

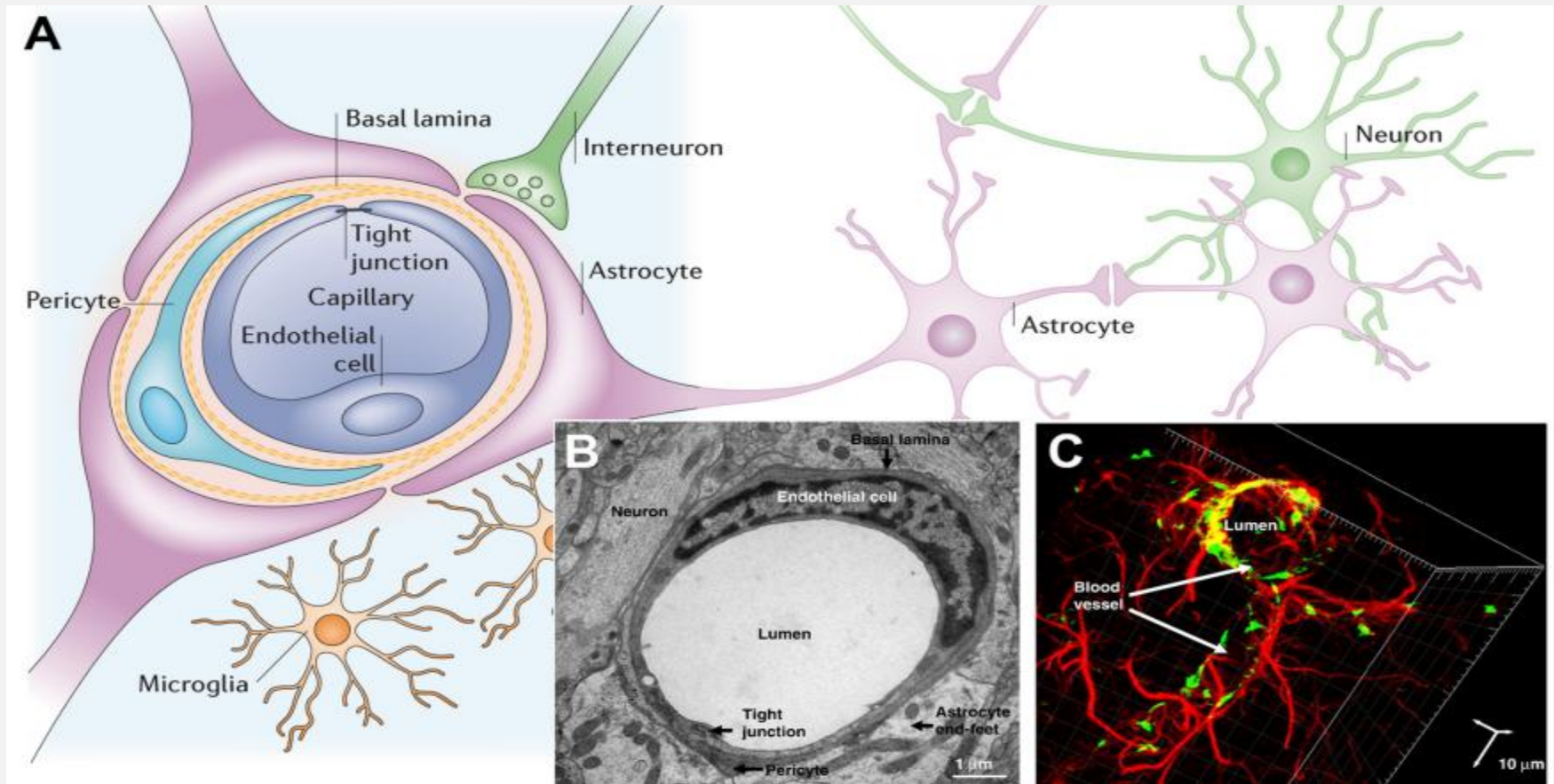
Fisiología de la sinapsis y la neurotransmisión

**Cátedra de Fisiología
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Universidad de Buenos Aires**

**Prof. Dr. Marcelo S. Vatta
2026**

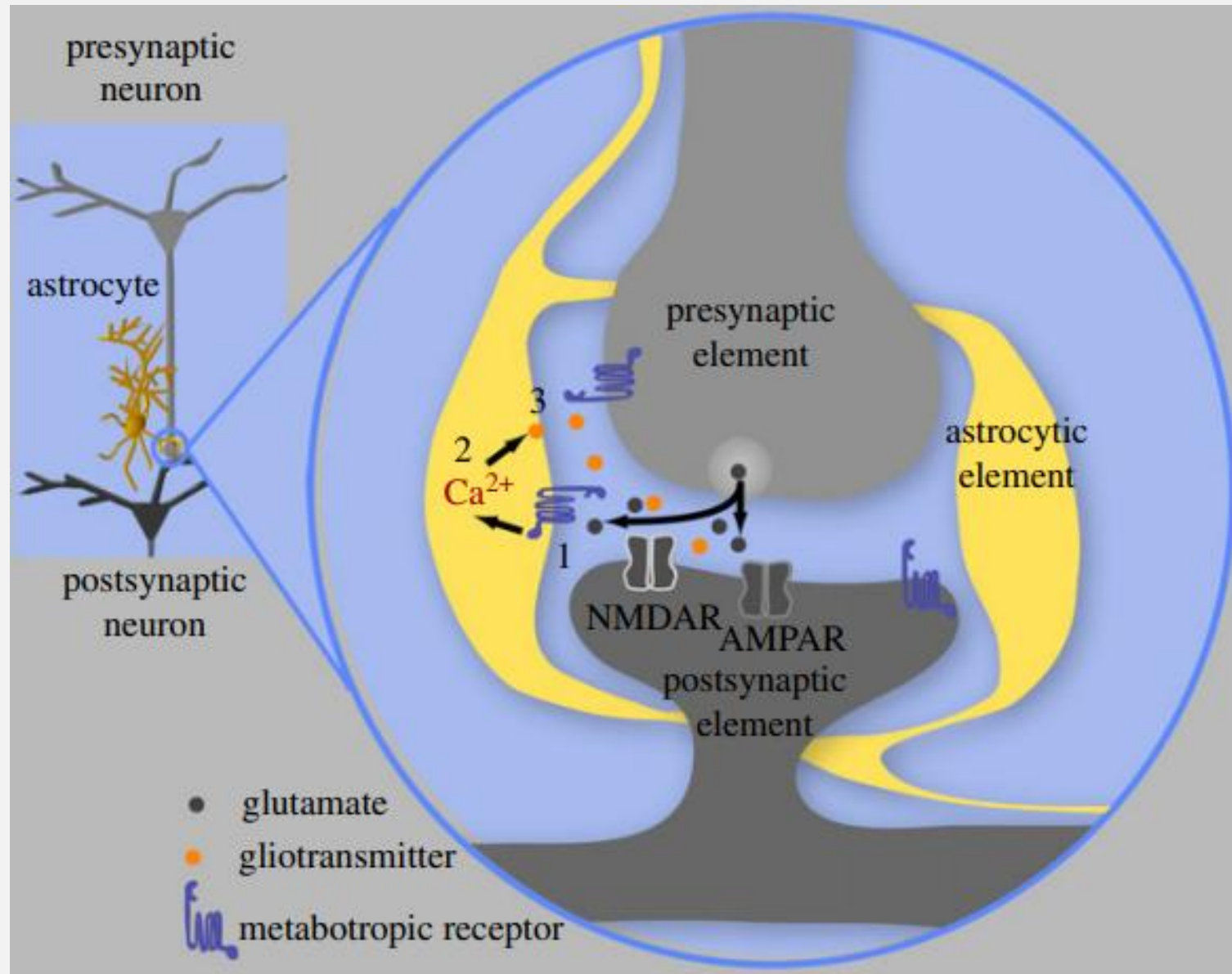
mvatta@ffyb.uba.ar

Sinapsis y neurotransmisión: Unidad neurovascular



Estructura anatómica de la NVU. A, una representación esquemática de una sección transversal capilar dentro de una sola unidad neurovascular demuestra las siguientes características importantes: 1) Las células endoteliales cerebrales especializadas recubren los vasos cerebrales. 2) Las uniones estrechas entre las células endoteliales restringen la difusión paracelular y "sellan" eficazmente los vasos. 3) Una lámina basal continua/membrana basal encierra las células endoteliales. Los pericitos están incrustados dentro de esta matriz, situados entre las células endoteliales y los pies terminales astrogliales. 4) Los astrocitos están ubicados centralmente dentro del parénquima cerebral. Estas células extienden procesos que se comunican con las neuronas y sinapsis locales y también extienden procesos similares a pies que encierran los vasos cerebrales. Por lo tanto, los astrocitos están localizados idealmente para detectar y responder tanto a la actividad neuronal como a la vascular. 5) La microglia residente utiliza largos procesos celulares para inspeccionar su microambiente y puede responder rápidamente a las agresiones en o cerca de la NVU. 6) Las interneuronas locales inervan la vasculatura cerebral y pueden inducir a los vasos a cambiar su tono en función de las señales aferentes neuronales entrantes. *McConnell et al., J. Biol. Chem., 292:762-770, 2017.*

Sinapsis tripartita



Gliotransmisores y transmisión sináptica

Gliotransmitter	Experimental preparation	Neuromodulation
Glutamate	Hippocampus	Depression of evoked EPSCs and IPSCs
		Frequency increase of miniature PSCs
		Frequency increase of miniature IPSCs
		Frequency increase of spontaneous EPSCs
		Frequency increase of spontaneous IPSCs
		Postsynaptic SIC
		Increase of neuronal excitability
ATP/Adenosine	Cortex	Heterosynaptic depression
		Postsynaptic SIC
		Postsynaptic SIC
		Postsynaptic SIC
		Postsynaptic SIC
		Postsynaptic SIC
		Postsynaptic SIC
d-Serine	Retina	Light-evoked neuronal activity
		Depression of spontaneous EPSCs
		Depression of spontaneous EPSCs
		Heterosynaptic depression of EPSCs
		Modulation of LTP
		Synaptic depression
		Insertion of AMPA receptors
TNFa	Hippocampus	Depression of light-evoked EPSCs
		Modulation of LTP
		Modulation of LTP
GABA	Hypothalamic paraventricular nucleus	Modulation of LTP
		Modulation of LTP
		Potentiate NMDA receptor transmission
Undefined (glutamate and/or nitric oxide)	Retina	Insertion of AMPA receptors
		Increase of synaptic scaling
		Postsynaptic SOC
	Olfactory bulb	Postsynaptic SOC
		Postsynaptic SOC
	Neuromuscular junction	Synaptic depression
		Synaptic depression
		Synaptic potentiation

Abbreviations: EPSCs, excitatory postsynaptic currents; IPSCs, inhibitory postsynaptic currents; LTP, long-term potentiation; PSCs, postsynaptic currents; SIC, slow inward current; SOC, slow outward current.

Células de la glía

(a) Células gliales y sus funciones

CÉLULAS GLIALES

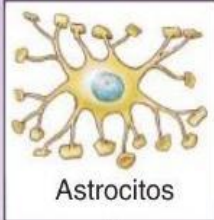
se encuentran en

Sistema nervioso central

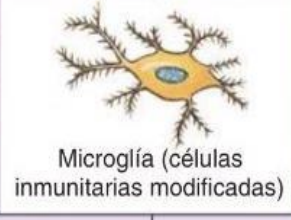
contiene



Células ependimarias



Astrocitos



Microglía (células inmunitarias modificadas)

actúan como

Fagocitos



Oligodendrocitos

forman

Vainas de mielina

crean

Barreras entre compartimentos

Fuente de células madre neurales

toman

K⁺, agua, neurotransmisores

secretan

Factores neurotrópicos

ayudan a formar

Barrera hemato-encefálica

brindan

Sustratos para la producción de ATP

Sistema nervioso periférico

contiene

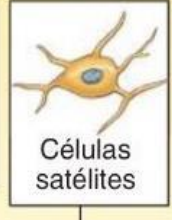


Células de Schwann

forman

secretan

Factores neurotrópicos



Células satélites

Sostienen a los cuerpos celulares

Función sináptica



Hill et al., Fisiología Animal. Editorial Médica Panamericana. 2006.

Tipos:

- 1) **Transmisión sináptica**
- 2) **Plasticidad sináptica**

Diferencias: la **transmisión sináptica** es el proceso de comunicación entre neuronas, mientras que la **plasticidad sináptica** es la capacidad de esas conexiones para cambiar y adaptarse.

¿Cómo definimos sinapsis?

“Area o estructura de contacto funcional entre dos células especializadas para la transmisión del impulso nervioso”

ZONAS ACTIVAS: Región o punto de contacto funcional entre la membrana presináptica y postsináptica

Tipos de sinapsis

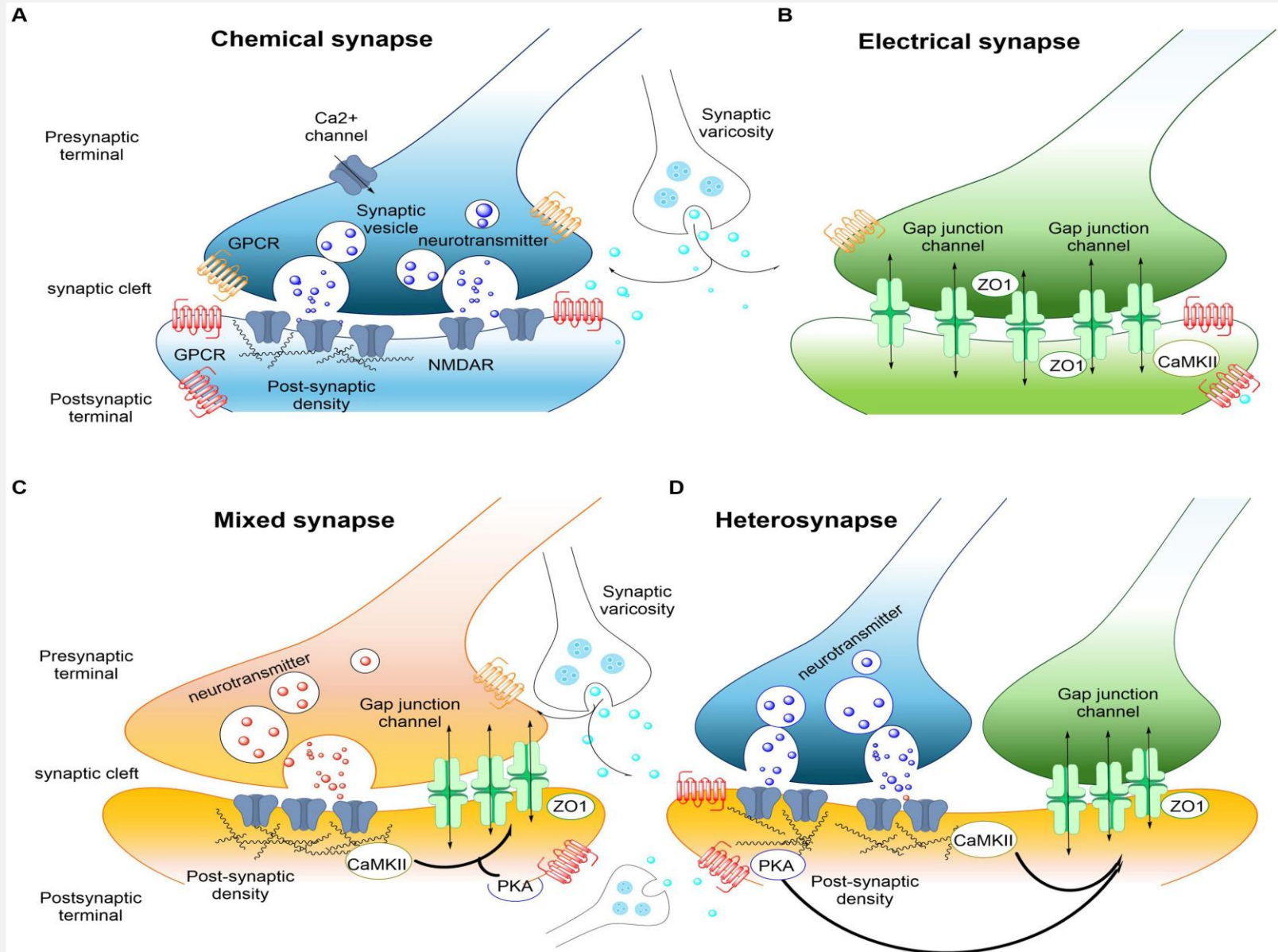
Según las partes en contacto:

- ✓ **Axo-dendríticas**
- ✓ **Axo-axónicas**
- ✓ **Axo-somáticas**
- ✓ **Dendro-dendríticas**
- ✓ **Somato-somáticas**

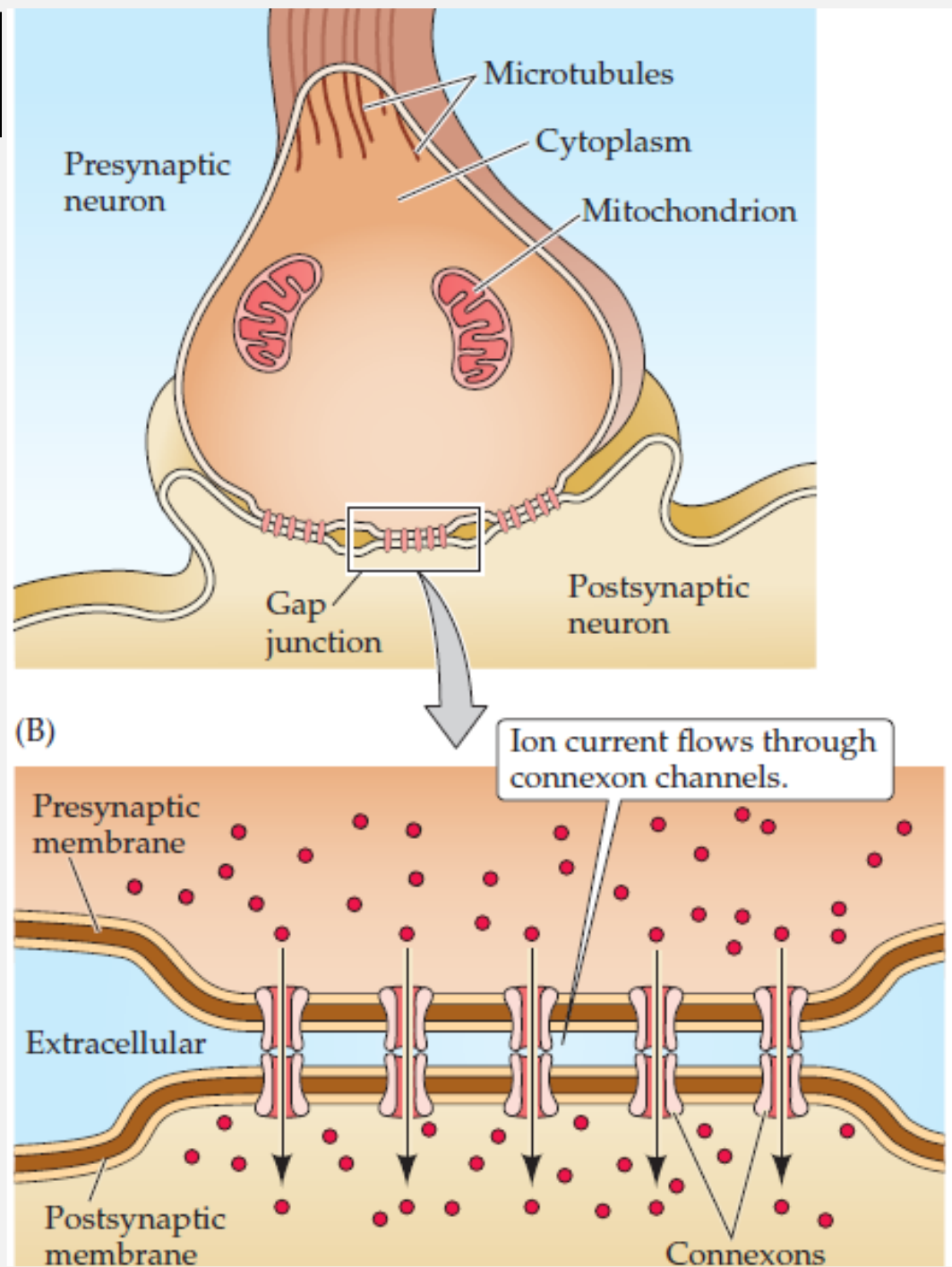
Mecanismo por el que se transmite el impulso

- ✓ **Sinapsis químicas**
- ✓ **Sinapsis eléctricas**
- ✓ **Sinapsis mixtas**
- ✓ **Hetero-sinapsis**

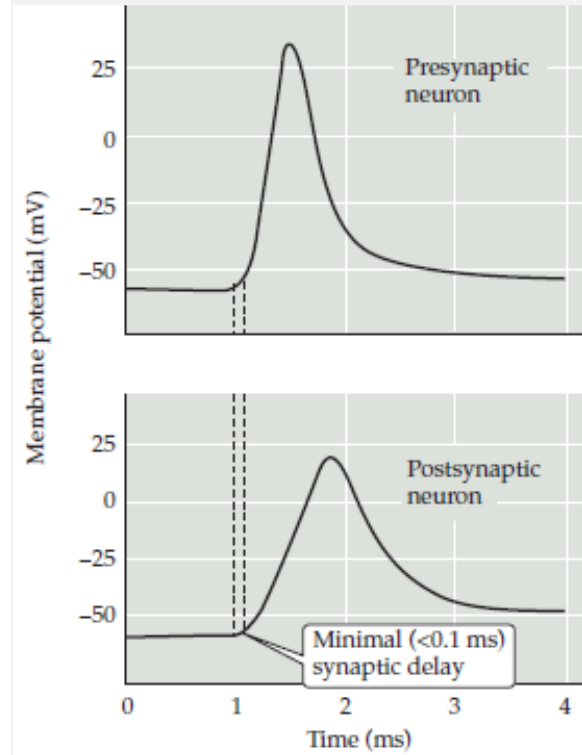
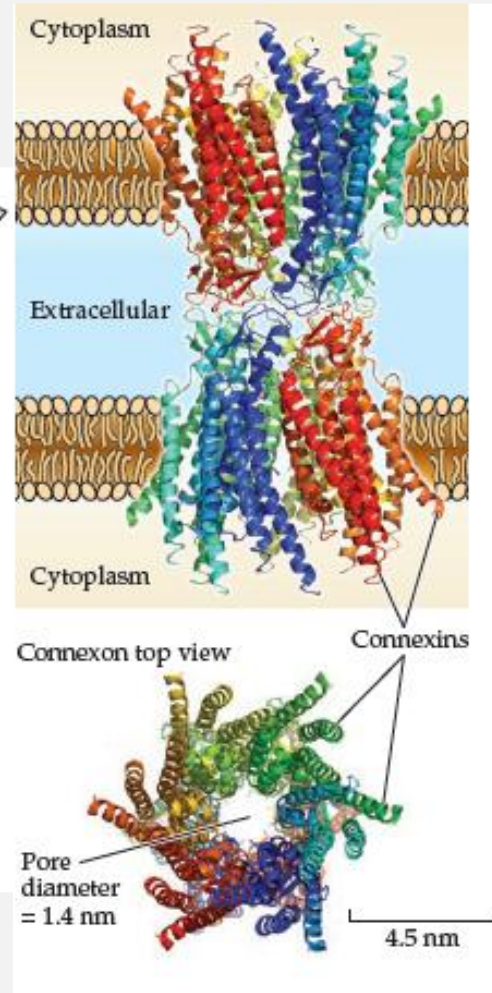
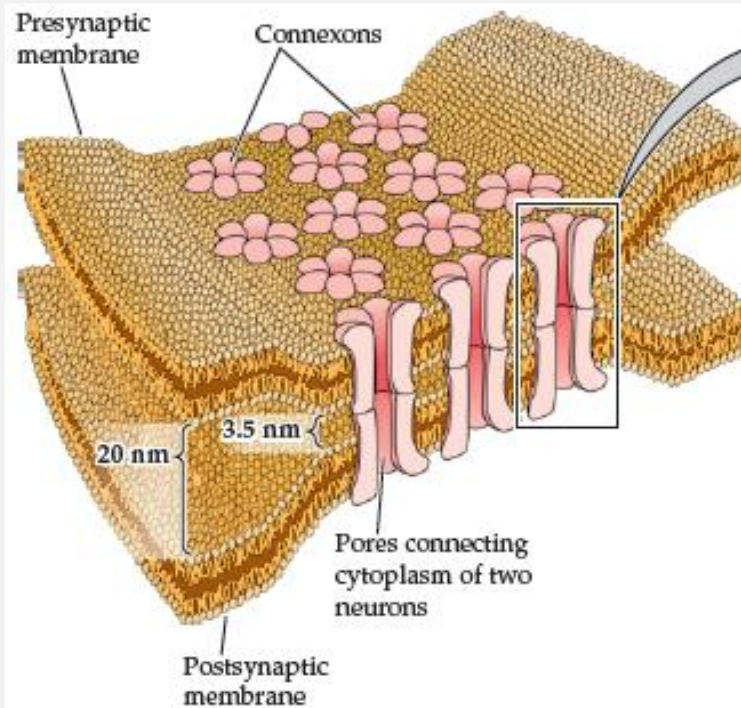
Tipos de sinapsis



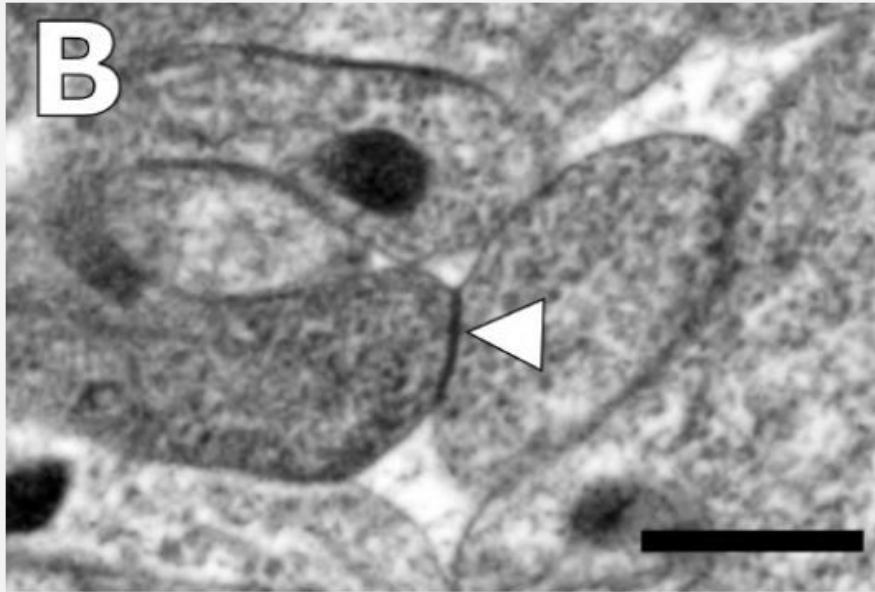
Sinapsis eléctrica



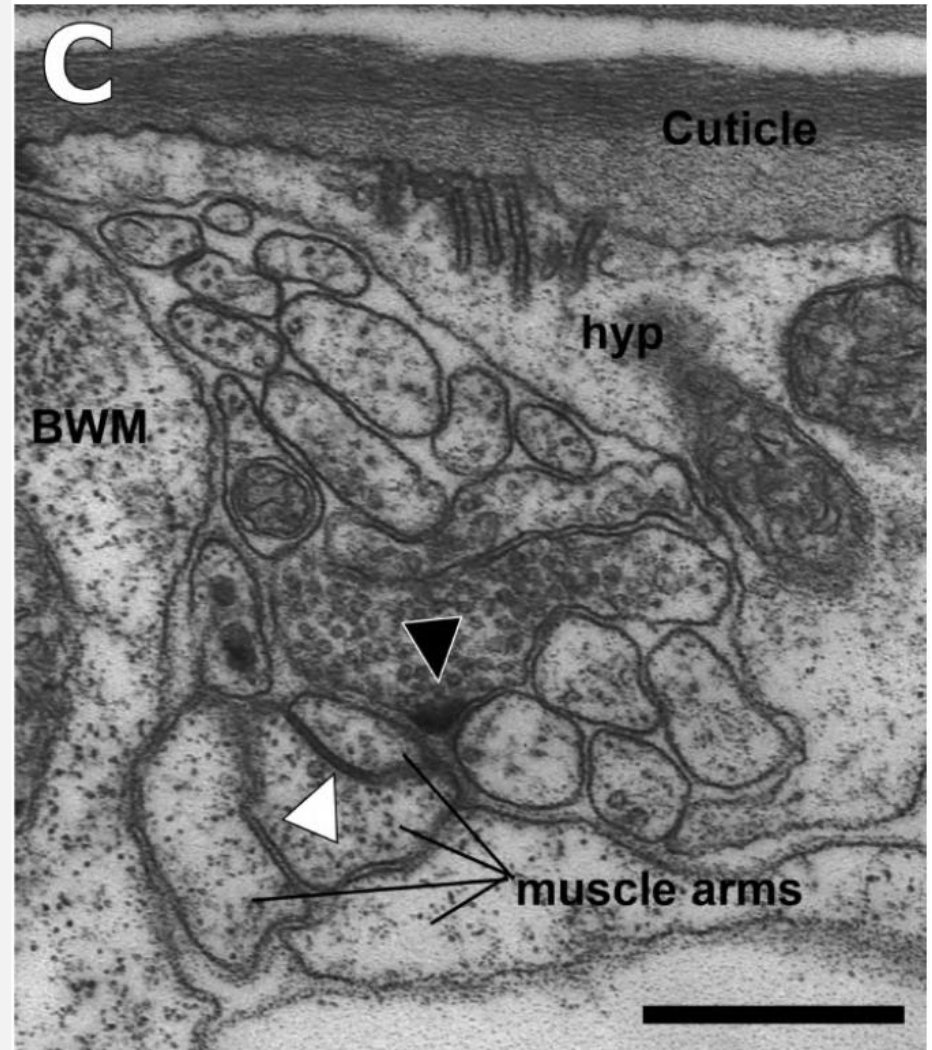
Sinapsis eléctrica



Sinapsis eléctricas



B) Micrografía electrónica de barrido de una sinapsis eléctrica (punta de flecha) en el ganglio retrovesicular de *C. elegans*.

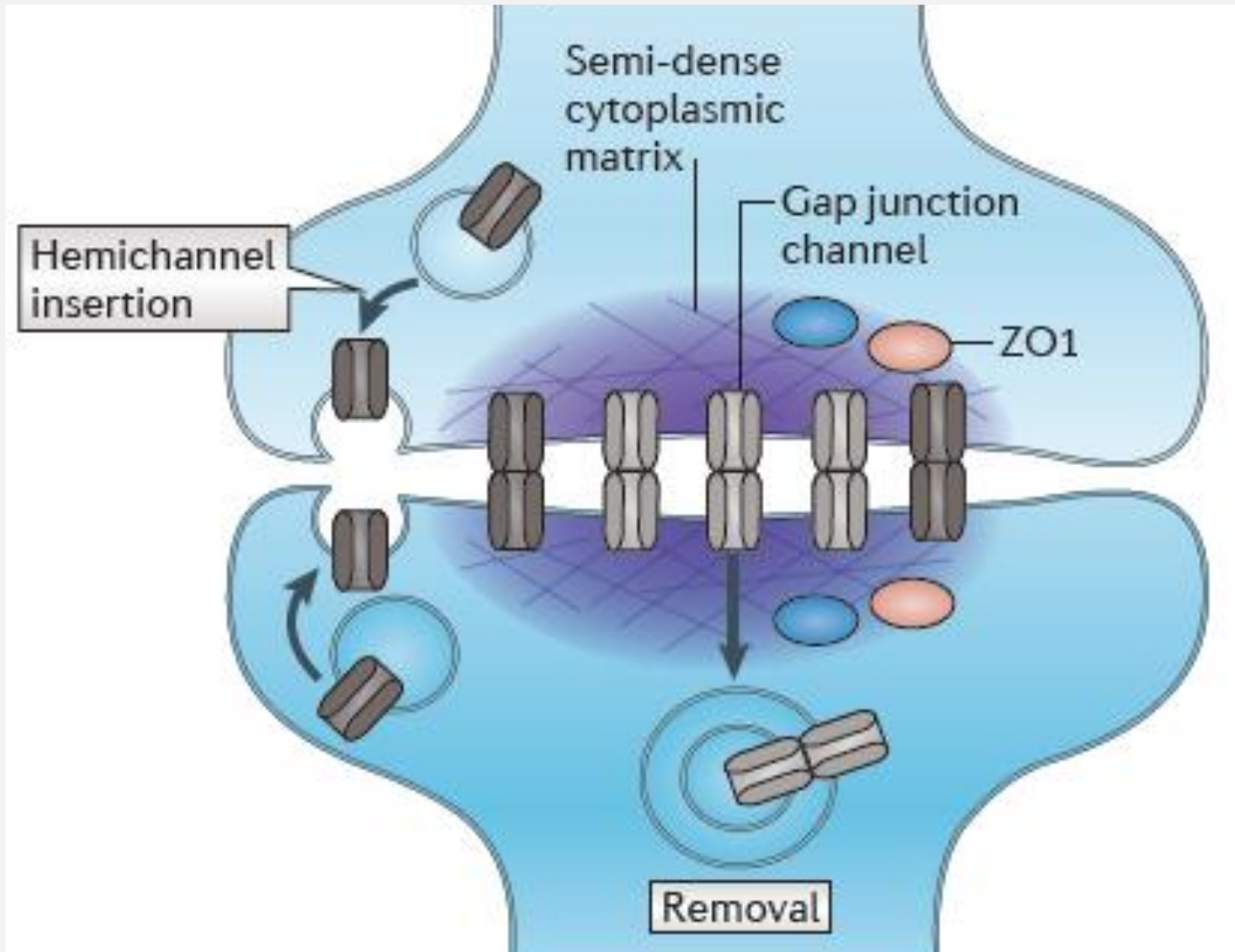


C) Micrografía electrónica de transmisión de un cordón nervioso ventral de *C. elegans*. Imagen modificada de WormAtlas. La unión en hendidura (punta de flecha blanca) es mucho más difícil de identificar que la sinapsis química, que está claramente definida por su grupo de vesículas y la proyección densa presináptica (punta de flecha negra). BWM: músculo de la pared corporal, hyp: célula hipodérmica.

Markert SM. Tesis Doctoral, Universität Würzburg-Germany, 2019

Sinapsis eléctrica

Las uniones en hendidura son estructuras altamente dinámicas y complejas



Sinapsis eléctricas

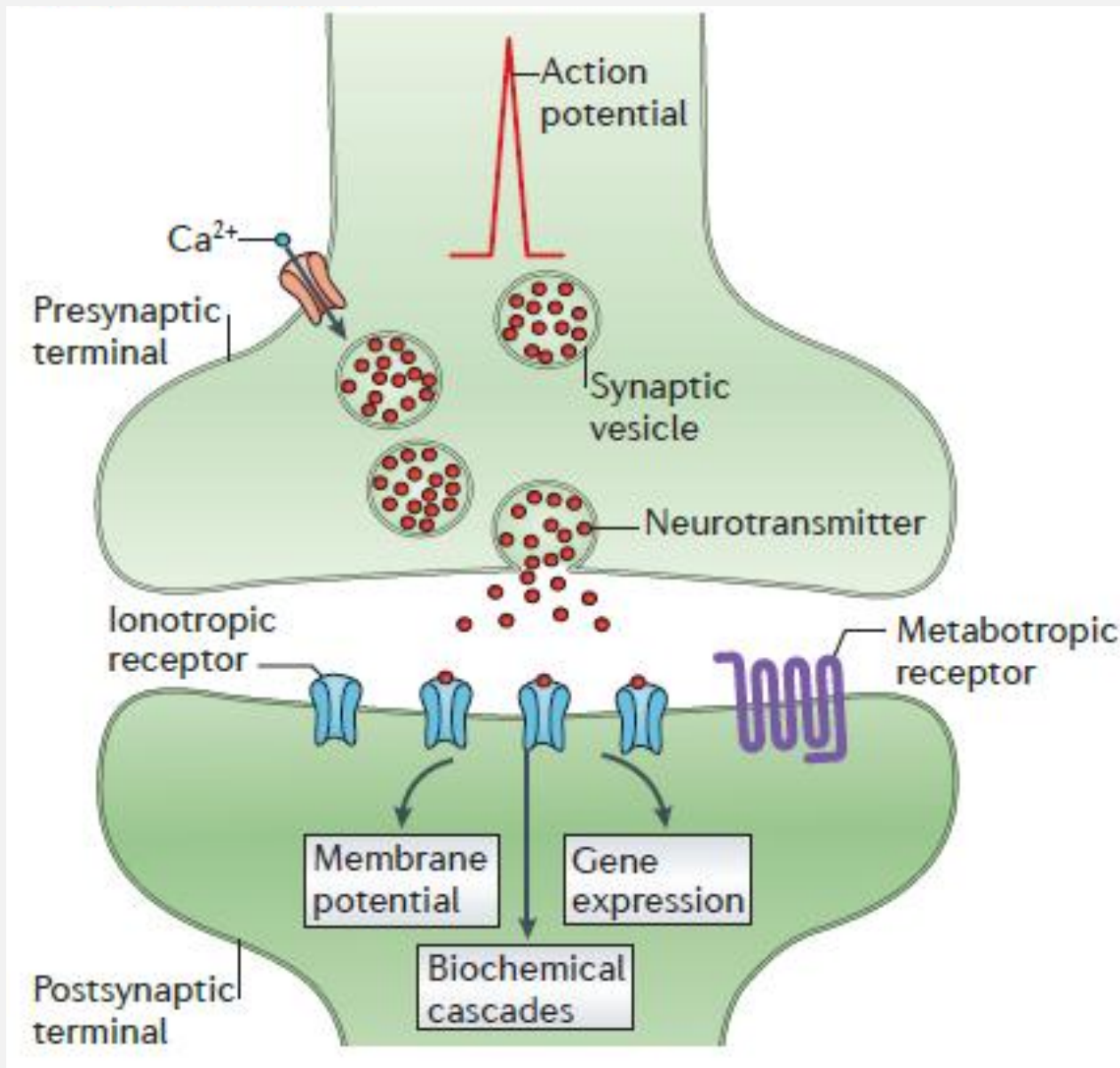
¿En que parte del SN la ***selección natural*** favoreció la evolución de las ***sinapsis eléctricas***?

Donde se necesita velocidad y sincronización

Ejemplos:

- ***Sistemas de huida*** → Cangrejo de río, peces, etc.
- ***Sistemas de defensa*** → Anguila eléctrica
- ***Tronco encefálico*** → Respiración
- ***Interneuronas corticales, tálamo, cerebelo, etc.***
- ***Neuronas hormonosecretorias hipotalámicas***

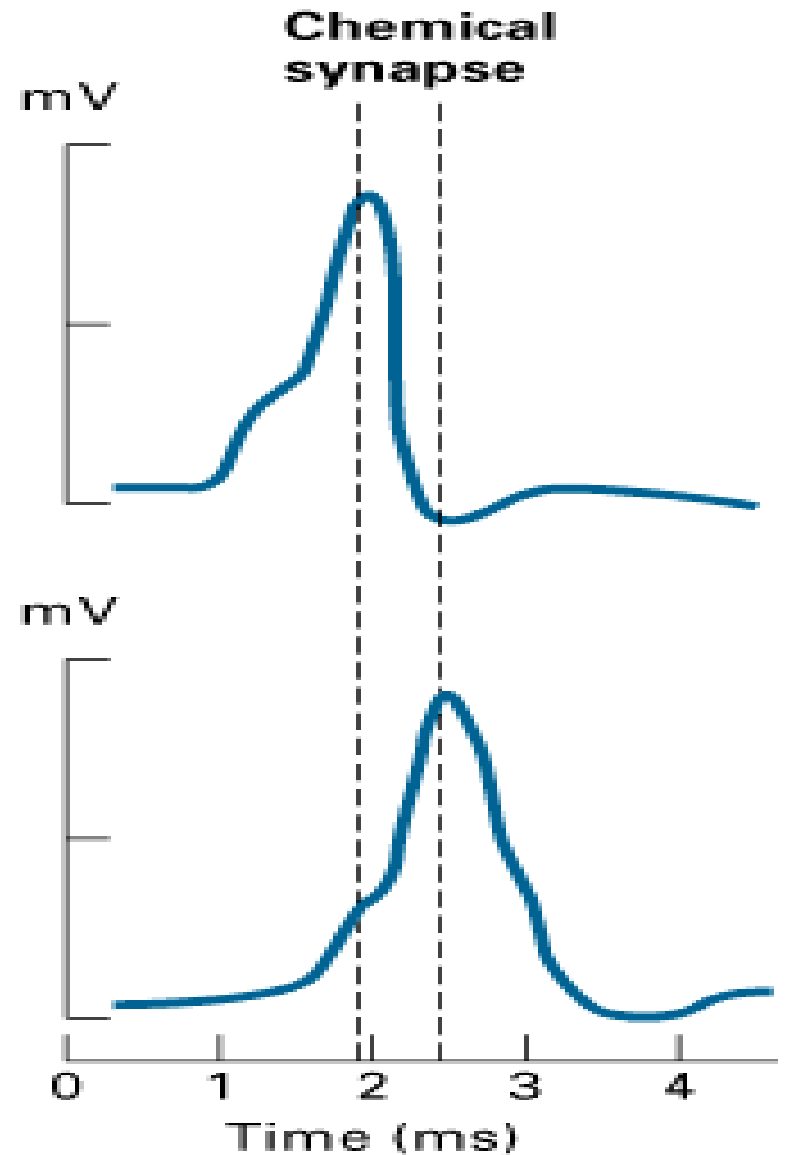
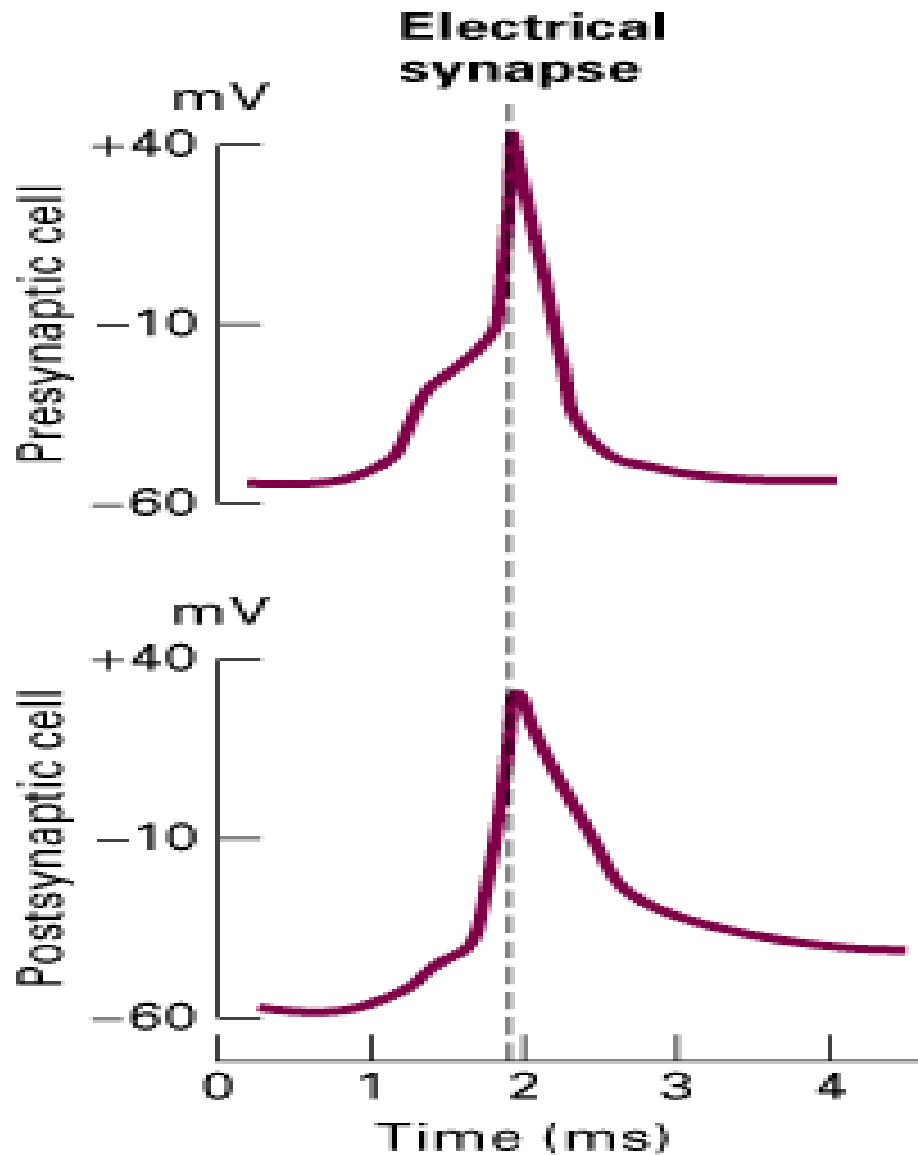
Sinapsis químicas



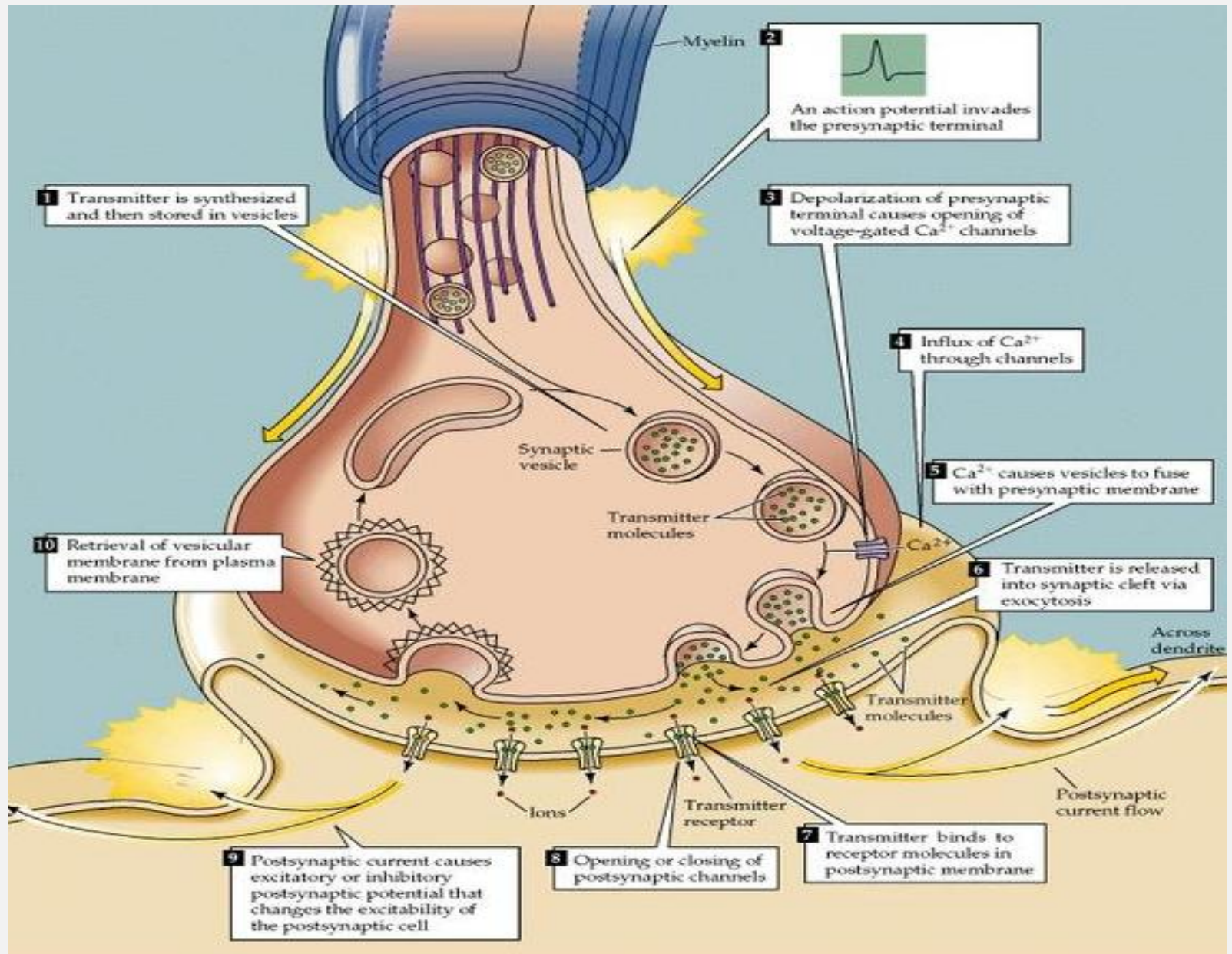
Sinápsis químicas y eléctricas: Diferencias

	<i>SINAPSIS ELECTRICAS</i>	<i>SINAPSIS QUIMICAS</i>
<i>DIRECCION</i>	Bidireccionales: pueden ser unidireccionales	Unidireccionales
<i>RETARDO</i>	< 0.1 mseg	± 0.5 mseg
<i>FATIGA</i>	Teóricamente puede haber, en la práctica no	Si
<i>NEUROTRANSMI- SION</i>	No	Si
<i>INHIBICION</i>	Rara	Común
<i>FENIMENOS POSTSINAPTICOS</i>	PA pasa directamente de una célula a otra	- PEPS / PIPS - Segundos mensajeros

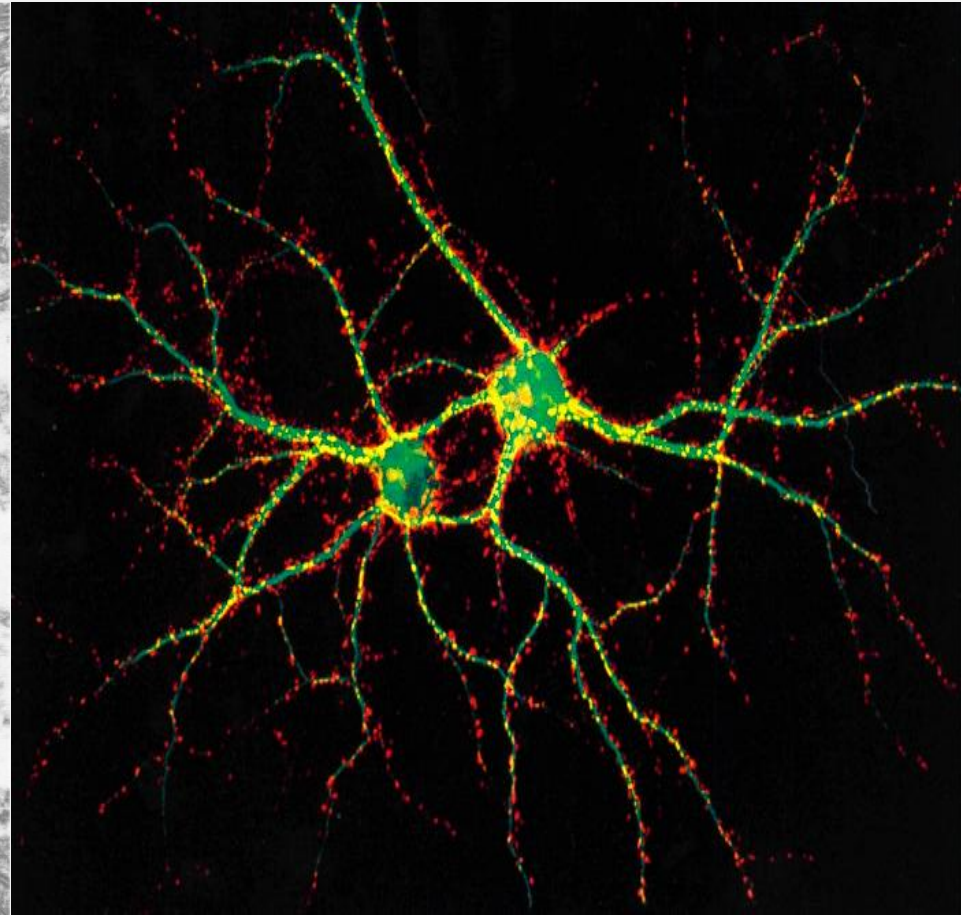
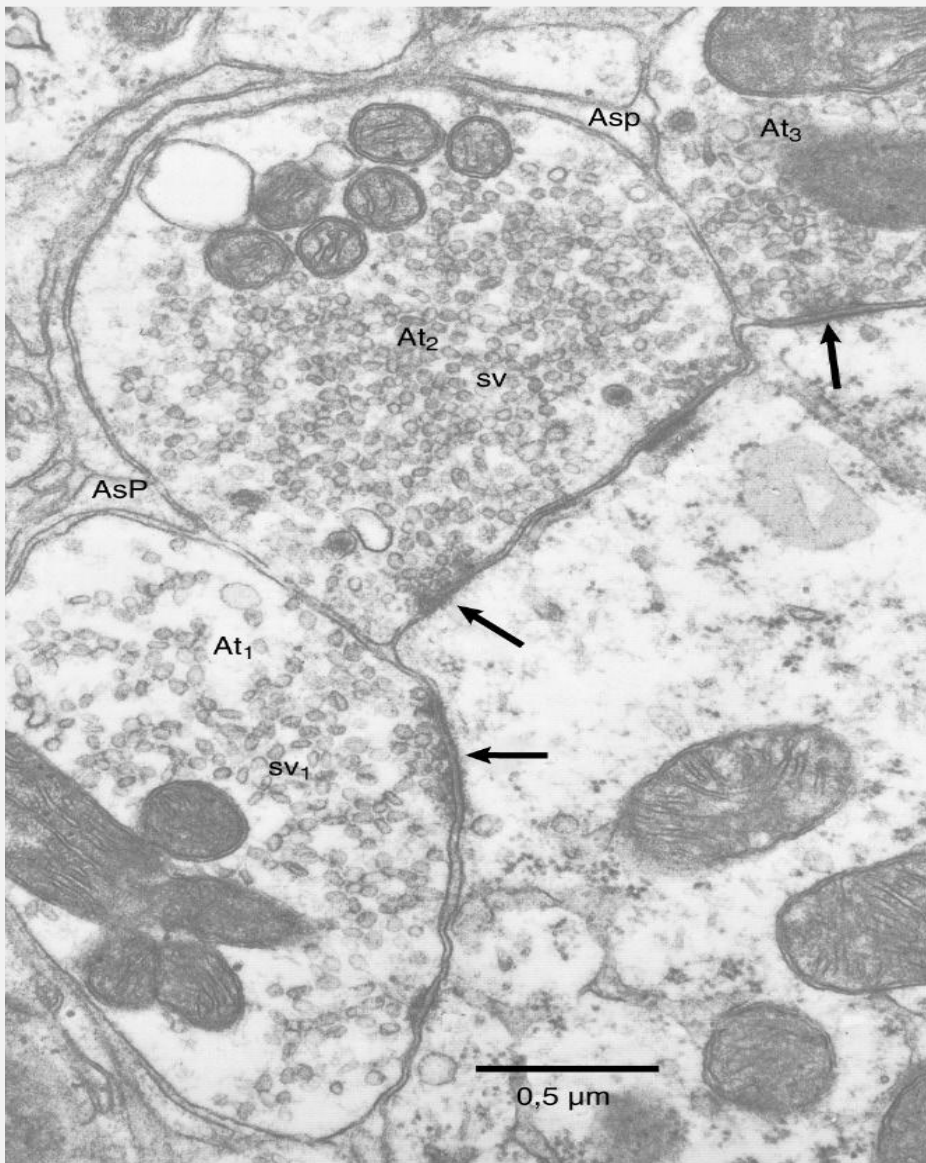
Sinapsis químicas y eléctricas: Diferencias



Sinapsis químicas



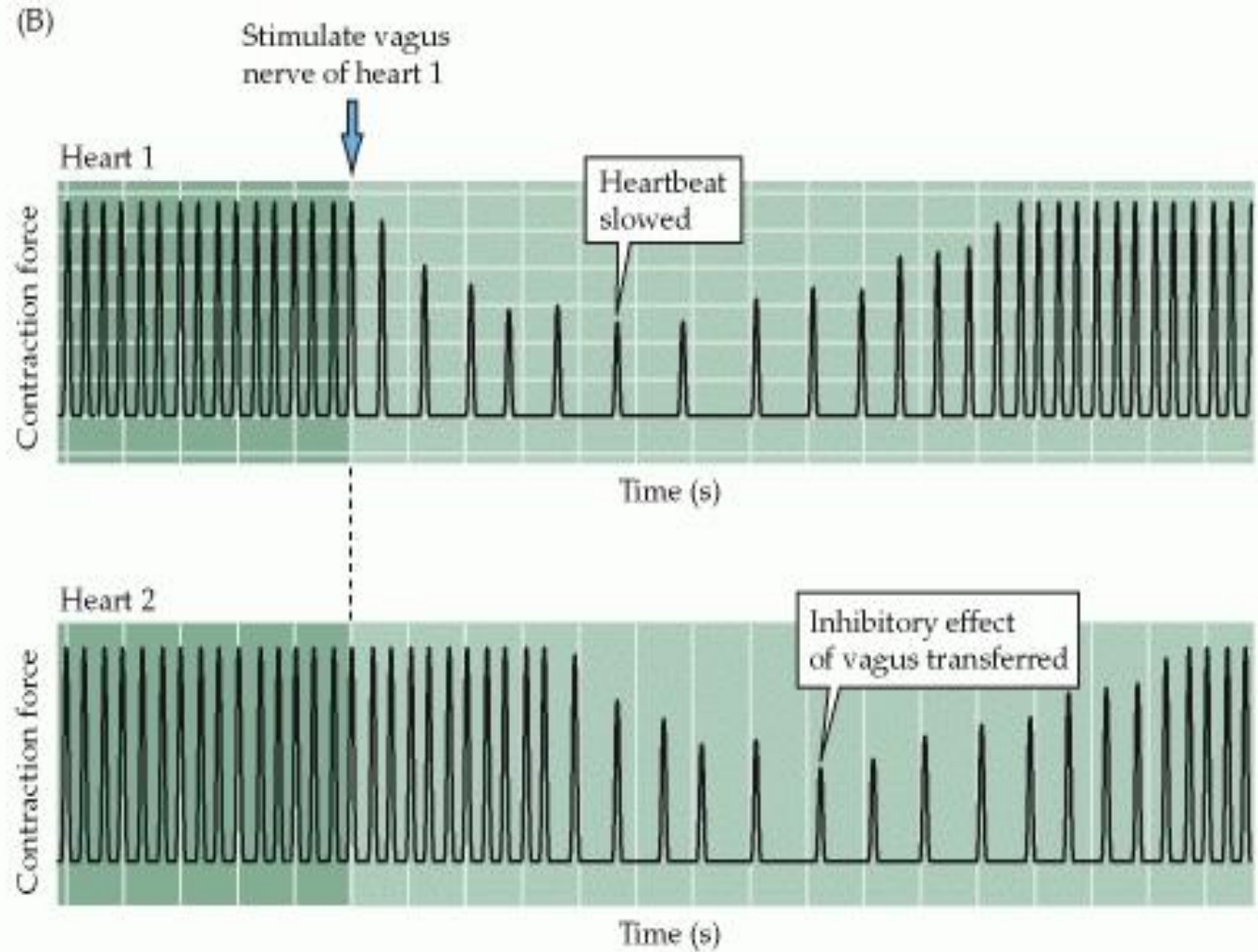
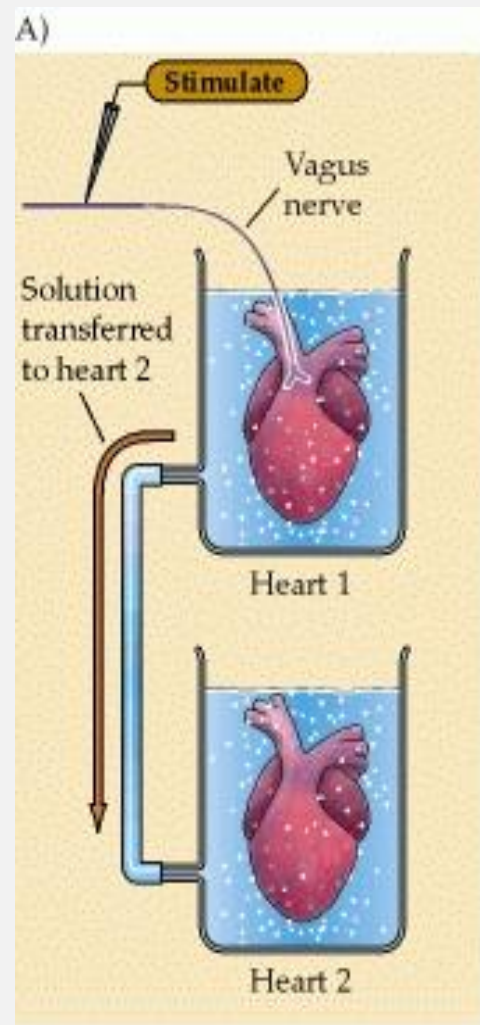
Sinapsis



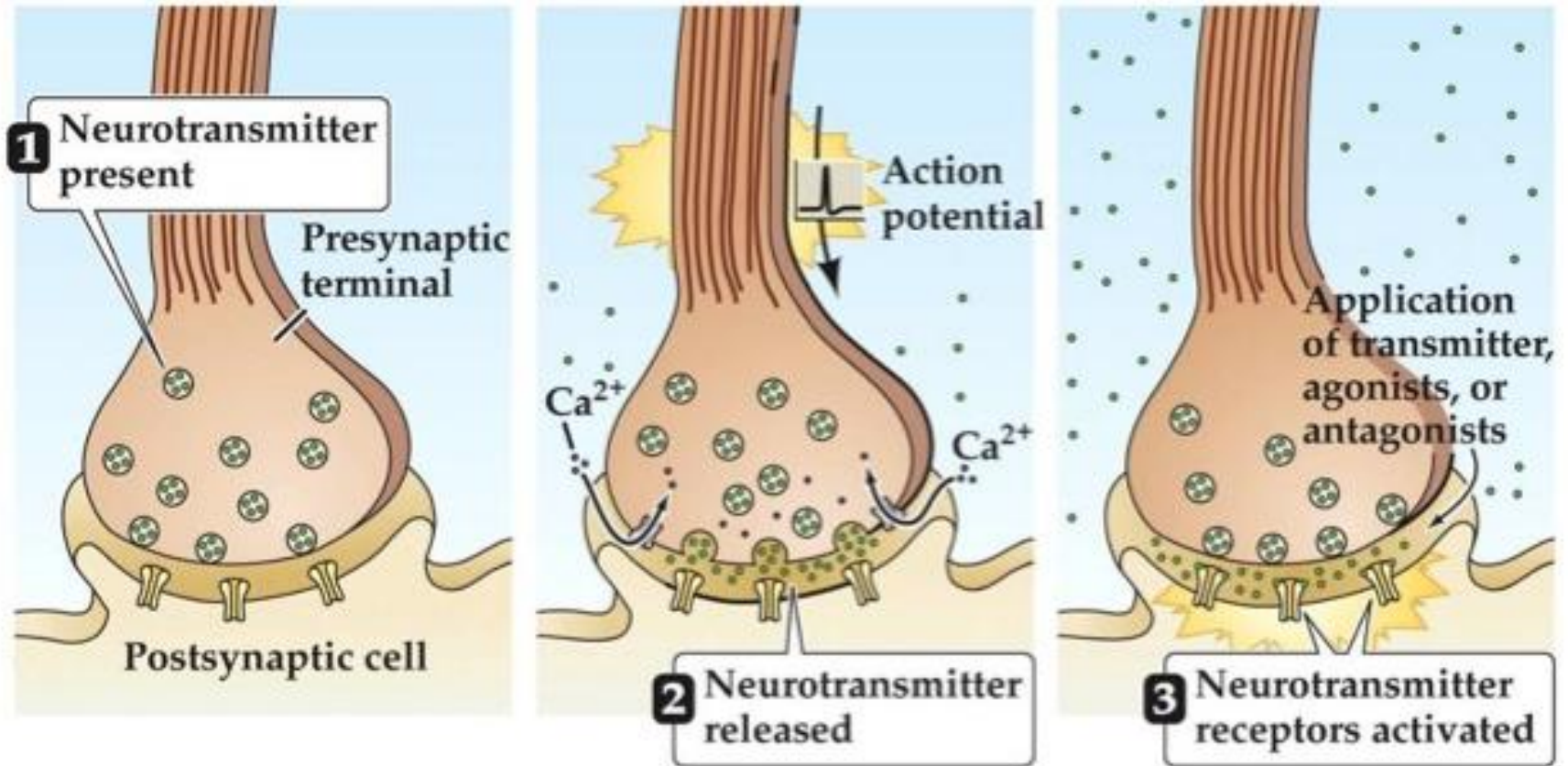
Verde: Proteína asociada a microtúbulo (dendritas y somas)

Rojo: Sinaptotagmina (axón presináptico)

Experimento de OTTO LOEWI (1926)

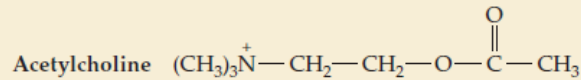


Criteria que definen una sustancia como neurotransmisor (NT)



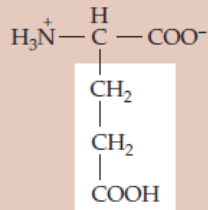
- 1) Un NT debe sintetizarse en una neurona y liberarse desde una terminal presináptica.
- 2) Un NT debe reproducir las respuestas específicas que se evocan por la estimulación de las neuronas presinápticas en la neurona postsináptica o las células efectoras.
- 3) El efecto de la sustancia química debe ser bloqueado por antagonistas de una manera dependiente de la dosis.
- 4) Un NT debe ser reabsorbido en la neurona presináptica o la glía, o metabolizado en una forma inactiva por enzimas para terminar la estimulación.

Clasificación de Neurotransmisores: *Bajo peso molecular o molécula pequeña*

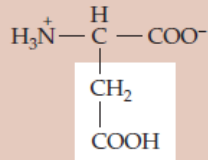


AMINO ACIDS

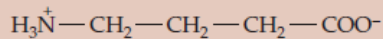
Glutamate



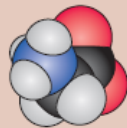
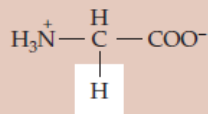
Aspartate



GABA

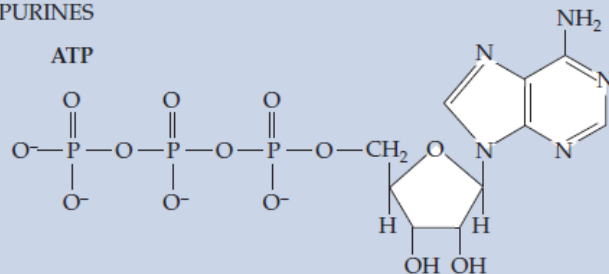


Glycine



PURINES

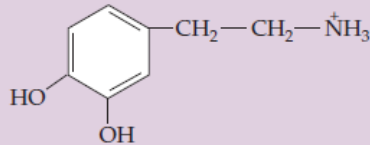
ATP



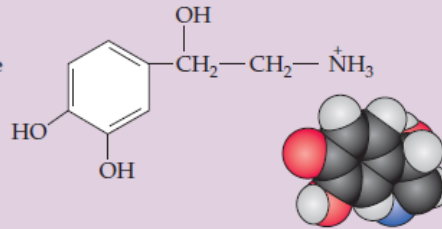
BIOGENIC AMINES

CATECHOLAMINES

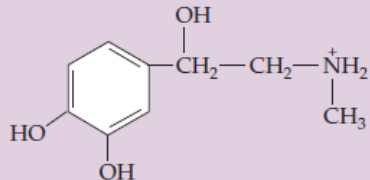
Dopamine



Norepinephrine

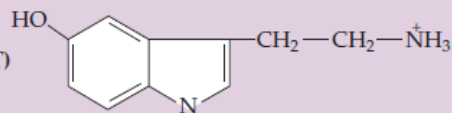


Epinephrine



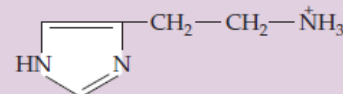
INDOLEAMINE

Serotonin (5-HT)



IMIDAZOLEAMINE

Histamine

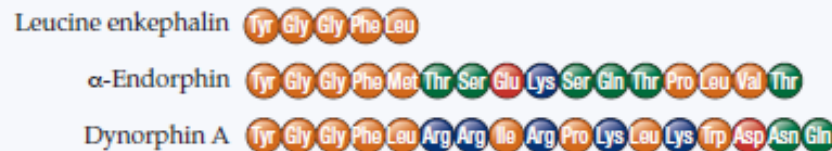


Transmisores de alto peso molecular: *Neuropéptidos*

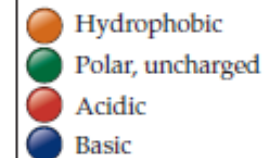
(A) Brain-gut peptides



(B) Opioid peptides



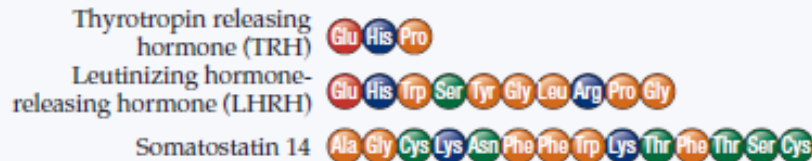
Amino acid properties



(C) Pituitary peptides



(D) Hypothalamic-releasing peptides

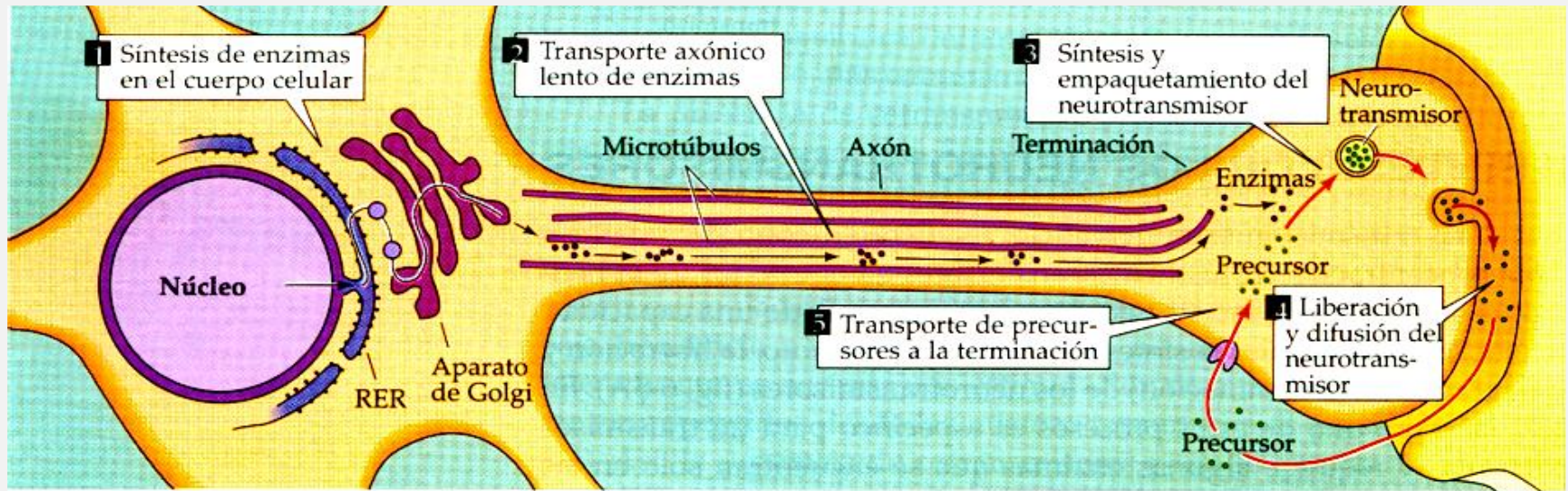


(E) Miscellaneous peptides

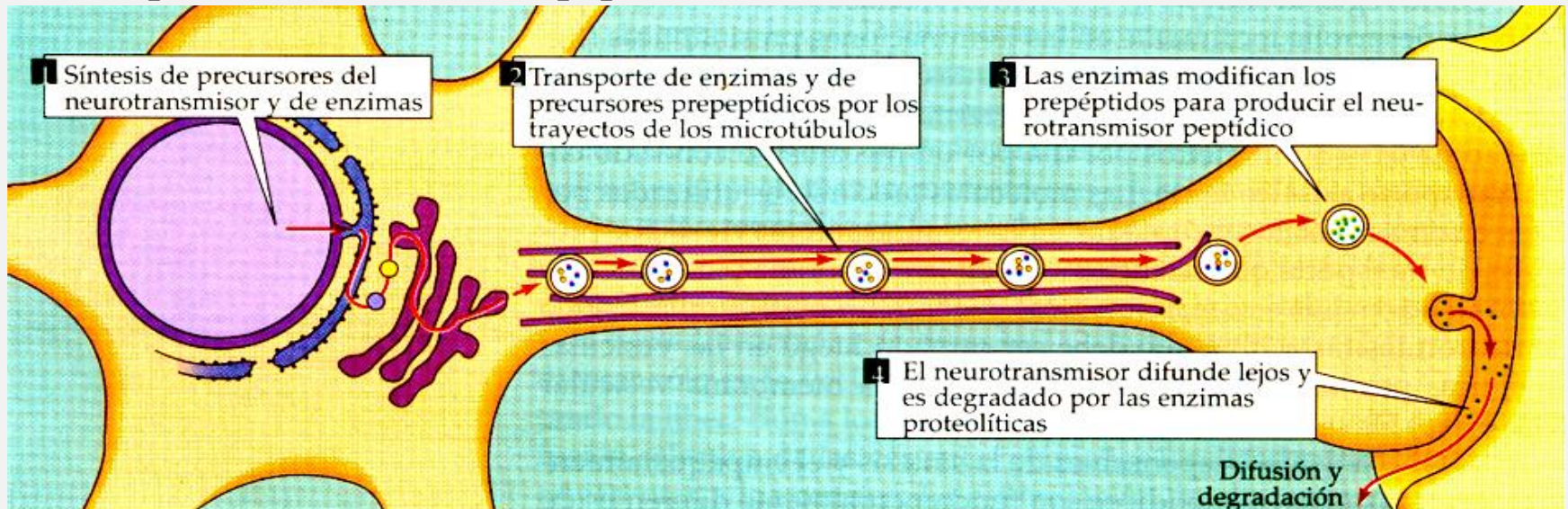


Síntesis neurotransmisores

De bajo peso molecular o molécula pequeña

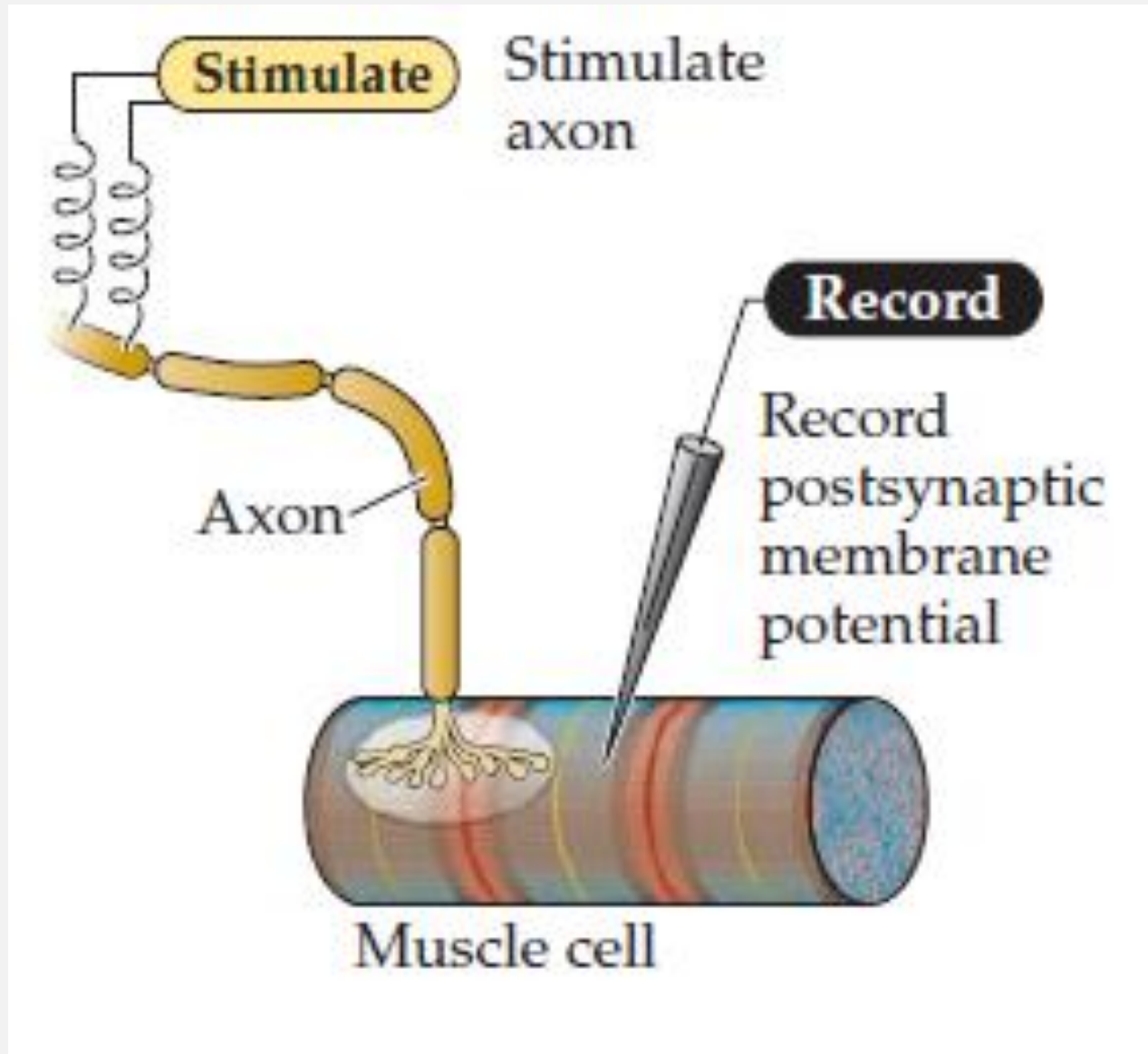


De alto peso molecular: neuropéptidos

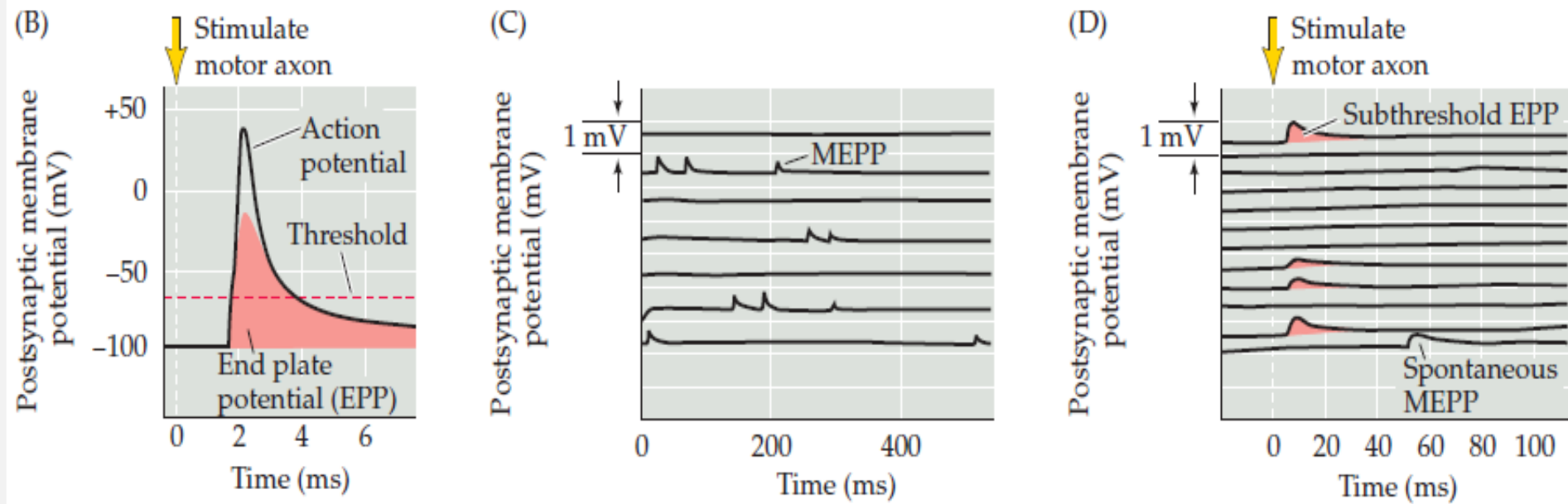


Transmisión cuantica en la unión neuromuscular

Experimento de Fatt y Katz, 1952



Transmisión cuantica en la unión neuromuscular



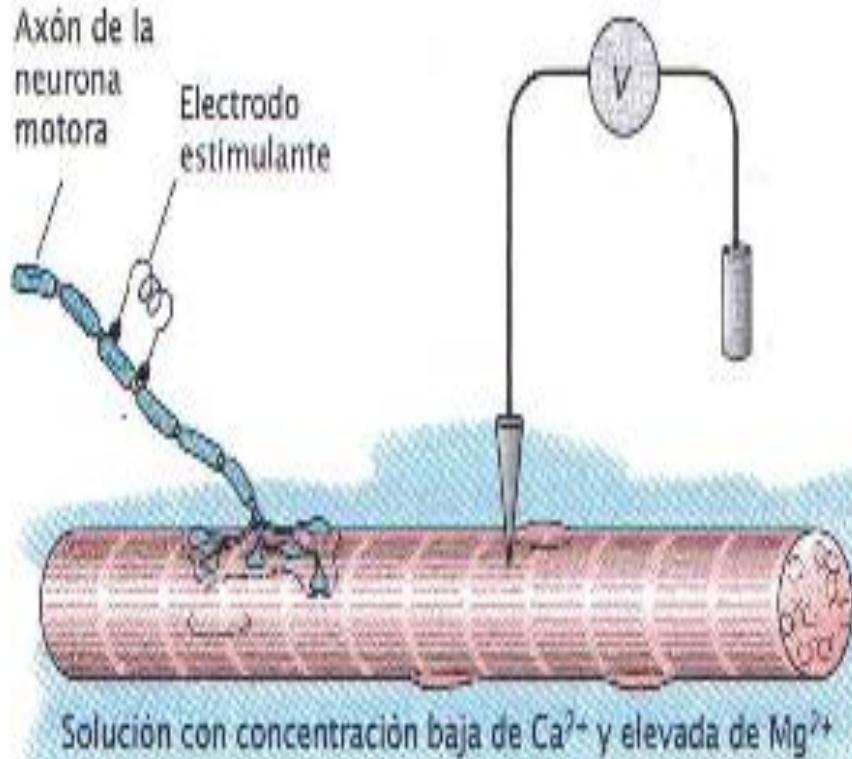
(B) Los potenciales de placa terminal (área sombreada) evocados por la estimulación de una neurona motora normalmente están por encima del umbral y, por lo tanto, producen un potencial de acción en la célula muscular postsináptica.

(C) Los potenciales de placa terminal espontáneos en miniatura (MEPP) ocurren en ausencia de estimulación presináptica.

(D) Cuando la unión neuromuscular se baña en una solución que tiene una baja concentración de Ca^{2+} , la estimulación de la neurona motora evoca EPP cuyas amplitudes se reducen a aproximadamente el tamaño de los MEPP.

Transmisión cuantica en la unión neuromuscular

(a) Diseño experimental



(b)

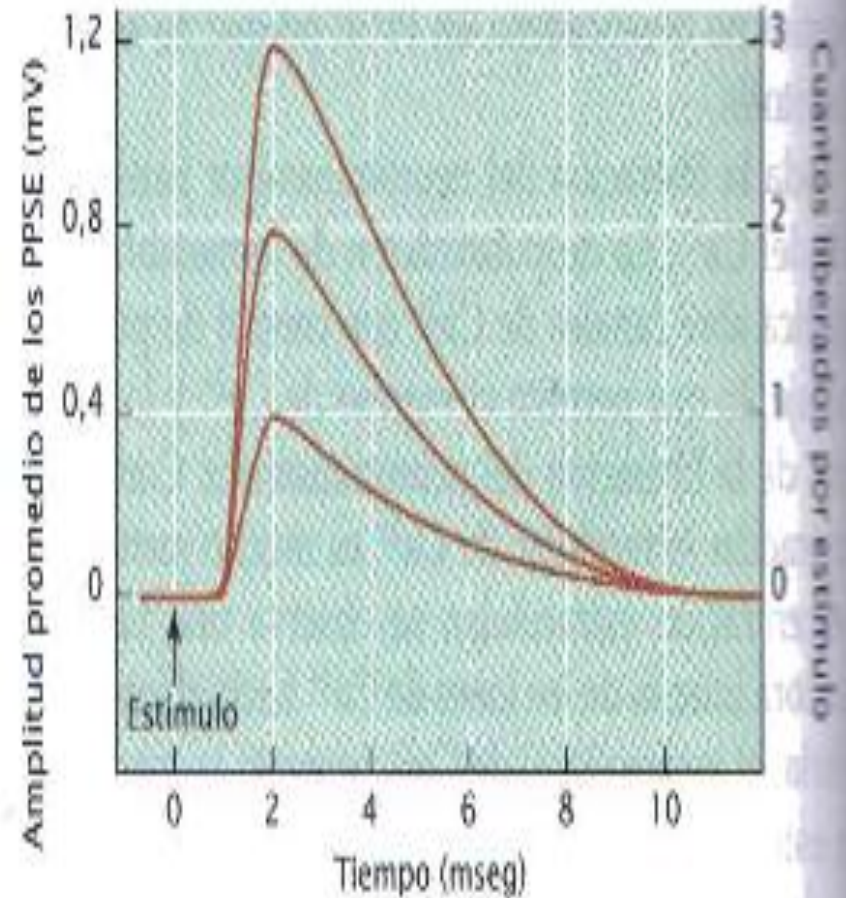
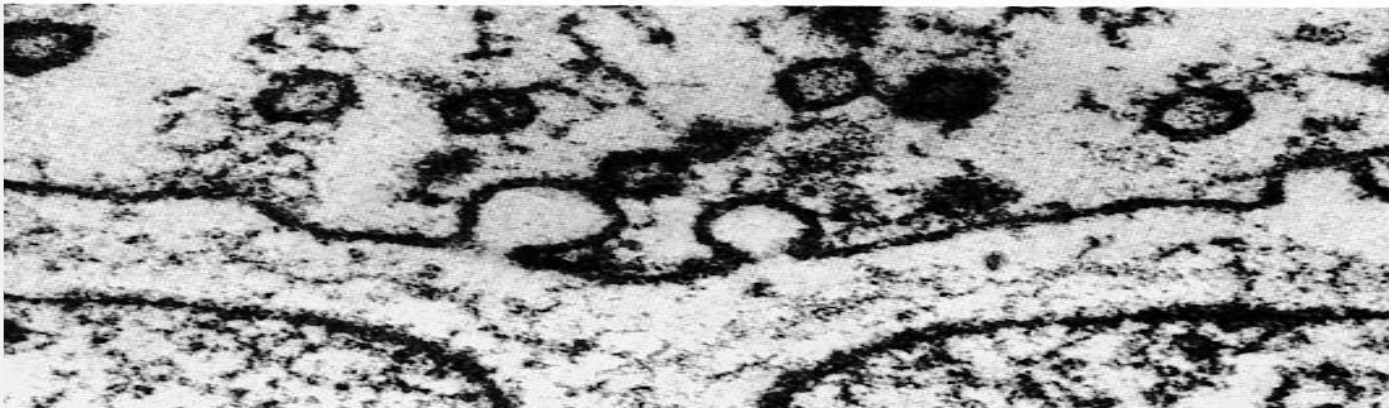
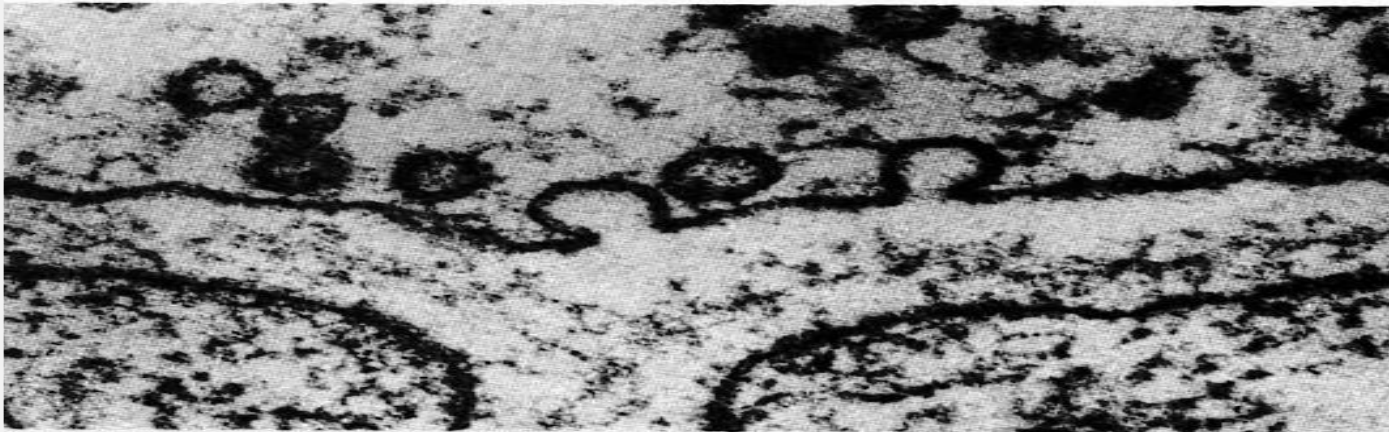
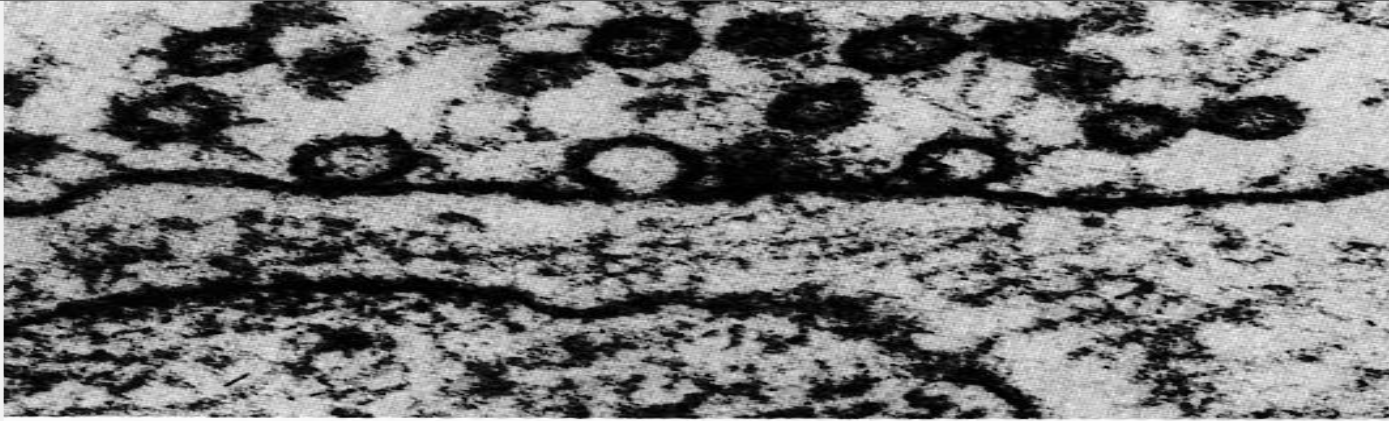
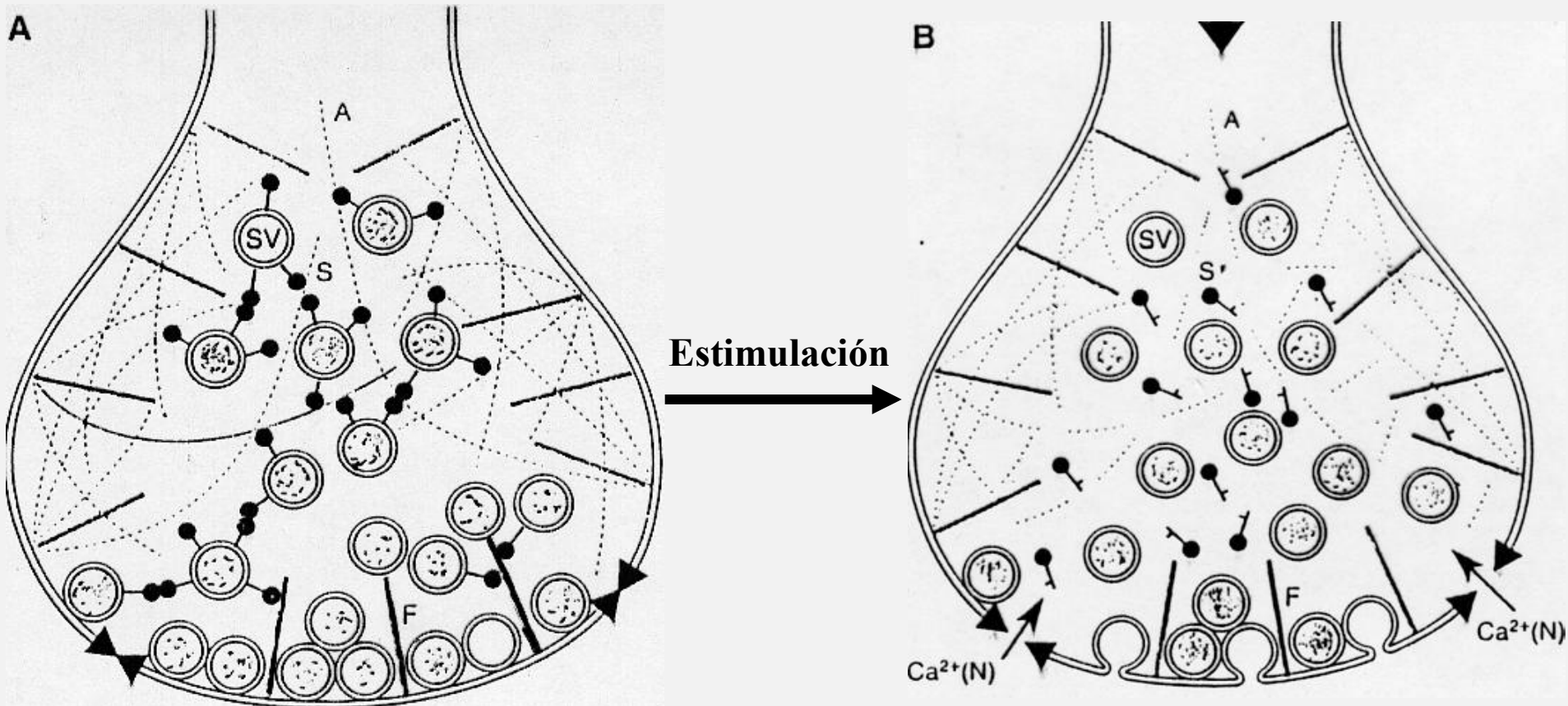


Imagen de ME de la exocitosis



Liberación neuronal de un neurotransmisor



A: Red de actina

F: Fodrina

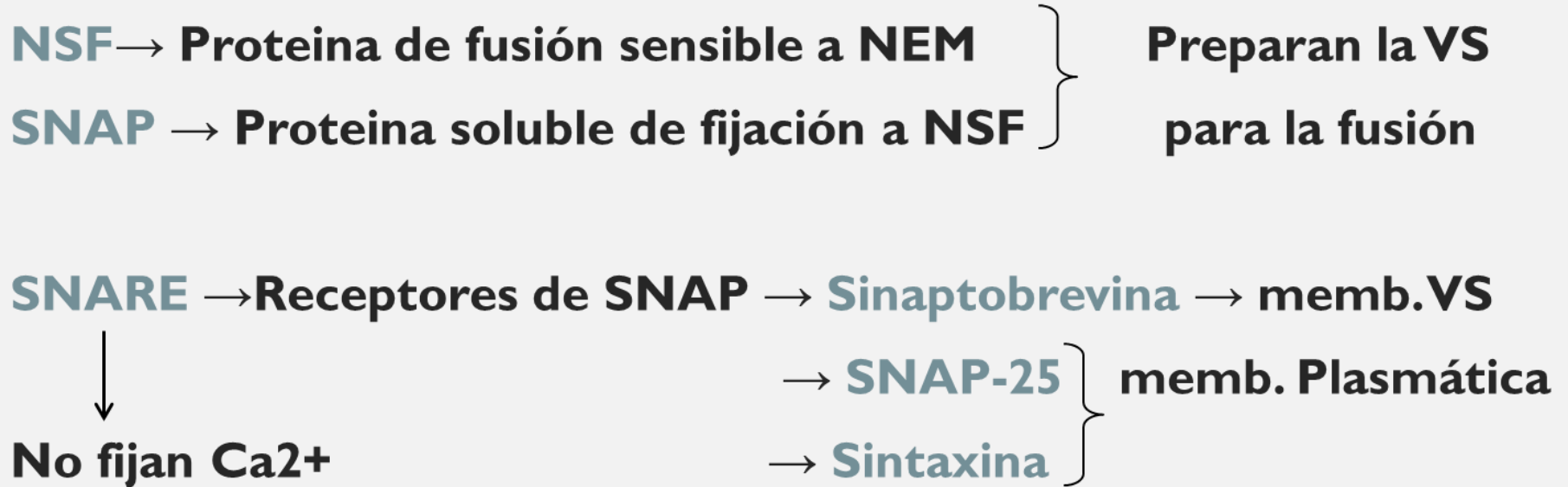
SV: Vesícula sináptica

S: Sinapsina

S*: Sinapsina I fosforilada

Acoplamiento de vesículas

PROTEINAS INVOLUCRADAS EN EL ACOPLAMIENTO

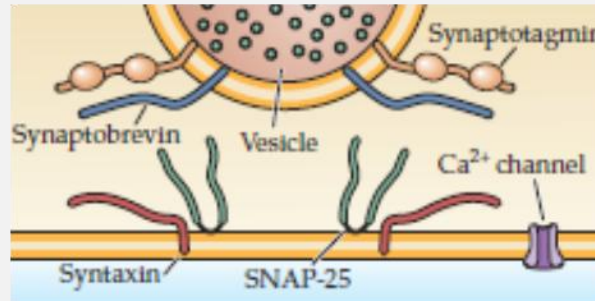


Sinaptotagmina → memb.VS → sensor del Ca²⁺

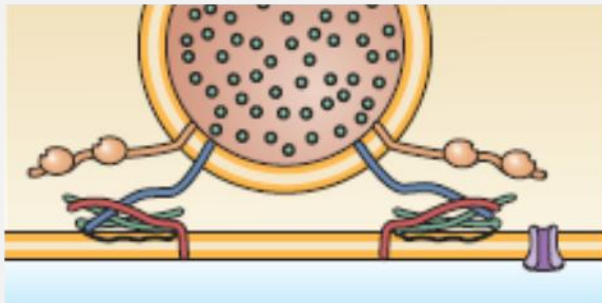
Sinapsina, Clatrina, Dinamina, Hsc70, Auxilina, Sinaptojanina

Acoplamiento de la vesícula sináptica a la membrana

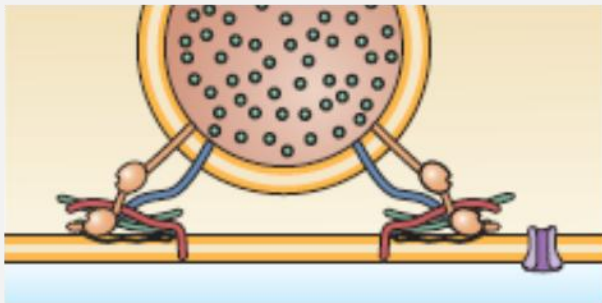
1) SNARES libres en membranas vesiculares y plasmáticas



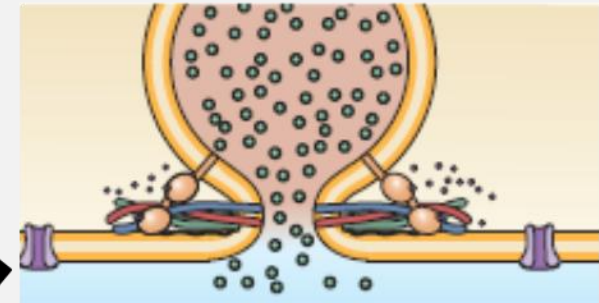
2) Los complejos SNARE se forman a medida que se unen las vesículas



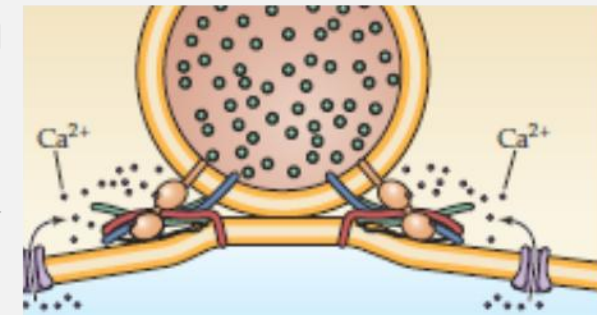
3) La sinaptotagmina se une al complejo SNARE



5) La fusión de membranas conduce a la liberación exocitótica de neurotransmisores.

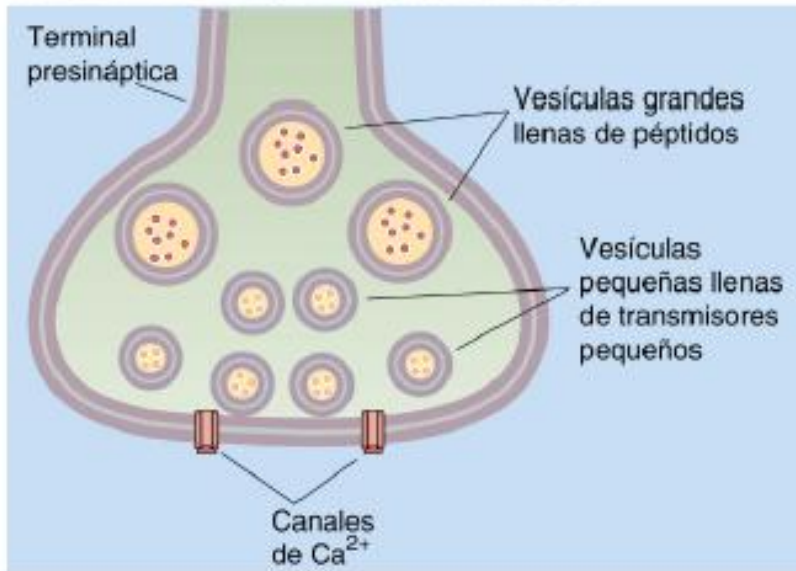


4) El Ca^{2+} que entra se une a la sinaptotagmina, lo que provoca la curvatura de la membrana plasmática, que une las membranas.

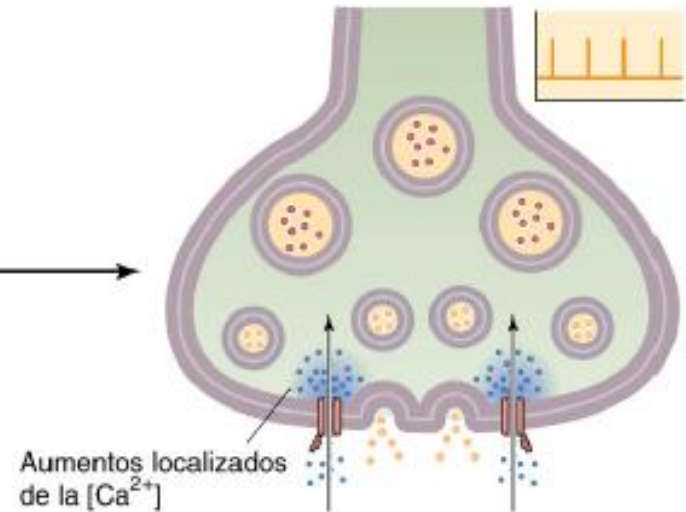


Liberación diferencial de neurotransmisores

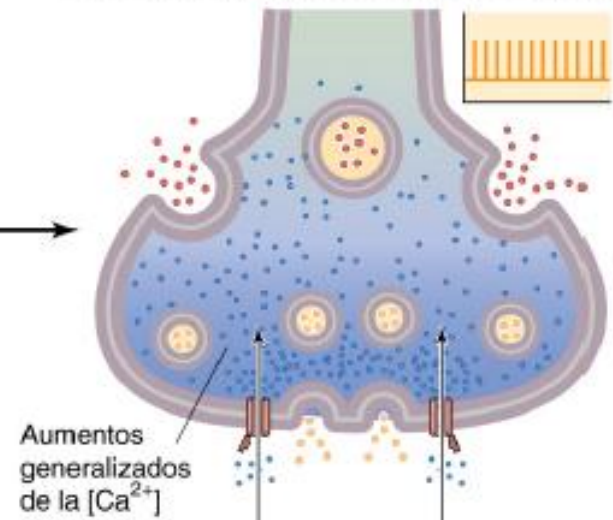
A TERMINAL PRESINÁPTICA EN REPOSO



B ESTIMULACIÓN A BAJA FRECUENCIA



C ESTIMULACIÓN A ALTA FRECUENCIA



Velocidad de la transmisión sináptica química

Transmisión rápida

- Glutamato
- GABA
- Acetil colina
- Glicina
- Serotonina
- ATP y purinas



**Canales operados por
ligando**



Receptores ionotrópicos

Transmisión lenta

- Aminas biógenas
- ATP y purinas
- Neuropéptidos
- Glutamato
- GABA



Segundos mensajeros



**Receptores
metabotrópicos**

Reciclado de vesículas sinápticas

Existen 4 tipos de reciclado de vesículas sinápticas:

1)Regeneración local por formación de vesículas recubiertas de clatrina (Heuser y Reese 1973):

- Relativamente lenta (10-30 s).
- Requiere un conjunto distinto de moléculas.

2)Kiss and run (Ceccarelli et al. 1973):

- Rápida (1-2 s).
- Vesículas claras y sin recubrimiento.
- Inversión de un poro de fusión exocítico.

3)Endocitosis en masa dependiente de la actividad (Royle & Lagnado 2003):

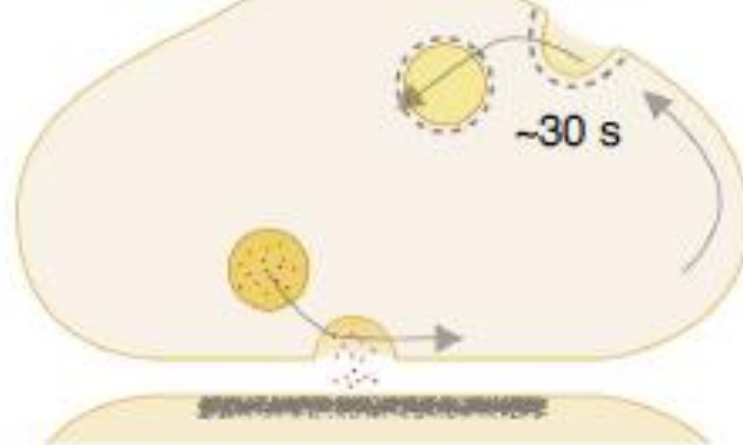
- Recupera grandes áreas de membrana en 1-2 s.
- Formar endosomas intracelulares (promedio de 150 nm).
- Independiente de la clatrina.
- Ocurre luego de una estimulación de alta frecuencia y prolongadas.

4)Endocitosis ultrarrápida (Watanabe et al. 2014):

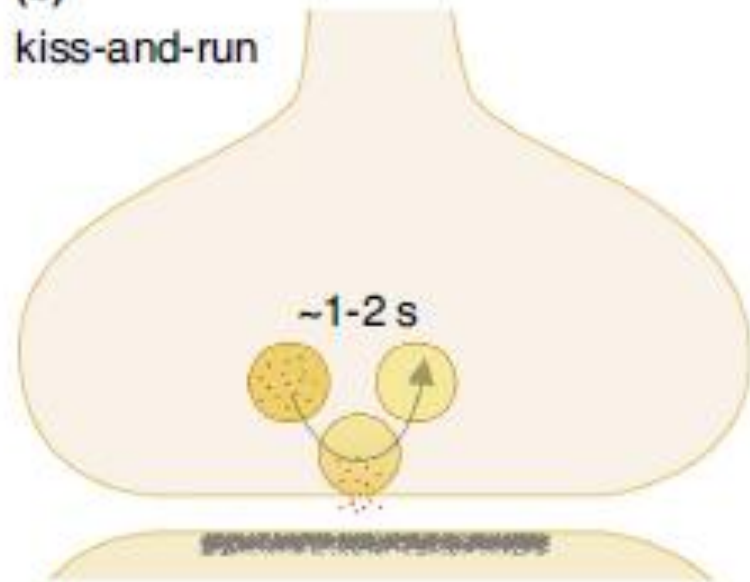
- Dura 50 ms después de la exocitosis.
- Ocurre generalmente luego de una estimulación de baja frecuencia.
- Independiente de Clatrina.

Mecanismos endocíticos en las sinapsis

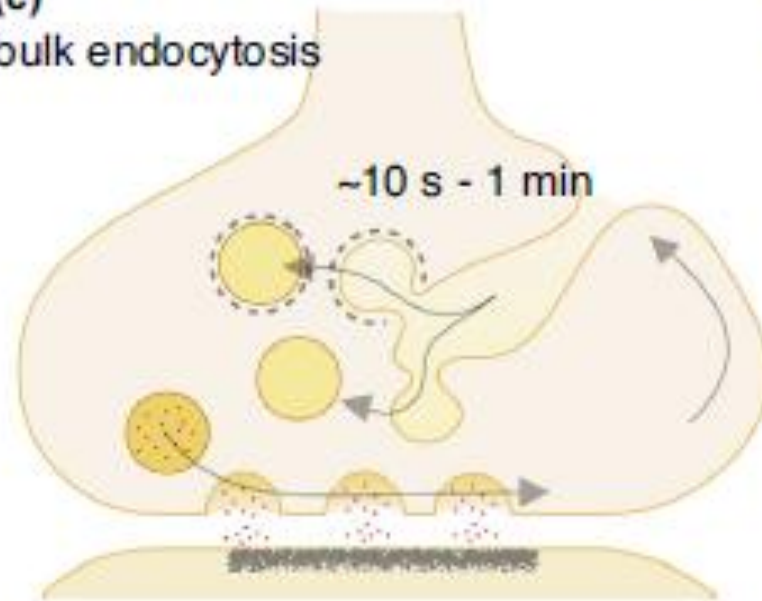
(a)
clathrin-mediated
endocytosis



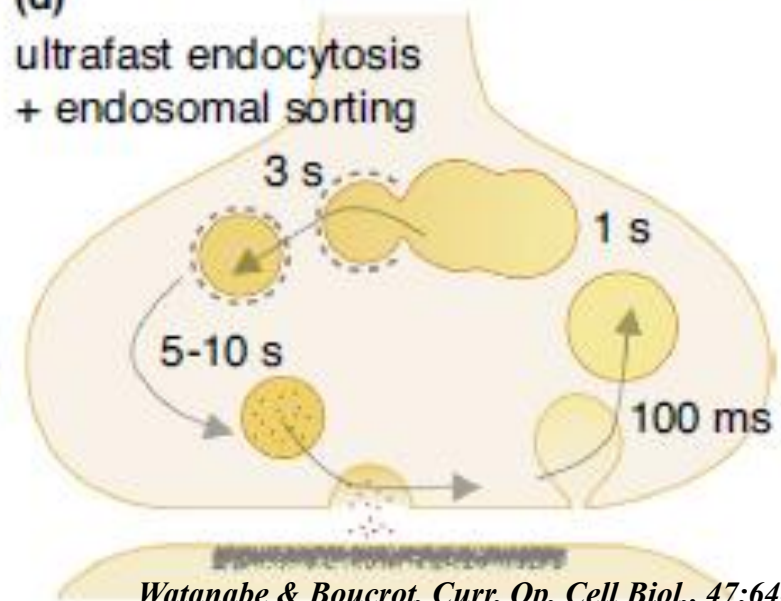
(b)
kiss-and-run



(c)
bulk endocytosis

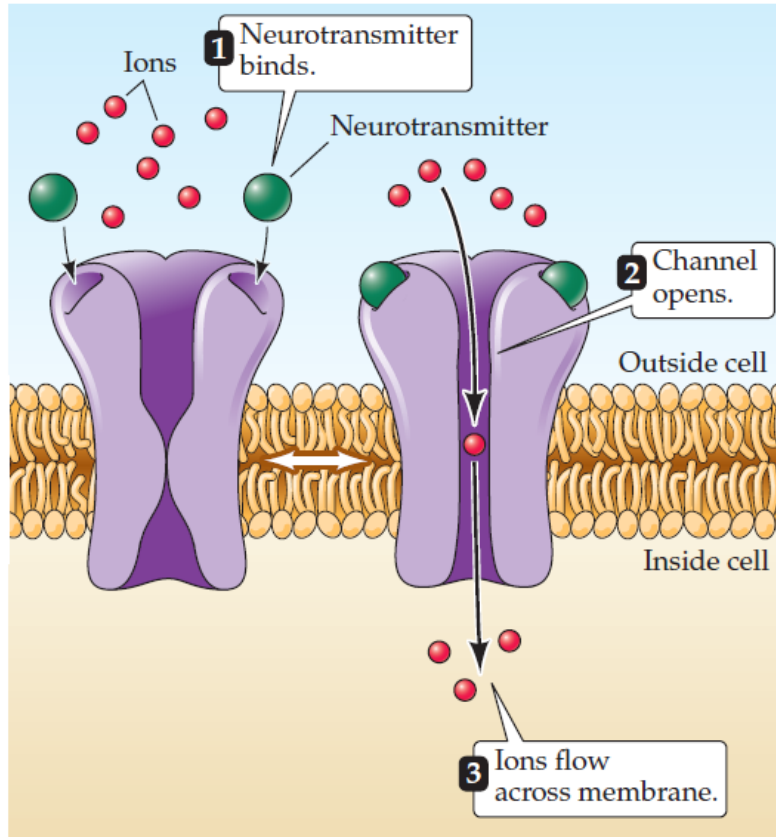


(d)
ultrafast endocytosis
+ endosomal sorting

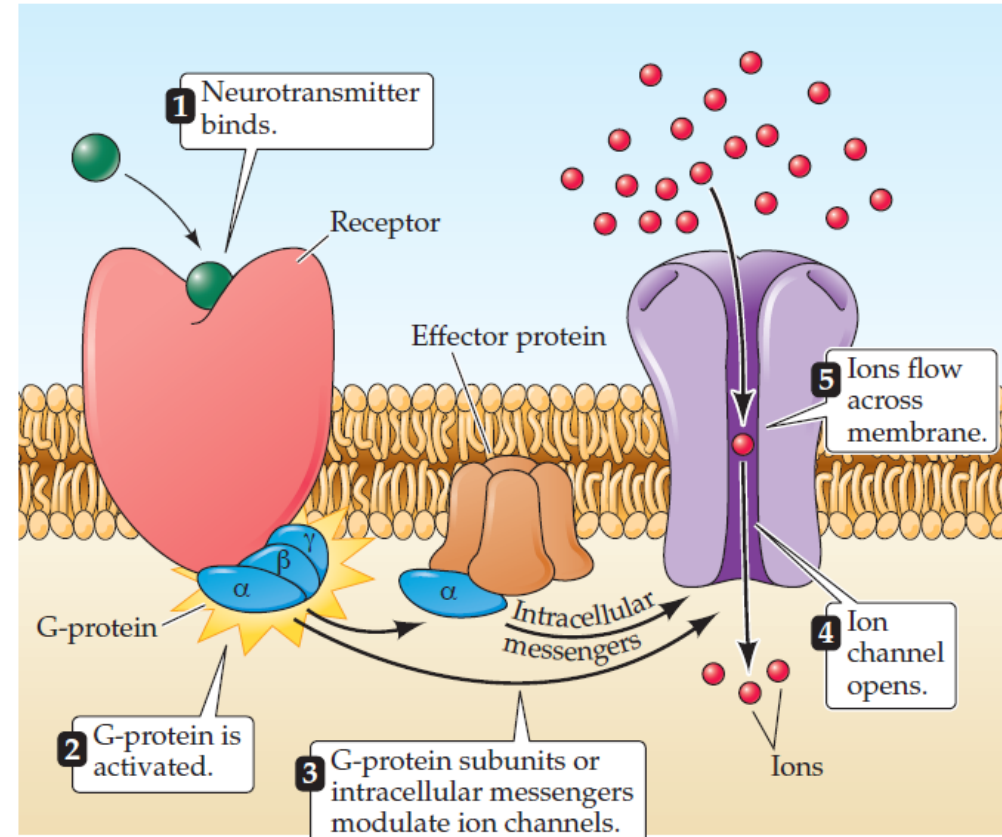


Un neurotransmisor puede afectar una célula postsináptica a través de su unión a distintos receptores

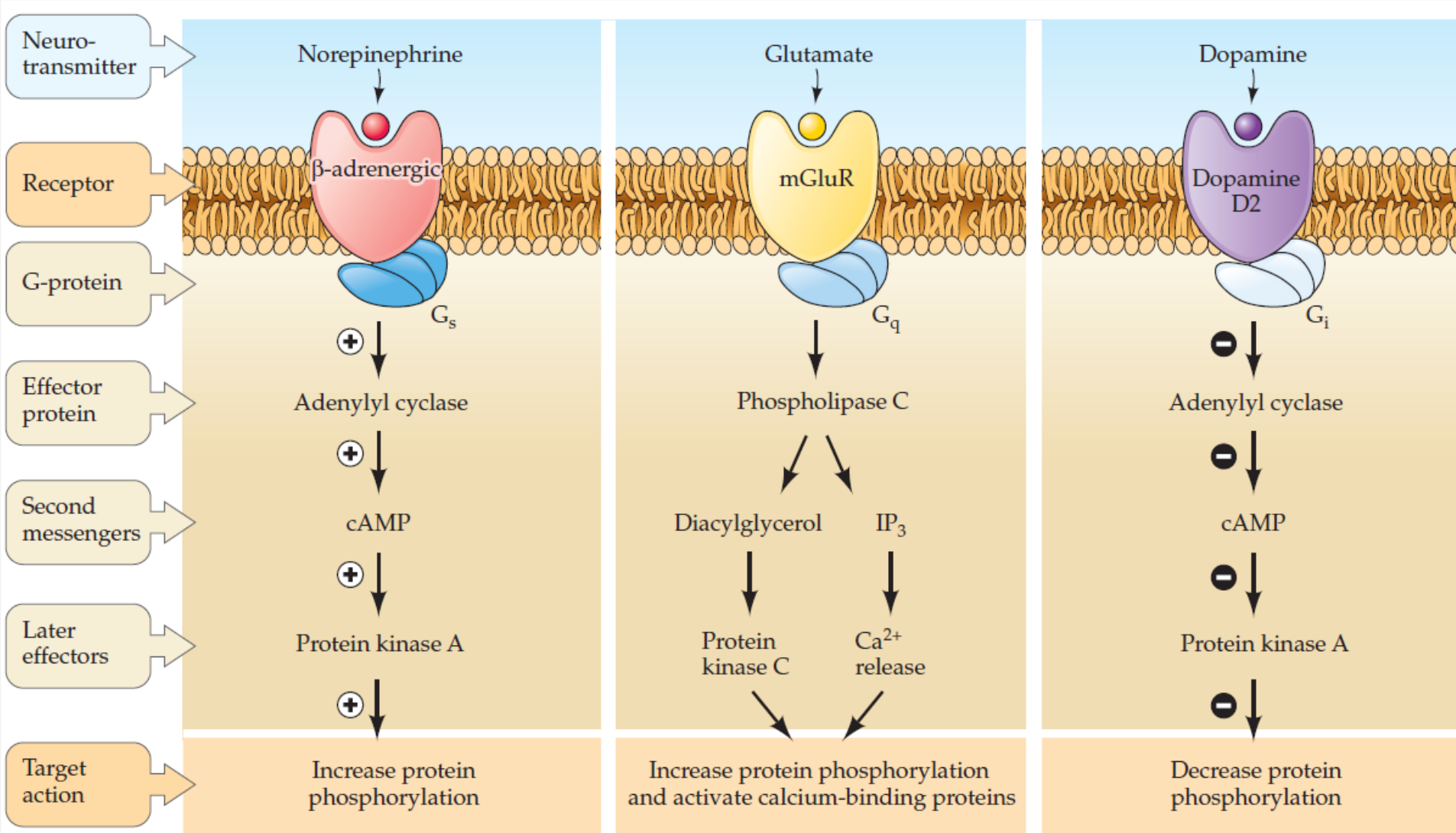
(A) Ligand-gated ion channels



(B) G-protein-coupled receptors



Vías efectoras asociadas a receptores acoplados a proteína G.



Receptores ionotrópicos y metabotrópicos: *Diferencias*

Característica	R. Ionotrópicos	R. Metabotrópicos
- Molécula receptora	Acoplada a canal	Acoplada a proteína G
- Estructura de la molécula	5 subunidades	7 segmentos transmembrana
- Acción de la molécula	Abre canales iónicos	Activa proteínas G
- Mensajero intracelular	No	Sí (por lo general)
- Control de puertas en los canales iónicos	Directo	Indirecto o ninguno
- Tipo de efecto	PPSE o PPSI rápido	PPS lentos

Mecanismos de finalización de la acción de un neurotransmisor

1) Captación del neurotransmisor:

- Neuronal
- Glia
- Extraneuronal

2) Degradación enzimática:

- Acetil colina
- Neuropeptidos

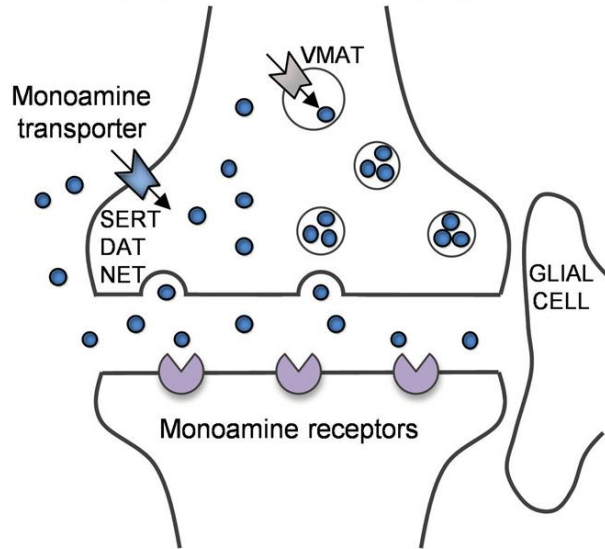
3) Difusión

Transportes de neurotransmisores

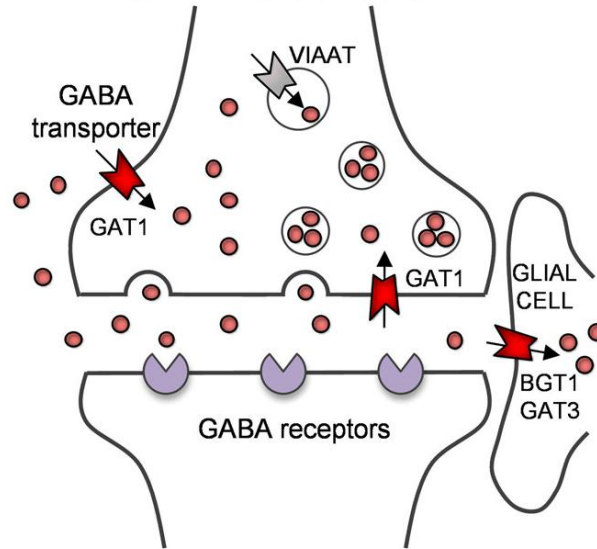
- 1) Transportadores de membrana plasmática**
 - a. Transportes Na^+ / Cl^- dependientes (Familia de transportadores SLC6)**
 - Clásicos (NA, DA, Ad, SERT, GABA, Gly, etc)
 - Atípicos “Orphan” (Rxt1-NTT4, V-7-3-2, etc)
 - b. Transportadores Na^+ / K^+ dependientes (Glutamato)**
- 2) Transportadores de vesícula sináptica**

Transportadores neuronales de neurotransmisores

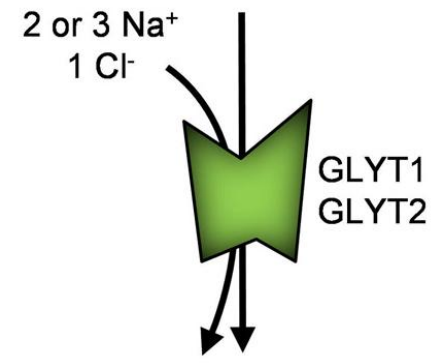
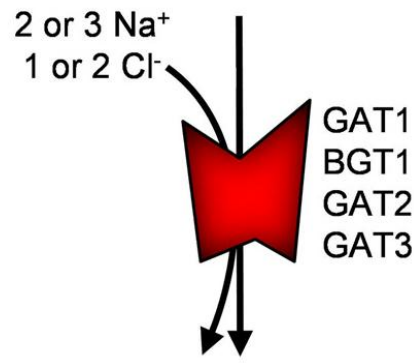
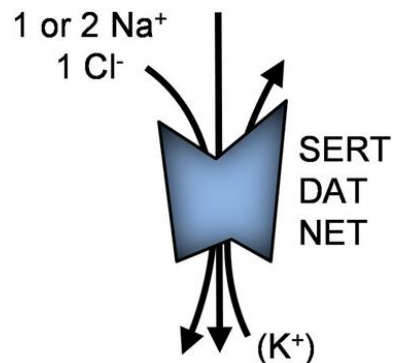
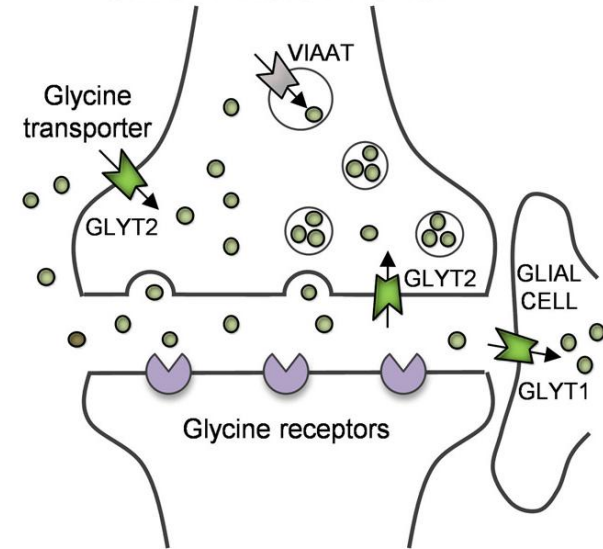
MONOAMINERGIC NEURON



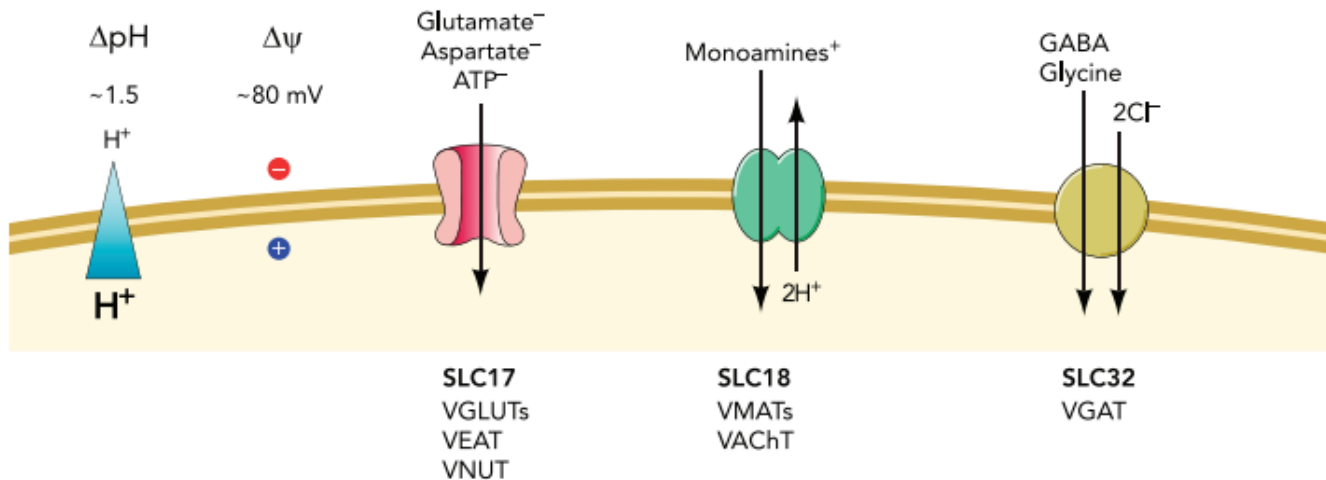
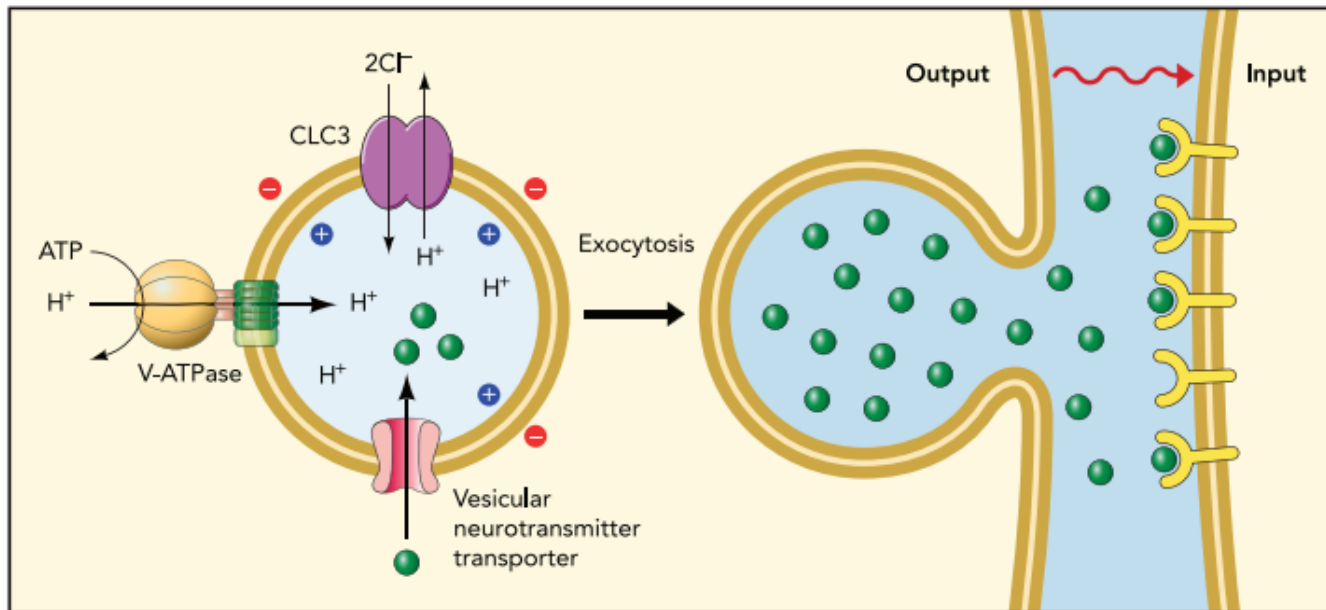
GABAERGIC NEURON



GLYCINERGIC NEURON



Transportadores vesiculares



Circuitos neuronales

Definición:

Población de neuronas interconectadas por sinapsis para llevar a cabo una función específica.

Funciones

- Amplificación de señales sinápticas débiles
- Atenuación de señales sinápticas intensas
- Mayor definición
- Mantenimiento de un nivel óptimo de función

Integración sináptica

Sumación temporal

A mayor constante de tiempo mayor duración del potencial sináptico y mayor será la superposición

Sumación espacial

Depende de las propiedades pasivas de la membrana → Constante de espacio

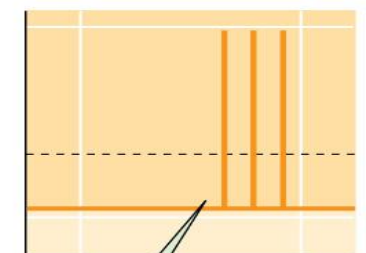
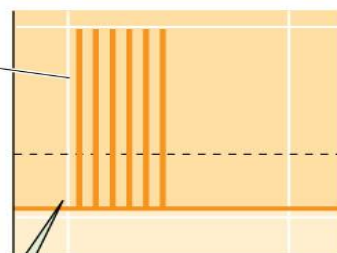
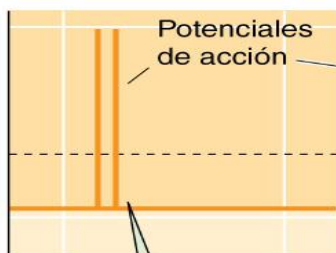
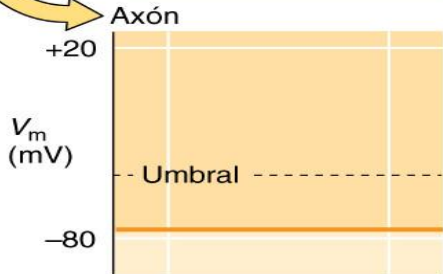
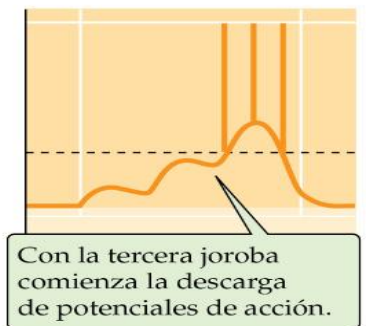
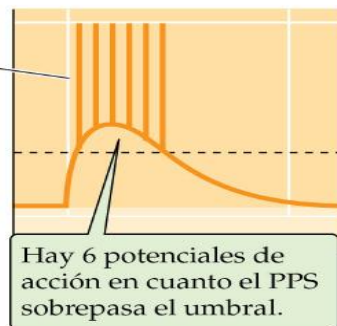
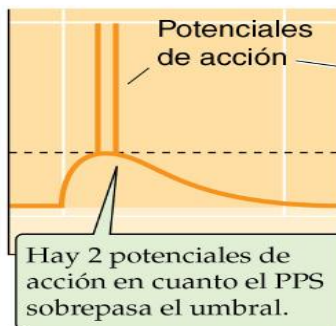
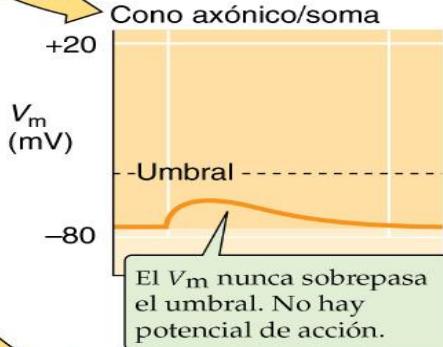
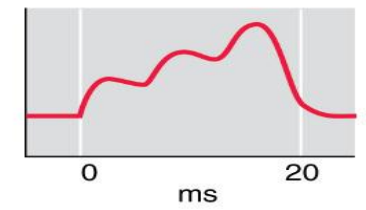
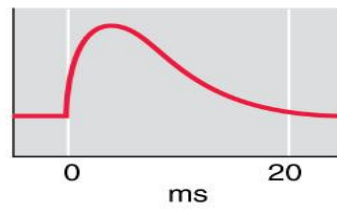
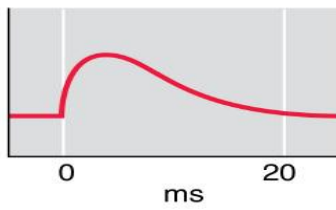
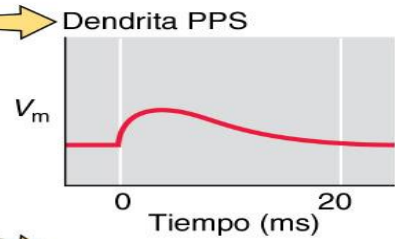
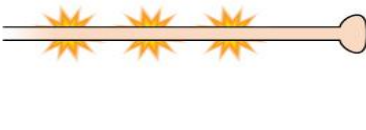
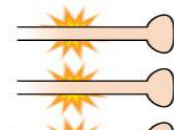
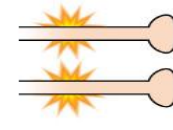
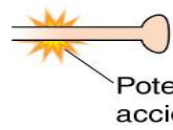
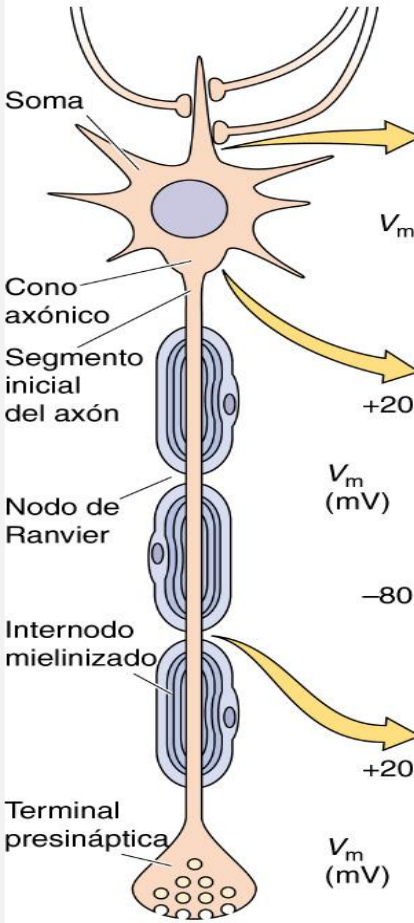
Sumación espacial frente a sumación temporal

A SIN SUMACIÓN

B SUMACIÓN ESPACIAL

C MÁS SUMACIÓN ESPACIAL

D SUMACIÓN TEMPORAL



En el axón hay espigas simples sin PPS. El patrón temporal de descarga de las espigas axonales es el mismo que en el soma.

Potenciales electrotónicos

Definición:

Los potenciales electrotónicos representan cambios en el potencial de membrana de la neurona que no conducen a la generación de nueva corriente por PA. Sin embargo, todos los PA comienzan cuando los potenciales electrotónicos despolarizan la membrana por encima del potencial umbral, lo que convierte el potencial electrotónico en un PA.

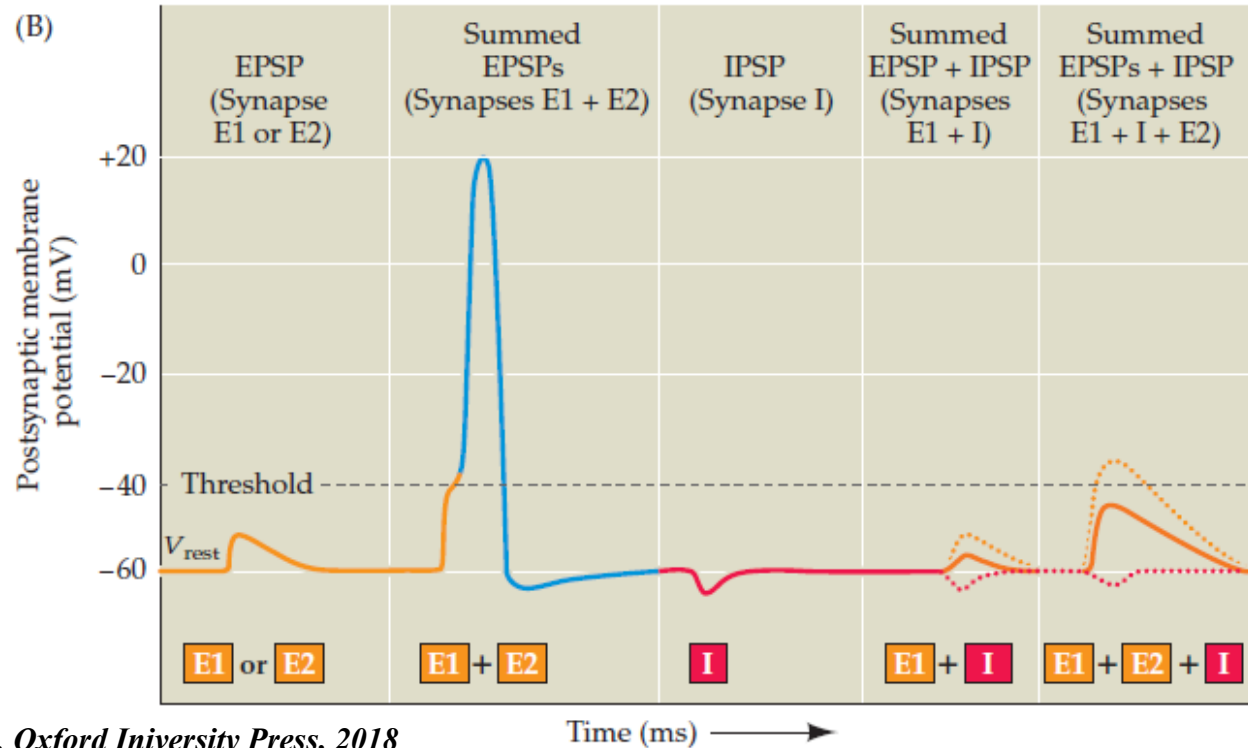
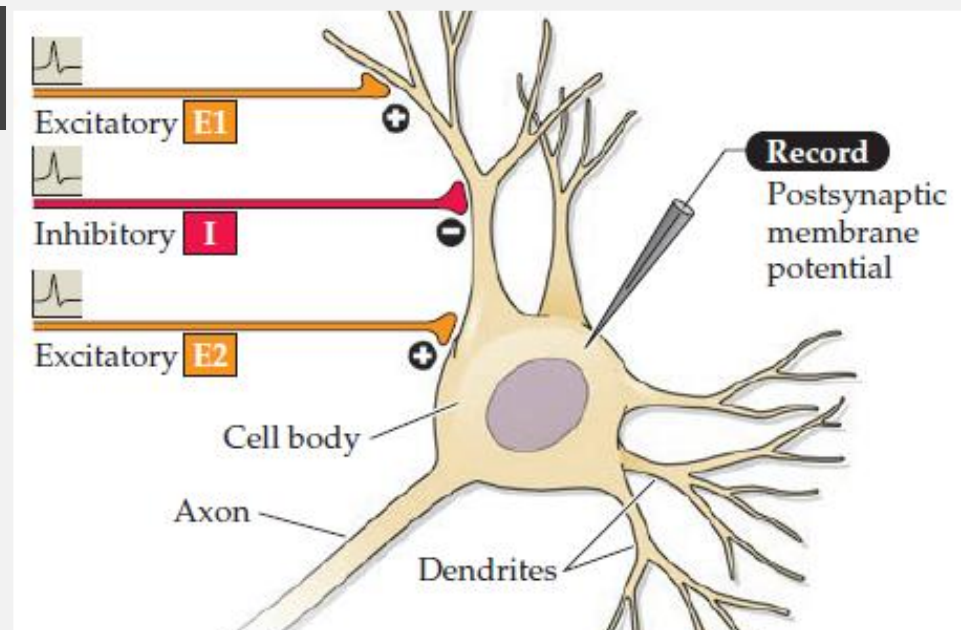
PEPS

Potenciales despolarizantes que llevan el potencial de la membrana a
Un valor menos negativo

PIPS

Potenciales hiperpolarizantes que llevan al potencial de membrana a
valores mas negativos

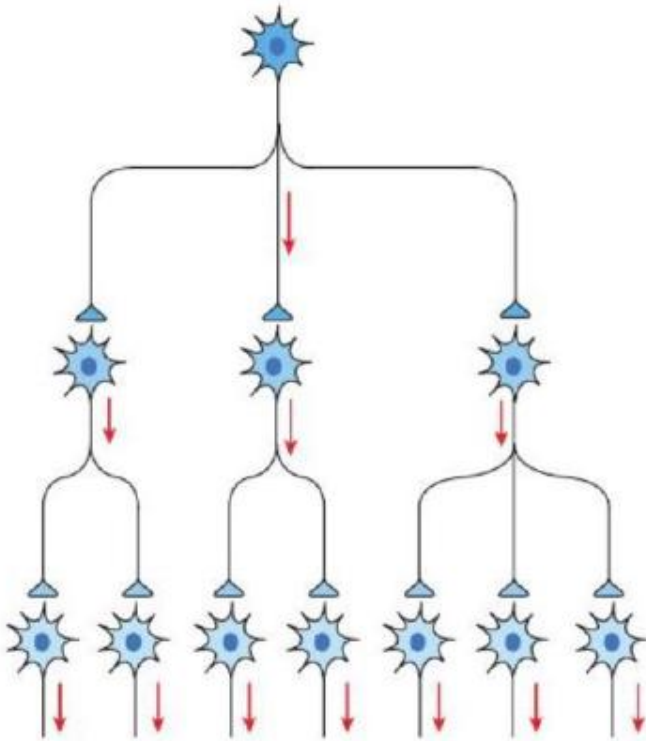
PPSE Y PPSE



Circuitos neuronales mas comunes

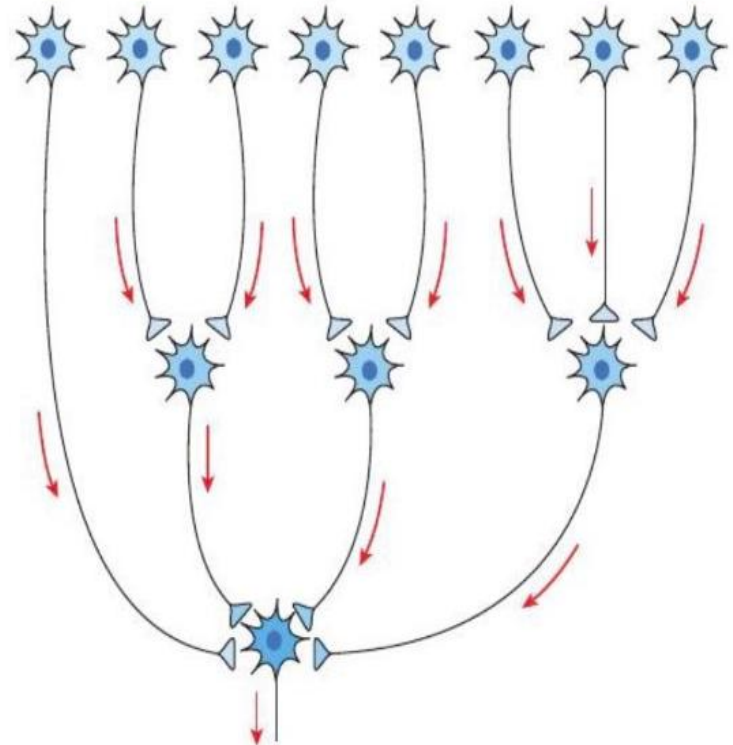
(a) Vía divergente

En una **vía divergente**, una neurona postsináptica se ramifica y llega a un mayor número de neuronas postsinápticas.



(b) Vía convergente

En la **vía convergente**, muchas neuronas presinápticas llevan información a un número menor de neuronas postsinápticas.



Rta. Final $\rightarrow \Sigma$ de PEPS y PIPS

Bibliografía recomendada

- **Boron y Boulpaep.** Fisiología Médica. *3ra. Ed. Elsevier. 2017.*
- **Purves et al.,** Neuroscience. *6ta. Ed. Oxford University Press. 2018.*
- **Silverthorn DU.** Fisiología Humana. Un Enfoque Integrado. *8va. Ed. Editorial Médica Panamericana. 2019*

Bibliografía consultada

- **Borroto-Escuela, et al.,** *Front. Cell. Neurosci. 18:1398862, 2024.*
- **Kristensen et al.,** *Pharmacol. Rev. 63:585-640, 2011.*
- **Markert SM.** *Tesis Doctoral, Universität Würzburg-Germany, 2019.*
- **McConnell et al.,** *J. Biol. Chem., 292:762-770, 2017.*
- **Omote & Moriyama.** *Physiology 28:39-50, 2013.*
- **Panatier et al.,** *Phil. Trans. R. Soc. B 369: 20130597, 2014.*
- **Perea et al.,** *Trends Neurosci., 32:421-431, 2009.*
- **Pereda.** *Nature Rev. 15:250-263, 2014.*
- **Trifaró & Vitale.** *TINS 16:466-471, 1993.*
- **Watanabe & Boucrot.** *Curr. Op. Cell Biol., 47:64-71, 2017.*