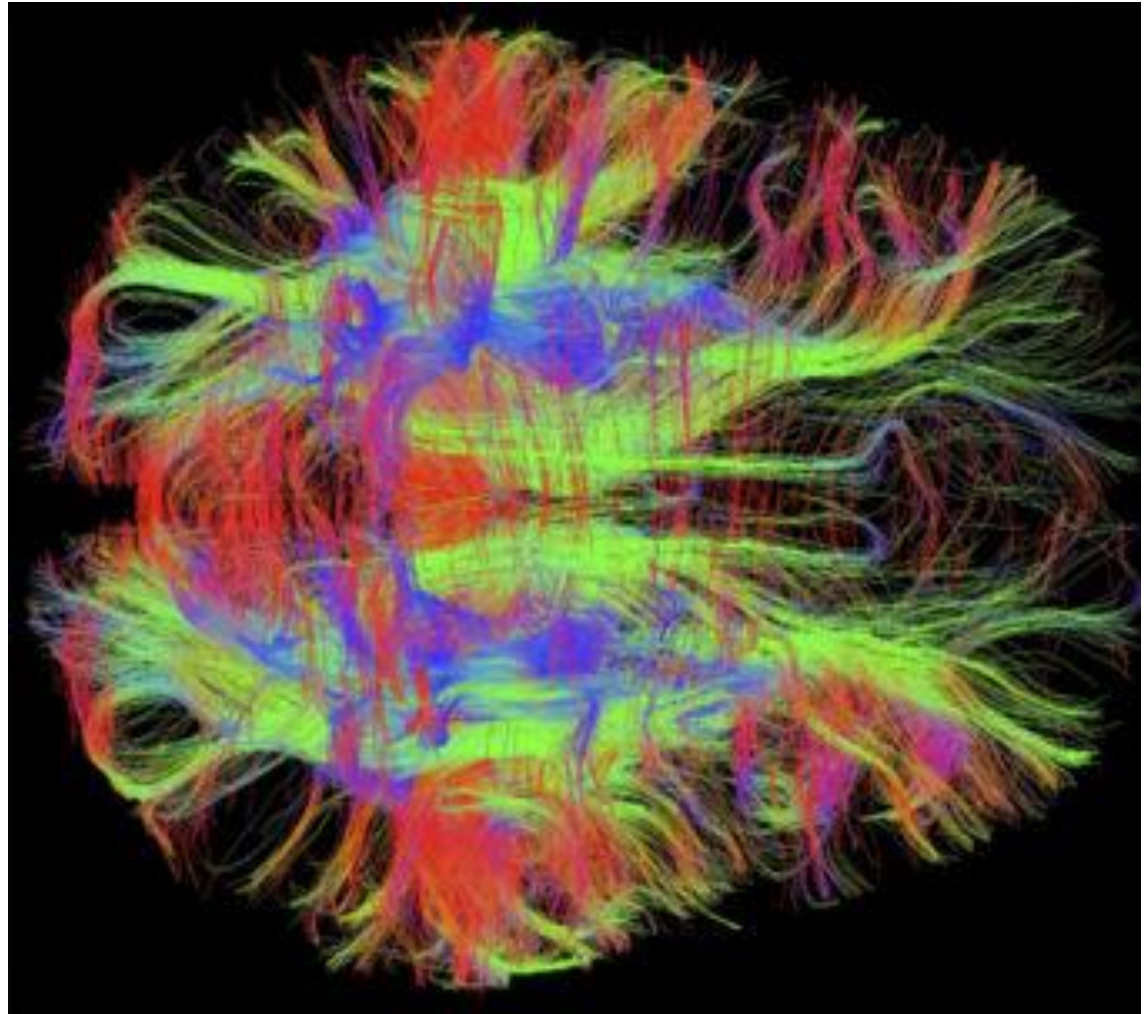
Diferenças funcionais entre receptor ionotrópico e metabotrópico

Os **receptores ionotrópicos** respondem de maneira rápida, o neurotransmissor ligante é rapidamente retirado do sítio de ligação (por enzimas, processos de recaptação, difusão e captação pela glia). Os canais fecham-se rapidamente

Os **receptores metabotrópicos** são mais lentos ao emitirem respostas, que dependem de mensageiros internos (segundo mensageiros) e podem até envolver mudança na expressão gênica. Uma vez ativados há um efeito cascata que pode também resultar em uma ampla faixa de respostas

Mapas químicos dos principais neurotransmissores

A figura ao lado mostra as imagens obtidas quando fibras nervosas (axônios) de um encéfalo cortado horizontalmente são coradas de acordo com o neurotransmissor que produzem e liberam. Cada cor representa um sistema de neurotransmissão.



O conceito de agonista e antagonista de um receptor molecular

Agonista: (A) **Substância natural** (por exemplo, um neurotransmissor) ou semelhante que interage com o receptor **ativando-o**.

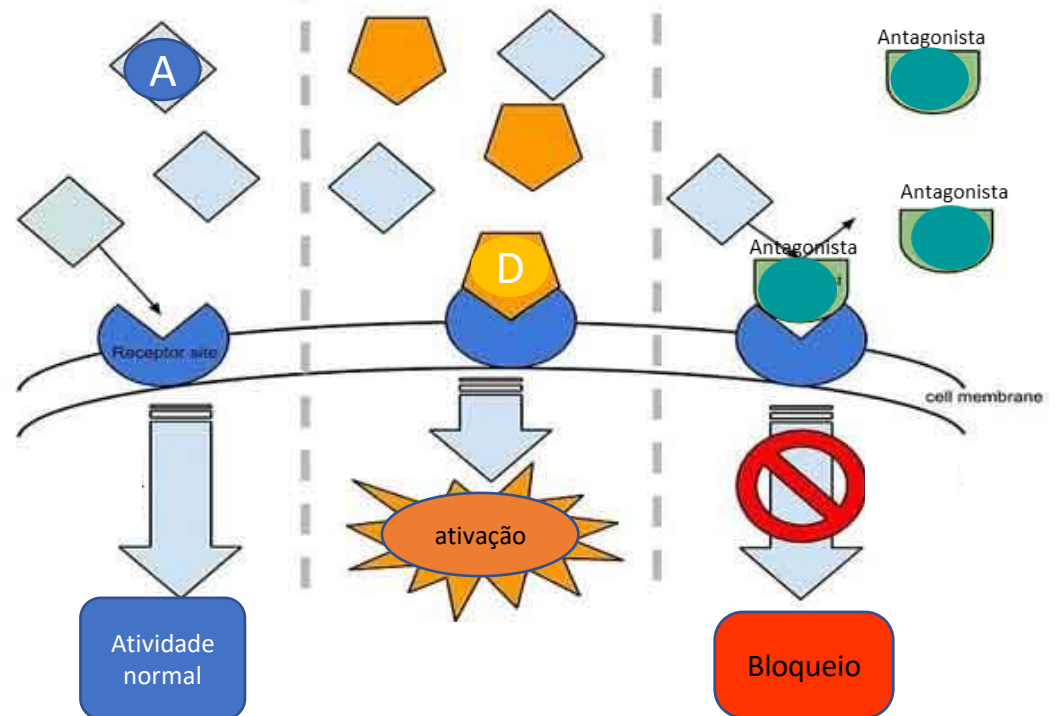
Antagonista competitivo: semelhante ao A, interage com o receptor e o bloqueia.

Antagonista do tipo não competitivo: semelhante ao A, interage com o receptor e o bloqueia.

Agonista do tipo parcial: semelhante ao A, dependendo da dose estimula ou bloqueia o receptor (por exemplo, a nicotina).




AGONISTAS E ANTAGONISTAS

Agonista natural Agonista de outra origem Antagonista competitivo



Um exemplo: a morfina é **agonista** de origem vegetal de receptores para opiáceos endógenos do tipo μ . A heroína é um agonista semissintético de receptores μ .

Sinapses químicas

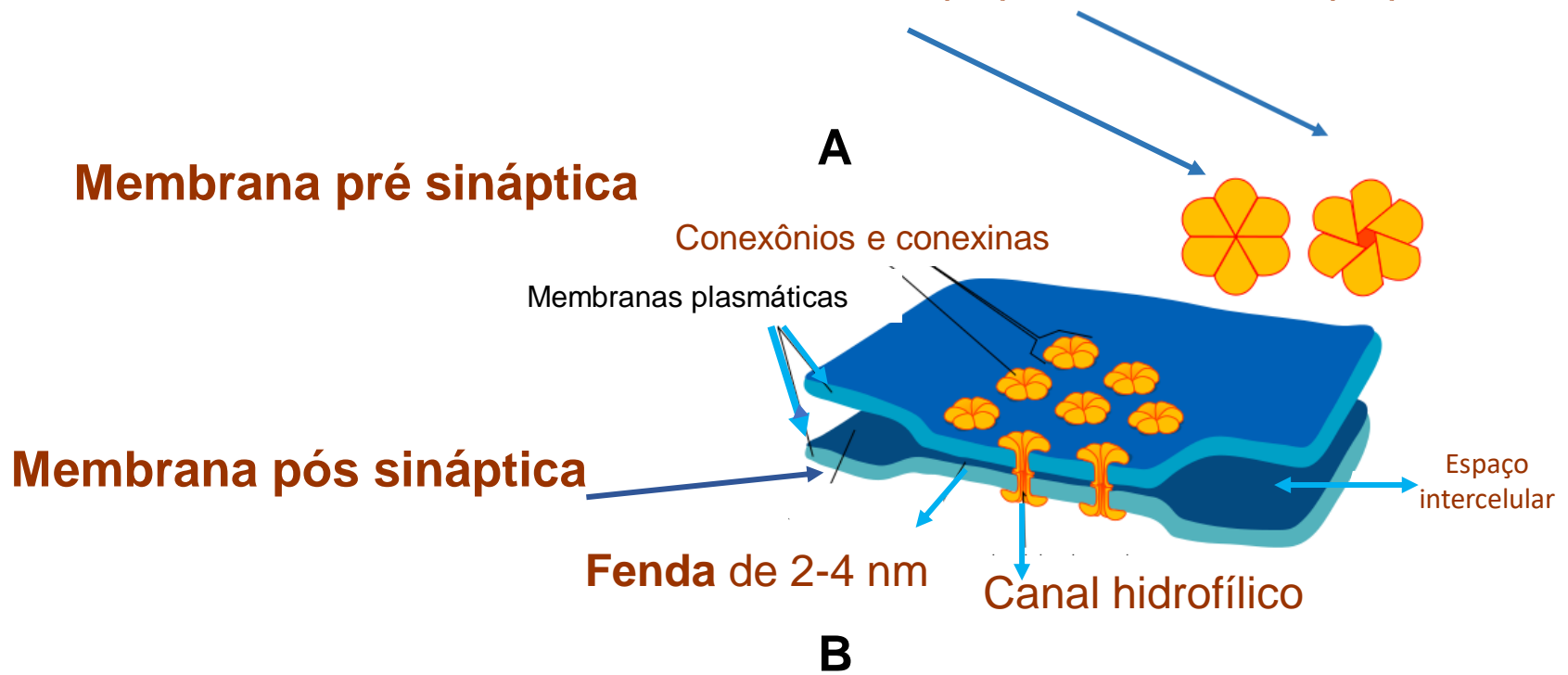
- **MAIS LENTAS**  • Ocorrem vários eventos/etapas
- **EXPRESSAM INTEGRAÇÃO, SÃO COMPLEXAS e MODULADAS**  • Asseguram **PLASTICIDADE E DIVERSIDADE**
- **UNIDIRECIONAIS**  • **A INFORMAÇÃO VAI SEMPRE DO AXÔNIO DE UM NEURÔNIO PARA UMA DADA REGIÃO DO OUTRO NEURÔNIO**

SINAPSES E ELÉTRICAS



Características estruturais das sinapses elétricas

Conexônio fechado (E) e aberto (D)



Conexônios (em Chordata): poros conectando o citoplasma dos dois neurônios: **A** (acima) e **B** (abaixo)

Características eletrofisiológicas das sinapses elétricas

A figura ao lado mostra os registros dos eventos elétricos em uma sinapse elétrica.

Observa-se em **A** o potencial gerado na região pré sináptica da sinapse elétrica.

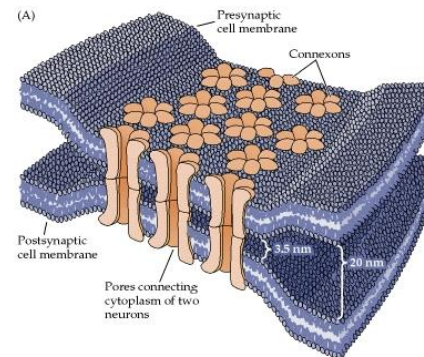
Em **B**, a região pós sináptica do outro neurônio é então despolarizada e o evento elétrico é semelhante, mas não é idêntico ao observado em **A**.

É possível observar que após um retardo de 0,1 ms, chamado de **retardo sináptico**, ocorre uma rápida transmissão do evento elétrico de A para B, ou seja, a despolarização da membrana pré sináptica do neurônio A é seguida pela despolarização similar do neurônio B. A despolarização é devida à passagem de íons Na⁺ de **A** para **B** pelos conexônios.

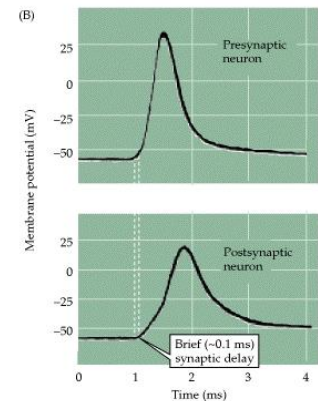
No eixo Y o valor da despolarização (potencial de membrana em mV), no eixo X o tempo (em ms).

Eventos elétricos na sinapse elétrica de lagostins

A



Neurônio pré sináptico



Neurônio pós sináptico

B

Pequeno retardo sináptico (0,1 ms)

As sinapses elétricas em invertebrados são constituídas por proteínas **análogas** às conexinas, as **inexinas** (**in** de invertebrados/ innexins). As **conexinas** são **proteínas específicas de Chordata**.

The vertebrate connexin family. Cell Mol Life Sci. 2006 M63(10):1125-40, Cruciani, Mikalsen; **LTP in an innexin-based electrical synapse** Sci. Reports 2018 8:12579 Welzel, Schuster. **Innexins: a family of invertebrate gap-junction proteins** Trends Genet. 1998 14(9): 348–349.

A estreita **relação** entre **estrutura** e **função** nas sinapses elétricas

- **RAPIDEZ**



- Passagem íons + fenda sináptica estreita

- **FIDEDIGNIDADE** e **pouca MODULAÇÃO**



- Asseguram reprodução de eventos

- **PASSAGEM BIDIRECIONAL DE ÍONS** e também de **ATP E SEGUNDOS MENSAGEIROS**



Coordenação de
sinais
Sincronização de
neurônios

Há uma estreita **relação** entre **estrutura** e **função** nas sinapses elétricas

1) São rápidas*: dependem da **difusão** de íons que entraram no citoplasma do neurônio A, quando estimulado, e que atravessam a **pequena fenda** pelos **conexônios**, de acordo com o gradiente de concentração, para o citoplasma do neurônio B; **2 e 3) são fidedignas e pouco moduladas** porque **reproduzem** o evento elétrico que acontece no neurônio adjacente (a despolarização em B é semelhante à despolarização em A); **4) podem ser bidirecionais** porque dependem dos canais hidrofílicos e de processos de difusão do lado pré ao pós sináptico que são semelhantes, o que não acontece nas sinapses químicas; **5) permitem a coordenação de sinais intracelulares pela passagem de ATP e segundos mensageiros** de um neurônio para outro; **6) podem transmitir sinais abaixo do limiar** porque permitem a difusão de íons de acordo com o gradiente de concentração; **7) têm a capacidade de sincronizar a atividade** de vários neurônios que passam a trabalhar ao mesmo tempo.

(*) Em invertebrados e em vertebrados que não controlam a temperatura interna essa propriedade das sinapses elétricas é de grande importância fisiológica, principalmente nas respostas de escape.

A sincronização de neurônios

A **sincronização** de redes de neurônios mediadas por acoplamento elétrico através de sinapses elétricas foi estudada em muitas espécies de invertebrados e vertebrados. Exemplos incluem grupos de neurônios que controlam:

- 1)) **sistemas motores organizados** em redes responsáveis pela contração dos **músculos sônicos** que são considerados os músculos de contração mais rápida entre os vertebrados. Esses músculos ligam-se de diferentes maneiras, dependendo da espécie, à bexiga natatória, e são denominados de sônicos porque ao se contraírem provocam a expansão e contração da bexiga natatória que funciona como uma caixa de ressonância, produzindo sons. Músculos sônicos são muito estudados em peixes ósseos da família Sciaenidae (Percoformes), Batrachoididae (Batrachoidiformes) e Serrasalmonidae (Characiformes), que inclui as piranhas, peixes nativos do Brasil .
- Os scianídeos são vulgarmente chamados de “pescada” ou “corvina” na língua portuguesa, mas em inglês são conhecidos como “croakers” ou “drums”, palavras que significam “tambores”. Os **músculos sônicos** fazem parte de vários processos de comunicação, em machos de algumas espécies são “**sons de acasalamento**”, em outras os sons são usados por machos e fêmeas para comunicar **perigos**, e para a **localização em espécies que vivem em águas turvas**.
- 2) **a descarga elétrica de órgãos elétricos** de peixes;
- 3) sistemas motores organizados em redes responsáveis por **movimentos sacádicos dos olhos**. Esses movimentos são rápidos e possibilitam que os olhos mudem o ponto de fixação, o que ocorre quando um animal escrutina o ambiente com o olhar, ou quando um humano move os olhos durante o ato de ler. O movimento rápido dos olhos que acontece durante a fase REM do sono também é um tipo de movimento sacádico;
- 4) o funcionamento automatizado da **respiração**. **Neurônios respiratórios** do **tronco encefálico** de mamíferos e outros vertebrado por estarem ligados por sinapses elétricas funcionam como um sincício elétrico, o qual pode gerar disparos sincronizados.

Ocorrências, aspectos comparativos e funcionais

- **Sincronização da atividade de conjuntos de neurônios** que inervam **órgão elétricos** em peixes. Eletrócitos (eletroplacas) são células musculares modificadas (*) e organizadas de maneira a gerar descargas elétricas, formando macroestruturas denominadas de órgãos elétricos (OE), com milhares dessas células, que dependendo da espécie variam na forma, sendo em geral discoides ou cilíndricas. OE podem estar envolvidos com a **eletrogênese** de descargas fracas ou fortes, em pulsos ou em ondas, e na **eletrorrecepção**. Esses efetores são usados na **predação**, especialmente quando geram choques elétricos fortes, na **navegação**, especialmente em ambientes de águas turvas ou pouco iluminadas, e na **comunicação** entre indivíduos.
- (*) A única exceção em que os eletrócitos são de origem neural ocorre em peixes elétricos da América do Sul, de descargas fracas, do gênero *Apteronotus* (foto P.E. Sviland).



Órgãos elétricos em peixes

Órgãos elétricos são estruturas capazes de gerar **campos elétricos** no ambiente externo dos animais, encontradas em **seis** grupos de **peixes**. Podem gerar campos elétricos fracos usados na comunicação dentro e entre espécies.

Em outros grupos há eletrócitos organizados em mioeletroplacas que podem gerar altas descargas elétricas, capazes de paralisar e repelir predadores. Milhares de mioeletroplacas, geralmente concentradas na cauda, são ativadas simultaneamente e descarregam de maneira sincrônica. Nesse caso as **sinapses elétricas** são muito importantes.

O poraquê ou enguia elétrica é uma espécie de peixe elétrico (Actinopterygii, Gymnotidae, *Electrophorus electricus*) encontrada no Brasil. Tem a capacidade de gerar descargas de cerca de 300 a 900 volts. Um exemplar adulto possui de 2.000 a mais de 10.000 mioeletroplacas, que descarregam sincronicamente graças a presença de sinapses elétricas.



Electrophorus electricus, Aquarium tropical du Palais de la Porte Dorée.jpg

Essas descargas são produzidas por células musculares especiais, modificadas – os eletrócitos, sendo o conjunto deles denominado de mioeletroplacas. Cada célula nervosa típica gera um potencial elétrico de cerca de 0,14 volt. Essas células estão concentradas na cauda, que ocupa quatro quintos do comprimento total do peixe.

, conforme o seu tamanho. Dispõem-se em série, como pilhas de uma lanterna e ativam-se simultaneamente quando o animal encontra-se em excitação, como na hora da captura de uma presa ou para defender-se, fazendo com que seus três órgãos elétricos – o de Hunter e o órgão principal – descarreguem.

Importância das sinapses elétricas

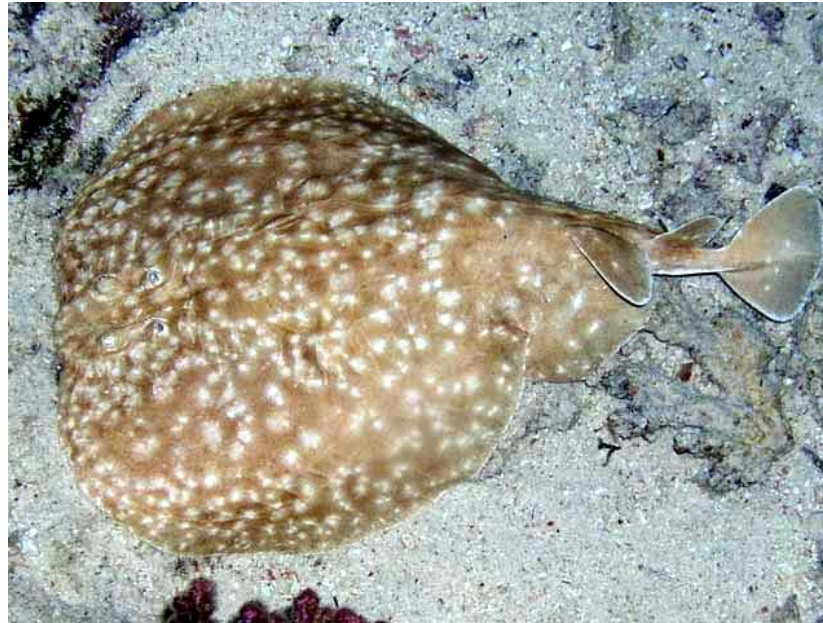
Além da predação com choques de altas voltagens os poraquês também usam a eletricidade de baixa voltagem: para reconhecer o ambiente. Esses peixes também são capazes de usar pulsos elétricos para controlar o sistema nervoso de presas, impedindo-as de escapar ou forçando-as a se mover de maneira que possam localiza-las.



Os peixes popularmente conhecidos como **“peixes gatos elétricos”** pertencem à família Malapteruridae (Actinopterygii, Siluriformes), que se distribui na África tropical. Várias espécies dessa família produzem descargas de altas voltagens. O *M. electricus* é um peixe pequeno (50 cm) que produz descargas fortes de até 350 volts, através das eletroplacas do órgão elétrico. Esse órgão elétrico não é feito de eletroplacas individuais, e sim derivado da musculatura que reveste a cavidade corporal anterior.

Órgão elétrico em *Torpedo*, a raia elétrica

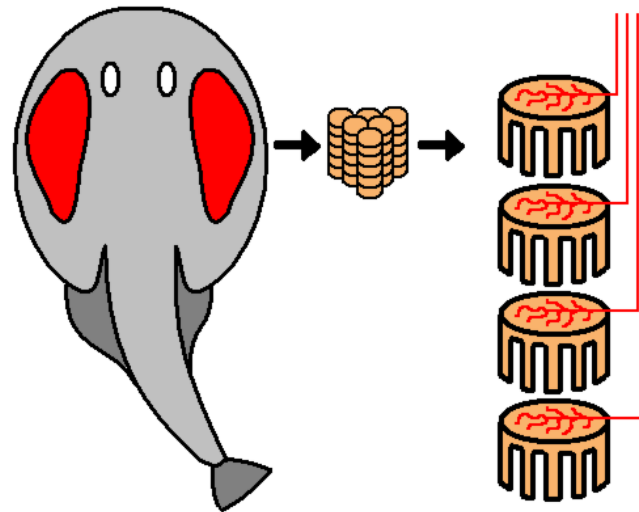
Torpedo é um gênero de raias elétricas. A tática de ataque usada por esses predadores é a seguinte: as raias envolvem a presa com as suas amplas nadadeiras peitorais antes de paralisá-la com o choque elétrico. Assim como o poraquê o *Torpedo* produz descargas fortes (50 volts).



Torpedo sinuspersici
Chondrichthyes
Torpedinidae

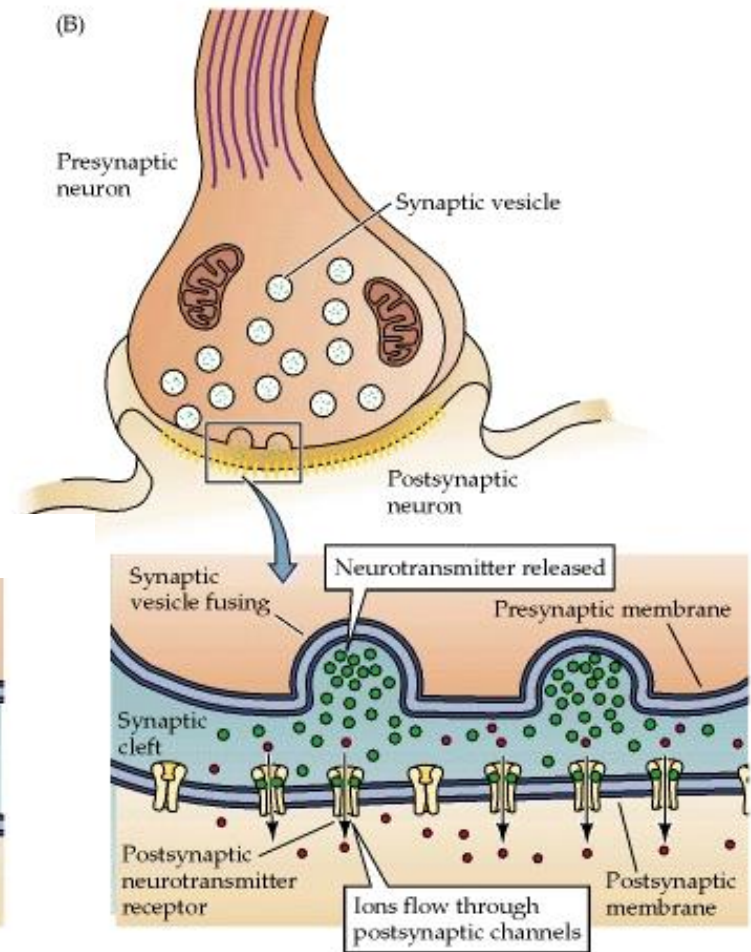
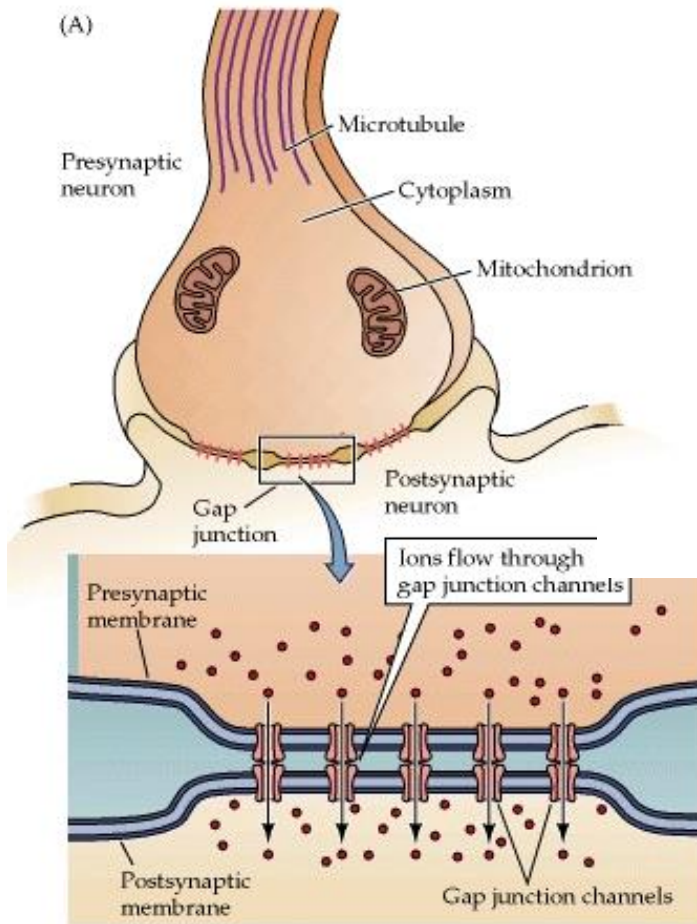
É uma espécie que vive no Oceano Índico e preda peixes ósseos.

pt.wikipedia.org › wiki outros



A figura 14 ao lado esquematiza os órgãos elétricos da raia elétrica com os eletrócitos inervados por axônios (linhas vermelhas) de neurônios conectados por **sinapses elétricas** (os pericários não são mostrados no desenho)

COMPARAÇÃO: SINAPSE ELÉTRICA (A) E QUÍMICA (B)



Sincronização
Coordenação ←

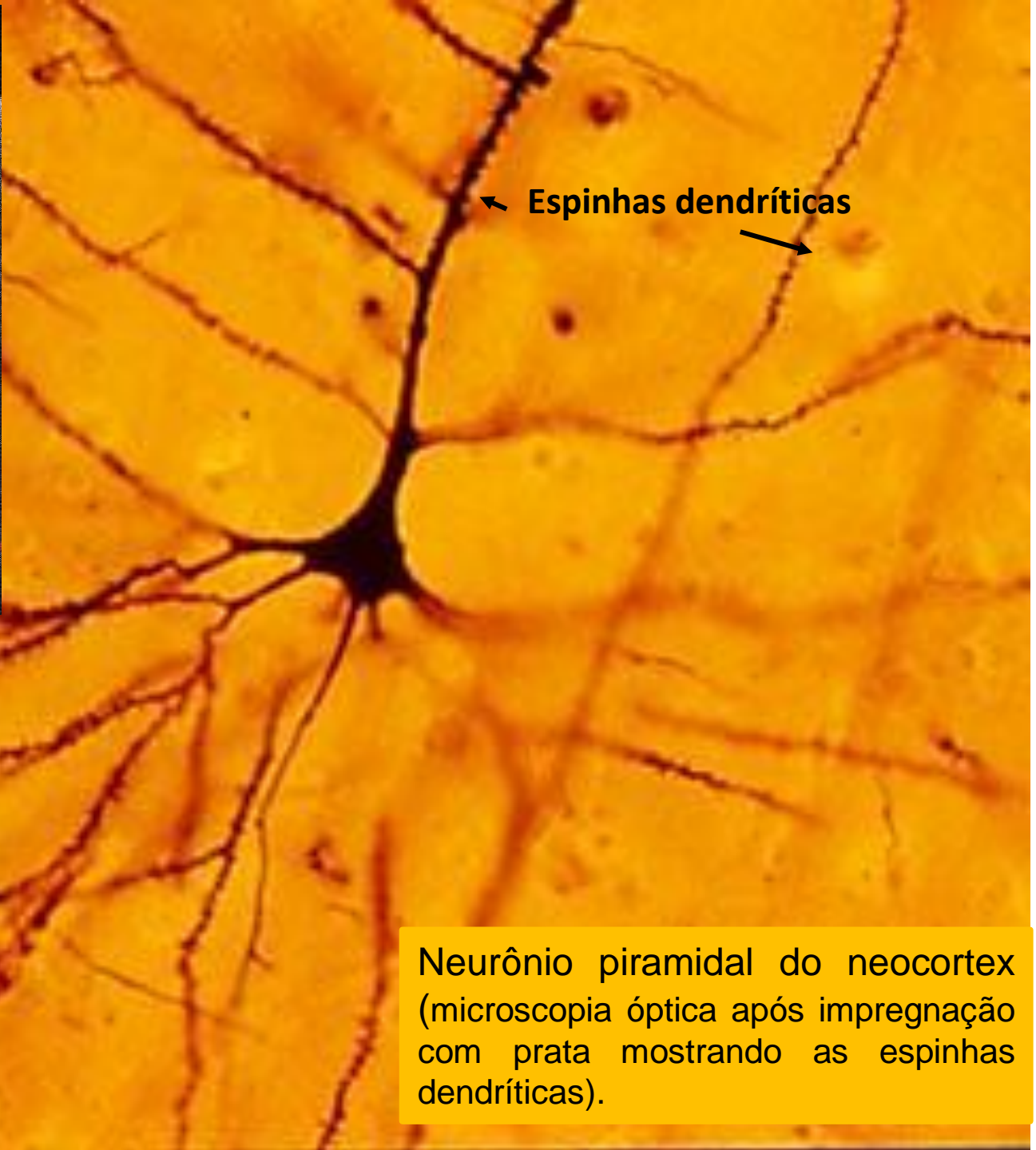
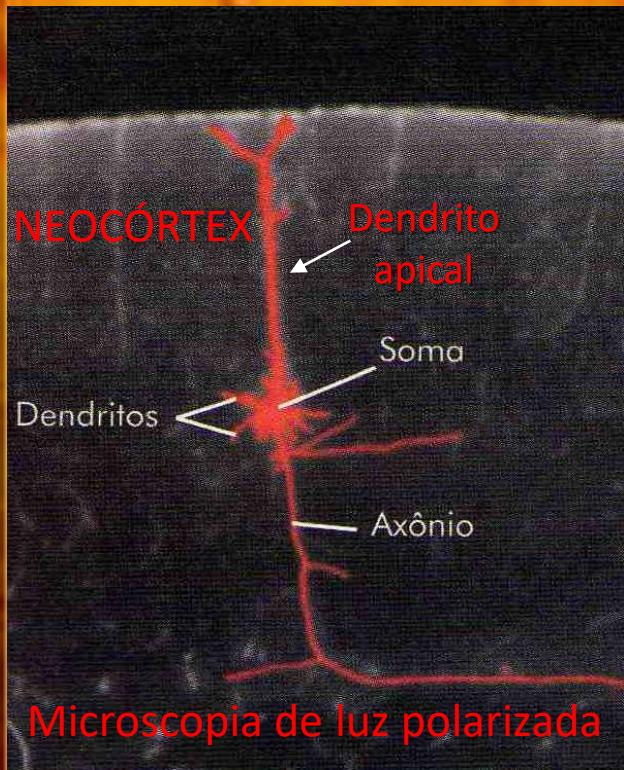
Rápida, fidedigna,
bidirecional, pequena
plasticidade

Relativamente mais lenta,
unidirecional, modulada, maior
plasticidade

Sinapses, desenvolvimento e aprendizado

- Dados experimentais indicam que no início do desenvolvimento os neurônios são transientemente conectados por “*gap junctions*”. E na sequência temporal algumas dessas sinapses elétricas são substituídas por sinapses químicas, através de processos ainda não totalmente compreendidos..
- Em muitos sistemas de redes de neurônios parece haver um número grande e difuso de conexões entre os neurônios. Com a elevação da atividade em dada rede há o aumento da habilidade, coordenação e precisão do comportamento expresso pela rede neuronal. Alguns desses processos começam antes do nascimento; por exemplo, em um recém nascido, os neurônios na retina estão conectados com neurônios no encéfalo* com um padrão semelhante ao do adulto, mas uma vez que os olhos se abrem o circuito passa a ser ativado com frequência e as conexões modificam-se até que o padrão do adulto é estabelecido. Durante esse processo os comportamentos do filhote que são guiados pelo circuito visual tornam-se mais precisos; se o processo é interrompido por oclusão de um ou dos dois olhos, o padrão adulto não é alcançado e os comportamentos guiados pela visão ficam comprometidos.
- * experimentos feitos com mamíferos

NEUROPLASTICIDADE

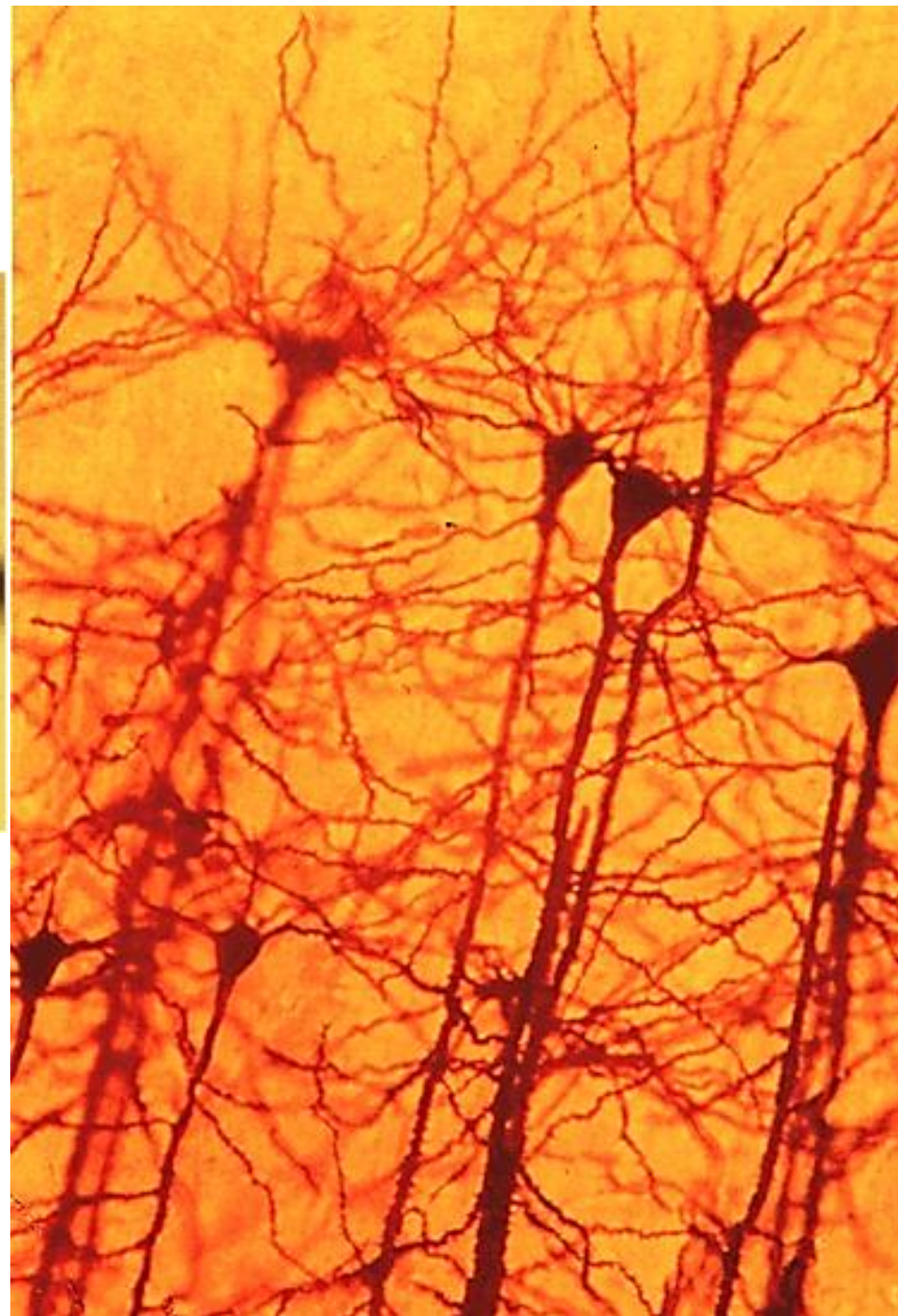


Neurônio piramidal do neocortex (microscopia óptica após impregnação com prata mostrando as espinhas dendríticas).

Neurônios neocorticais



Nas figuras observe as inúmeras
espinhas dendríticas

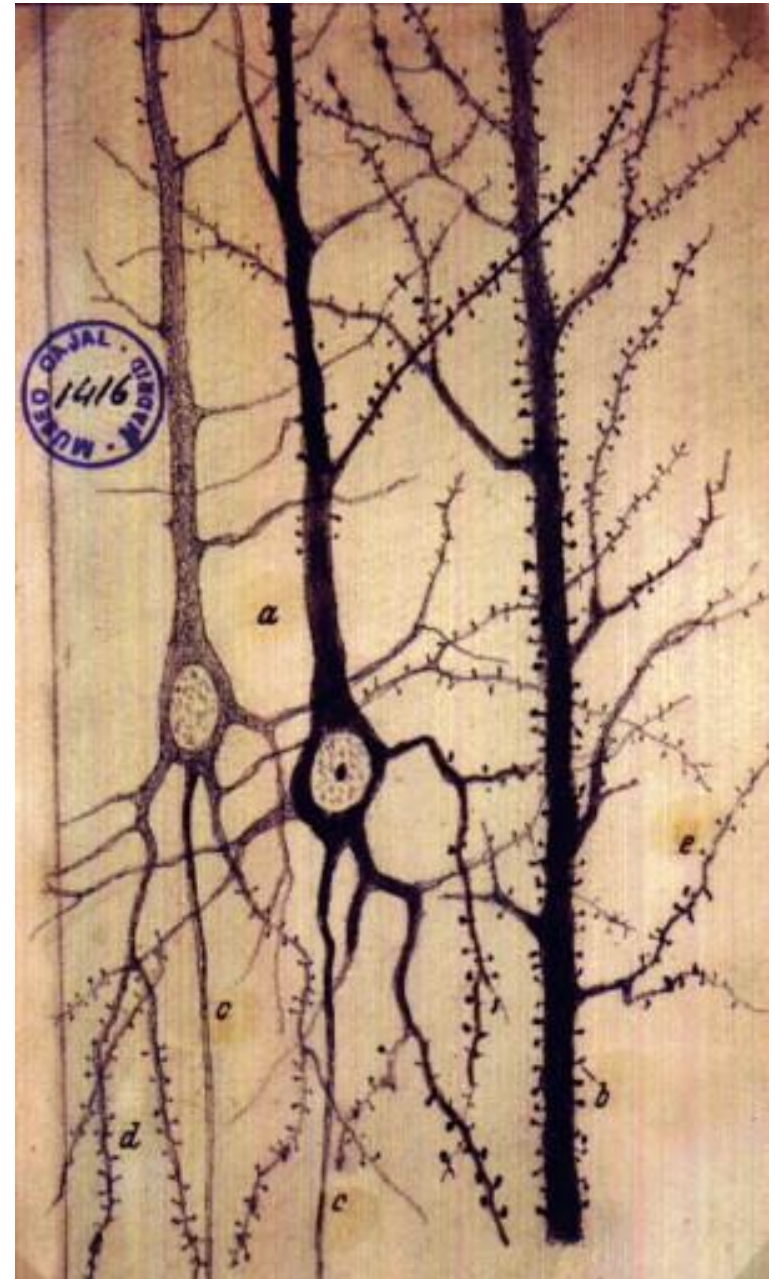


Espinhas dendríticas (ED)

Primeiramente foram consideradas artefatos da técnica de impregnação com prata. Cajal discordou e procurou métodos alternativos para evidenciar a presença de ED.

Ao lado neurônios piramidais corados com azul de metileno, evidenciando claramente as ED, em preparação de Cajal.

Ref: **Golgi and Cajal: The neuron doctrine and the 100th anniversary of the 1906 Nobel Prize** 16 (5), 2006, R147–R151 (M. Glickstein)



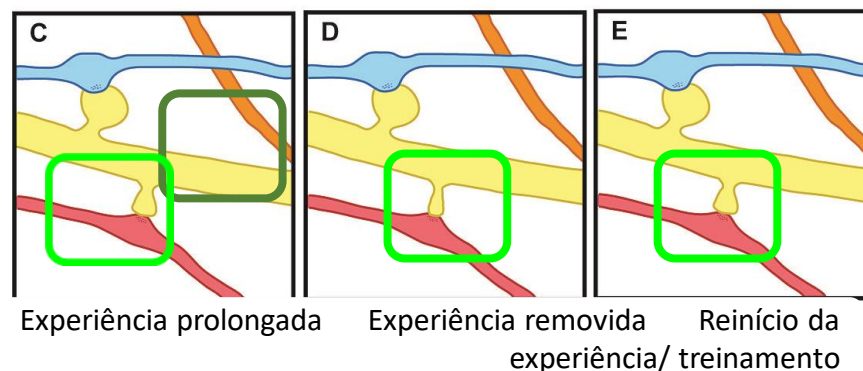
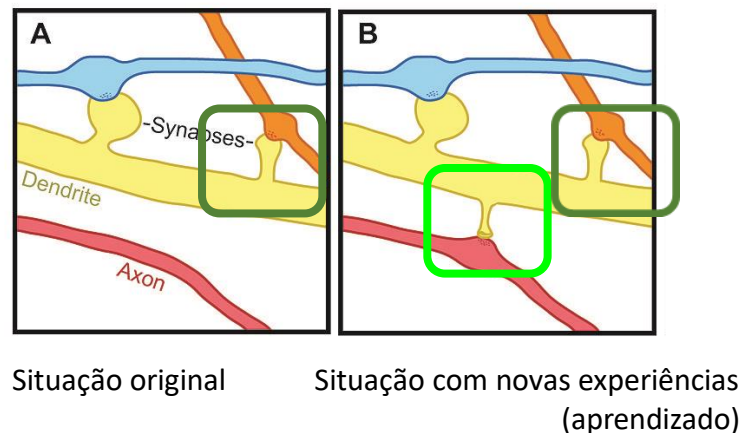
Contatos Dendrodendríticos (DD) e Espinhas Dendríticas (ED)

A figura ao lado ilustra a formação de uma nova ED e modulação pela experiência (B, D, E, box verde claro).

Em C a eliminação da ED que existia em A (box verde escuro) em resposta ao treinamento.

Ambos os elementos (DD e ED) parecem estar envolvidos na neuroplasticidade.

“Há uma perda de espículas dendríticas com a idade e com a deficiência nutricional.”



ED são pontos de contatos em **sinapses excitatórias**, importantes para a **neuroplasticidade** em processos de memória e aprendizagem.

Qual o enfoque desta definição?

- A **neuroplasticidade** pode ser definida como a habilidade do Sistema Nervoso (SN) de se modificar em resposta a alterações no ambiente, incluindo lesões. Essa propriedade do SN pode envolver **modificações nas estratégias cognitivas** que suportam novos comportamentos (Bury and Jones, 2002), o **recrutamento de outras redes de neurônios** (Johansen-Berg et al., 2002; Fridman et al., 2004; Lotze et al., 2006; Heuninckx et al., 2008), ou ainda **mudanças nas forças de conexões já existentes** ou em **regiões específicas do encéfalo** que estão encarregadas de executar uma determinada tarefa (por exemplo, movimentos, fala, visão, audição) (Cohen et al., 1997; Grefkes et al., 2008. Ao **nível celular** podem envolver **mudanças na excitabilidade da membrana, nas sinapses, assim como alterações na estrutura dendrítica e axonal**. Medidas *in vivo* e *in vitro* já foram demonstradas em animais, incluindo a espécie humana (Clarkson et al., 2010; Li et al., 2010)

Traduzido (ESOO de SHARMA, N., CLASSEN, J. e COHEN, L.G. Neural plasticity and its contribution to functional recovery. **Handb Clin Neurol**. 2013; 110: 3–12. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00001-0

Sinapses dendrodendríticas

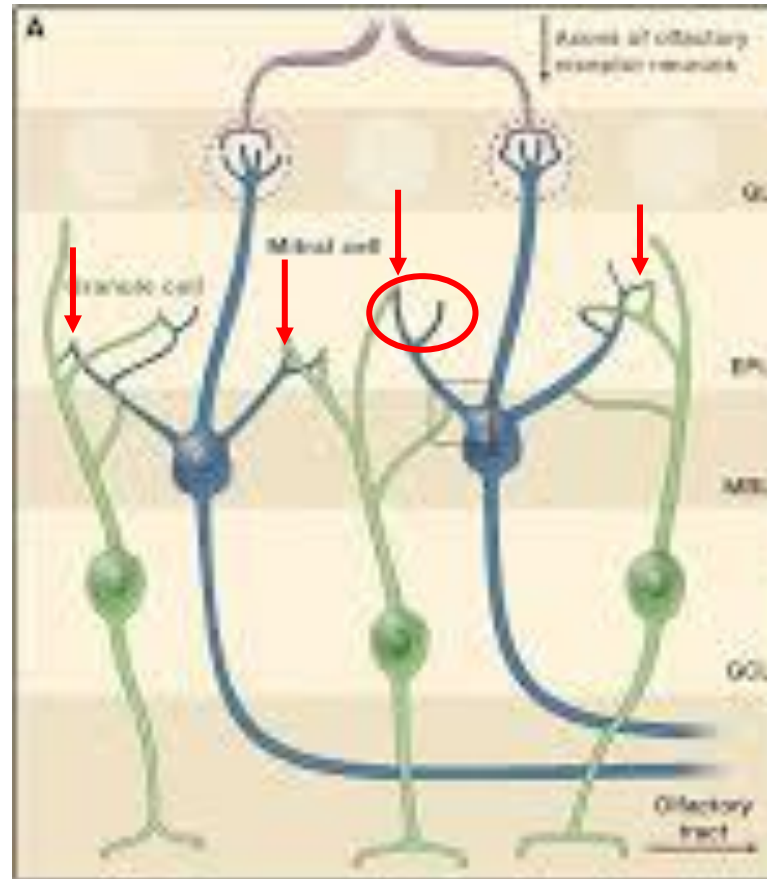
Várias das sinapses **dendrodendríticas** são **sinapses elétricas**.

Este tipo de sinapse foi descrito em 1966. As DD são sinapses raras, presentes em regiões sensoriais como na retina e em neurônios olfatórios.

A neuroplasticidade

Dados experimentais indicam que caso haja lesão de axônios, pode ocorrer a compensação na forma de sinapses dendrodendríticas (*).

(*) Hamori, J. (1990) Morphological Plasticity of Postsynaptic Neurons in Reactive Synaptogenesis. *J. Exp Biol* 153:251-60



Para saber mais: Shepherd, G.M. (2009) Dendrodendritic synapses: past, present and future. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1170: 215–223.

O bulbo olfatório de mamíferos é organizado em camadas. Observe os dendritos de grandes neurônios excitatórios (células mitrais em **azuis**) que formam sinapses dendrodendríticas (flechas vermelhas) recíprocas com neurônios inibitórios (células granulares em verde)..

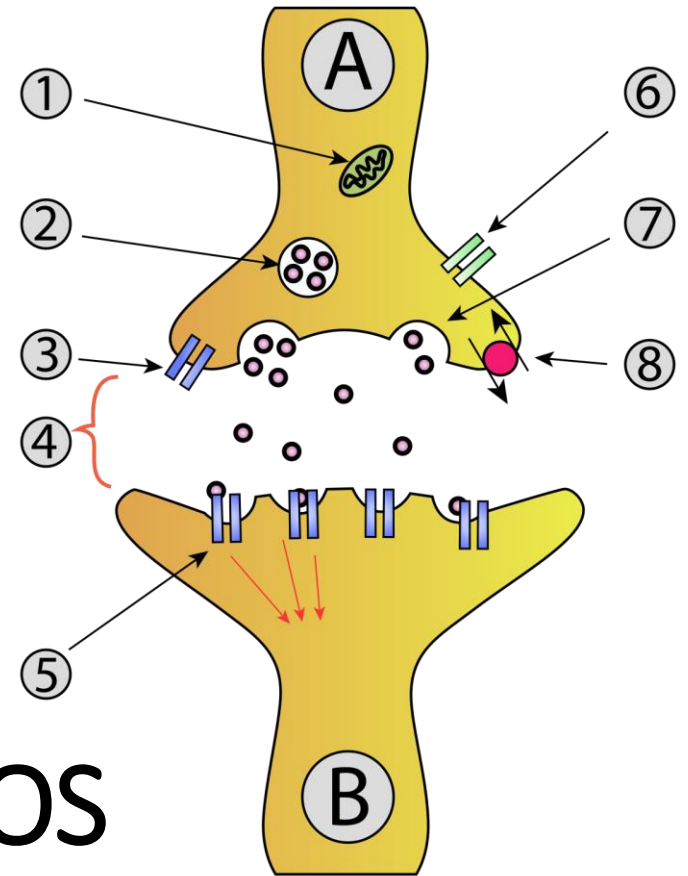
Kononenko, N. L., Haucke V. (2011) An Exciting Calcium Sensor for Smell.

Sinapses e a Comunicação em metazoa

Evolução, eba!

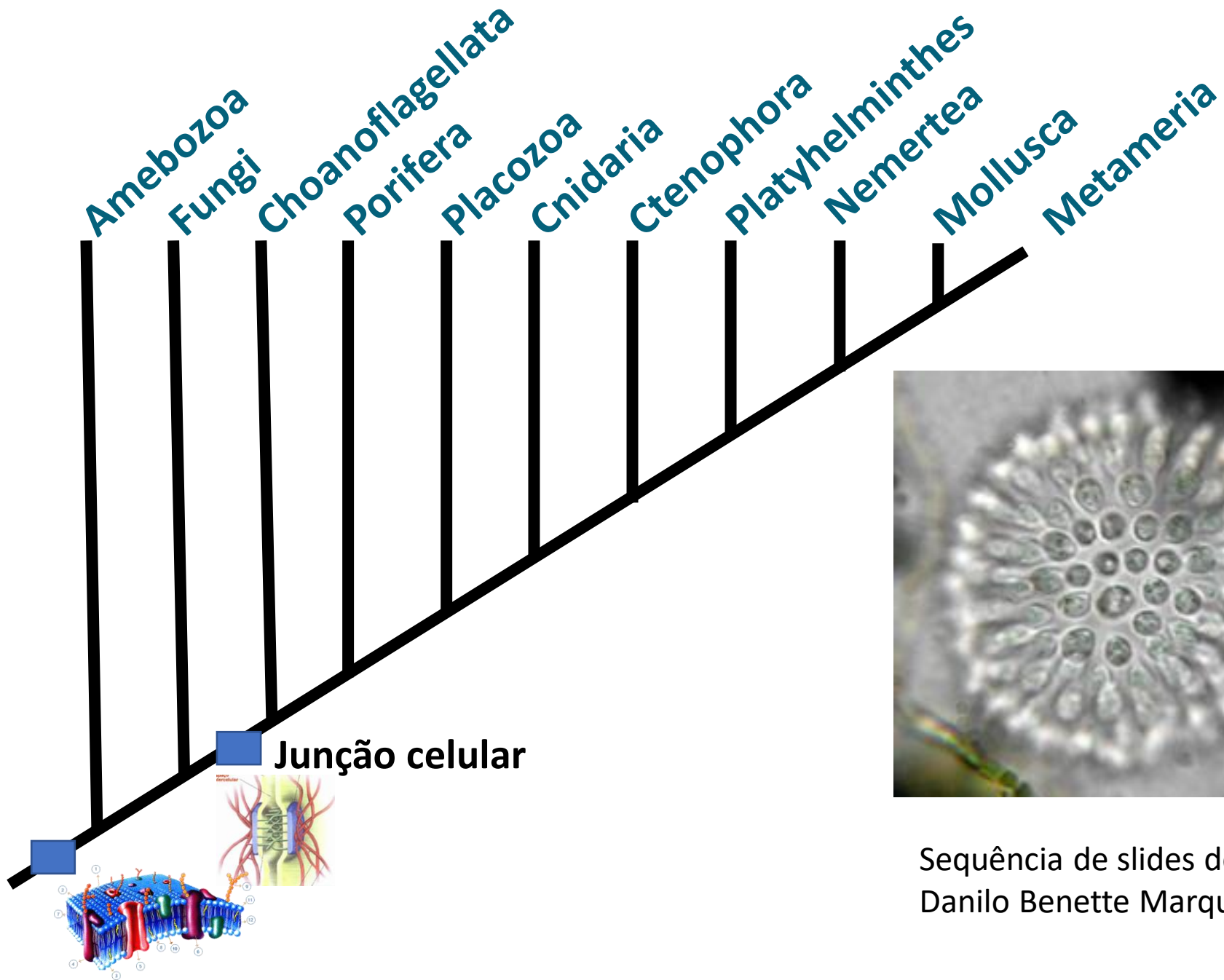


Há aproximadamente 800 milhões de anos surgiram os organismos multicelulares, e com eles mecanismos de **propagação de sinais** de comunicação e **sincronização da atividade** de populações de células. Desde então a comunicação intercelular faz-se de duas maneiras: por **canais de comunicação** entre as células e pela **secreção de moléculas** que se ligam às células adjacente ou mais distantes. Nas **sinapses** vemos esses dois processos possibilitando a comunicação entre neurônios, e através desses a integração entre diferentes sistemas funcionais.



ASPECTOS EVOLUTIVOS

Como e quando tudo começou?!



Sequência de slides de Danilo Benette Marques

