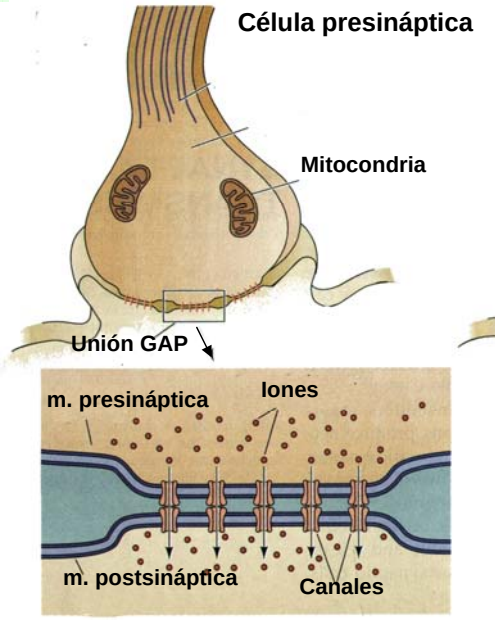
Lección 4. La transmisión sináptica. Estructura de la unión neuro-muscular. Secuencia de fenómenos que ocurren durante la transmisión sináptica. Bases iónicas de los potenciales sinápticos. Sinapsis entre neuronas: Sinapsis químicas y sinapsis eléctricas. Sumación de las entradas sinápticas. Modulación de la actividad sináptica: facilitación y fatiga. Inhibición pre-sináptica. Neurotransmisores del Sistema Nervioso: Acetil-colina, Aminas biógenas, aminoácidos y péptidos neuroactivos.

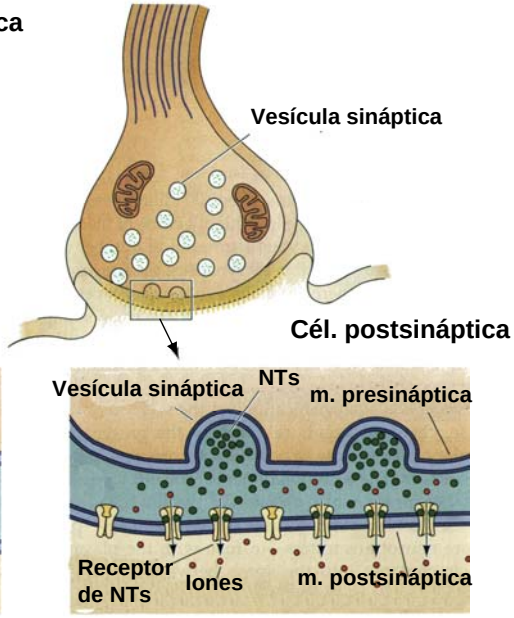
Tipos de sinapsis

SINAPSIS ELÉCTRICAS



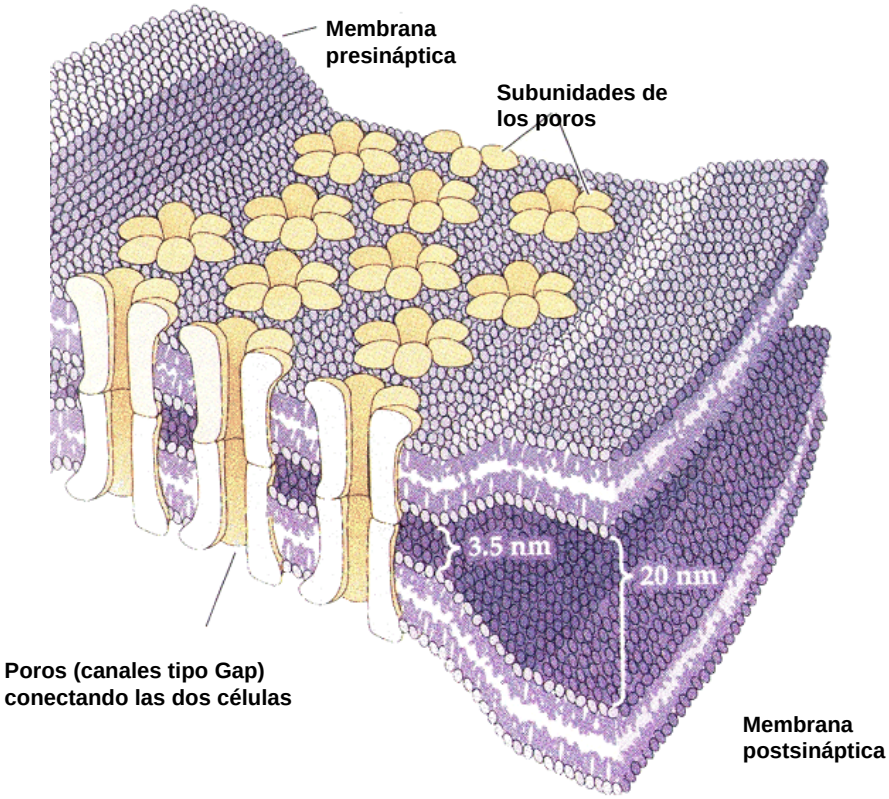
- La transmisión es bidireccional
- No existe retraso sináptico
- Se conserva el signo del estímulo
- No es necesario que se produzca un PA

SINAPSIS QUÍMICAS

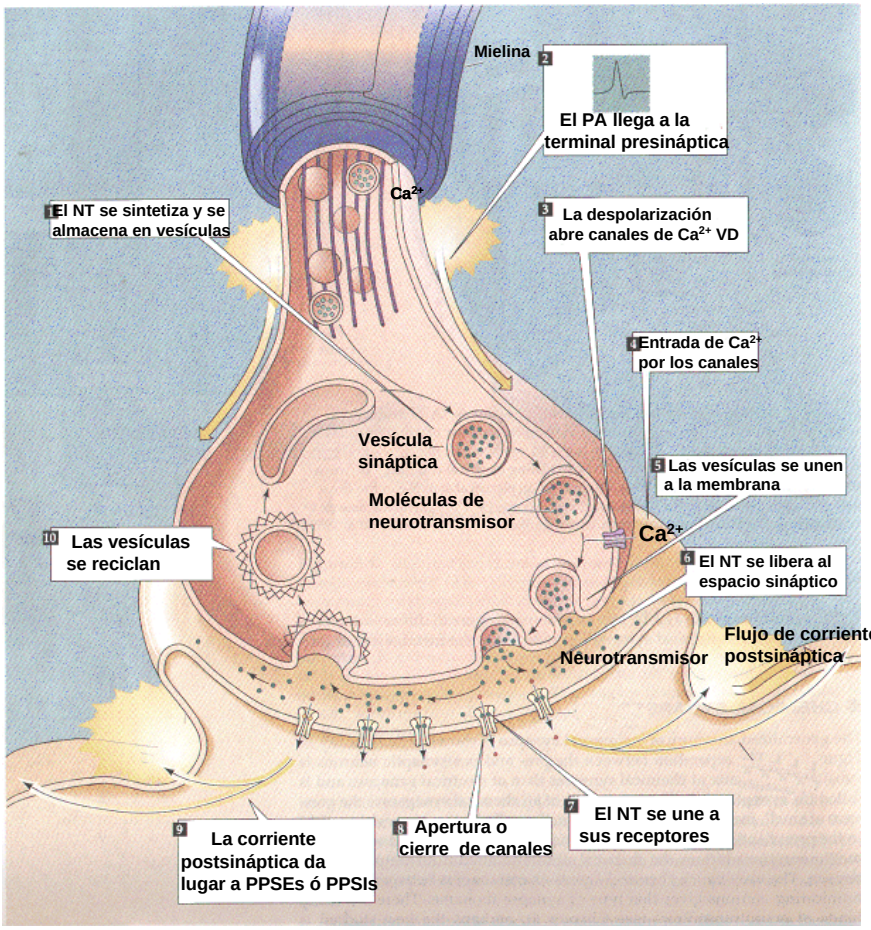


- Necesariamente unidireccional
- Existe retraso sináptico
- Puede no conservar el signo
- No se produce PA en la sinapsis

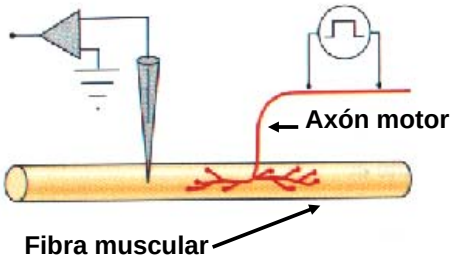
SINAPSIS ELÉCTRICAS

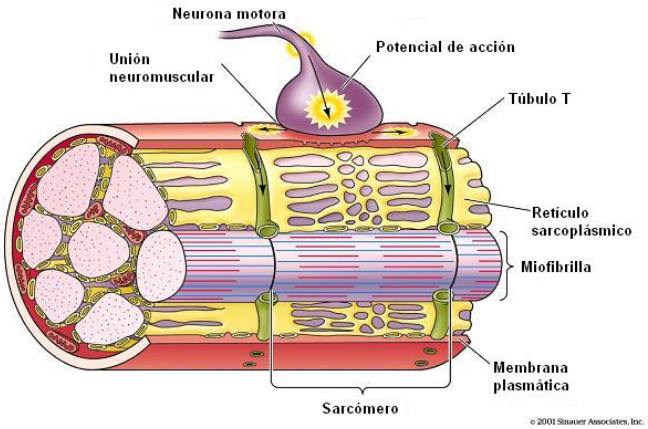


LA SECUENCIA DE EVENTOS DE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA

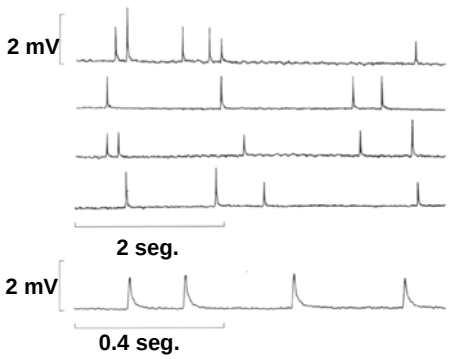


EL POTENCIAL DE PLACA MOTORA

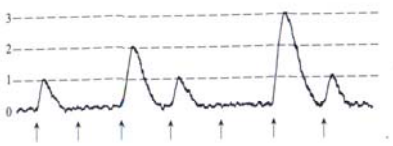




LA LIBERACIÓN CUANTAL DEL NEUROTRANSMISOR

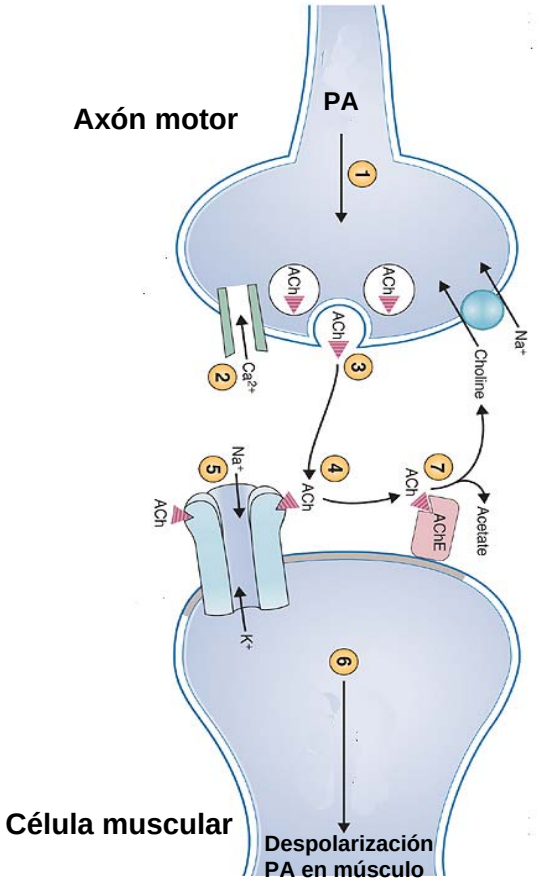


Potenciales miniatura deplaca motora (PMPP)



- La amplitud del potencial de placa motora es un múltiplo de la amplitud de los PMPM
- Cada potencial de placa motora está constituido por múltiples PMPM
- Cada PMPM se produce por la liberación de una vesícula de Ach
- El contenido de Ach de una vesícula es un cuanto de ACh

LA UNIÓN NEUROMUSCULAR COMO MODELO DE SINAPSIS



Etapas en la transmisión neuromuscular:

Síntesis de ACh

1 → Potencial de acción presináptico

Despolarización del terminal presináptico

2 → Apertura de CCaDV

Entrada de Ca^{2+} y aumento de $[Ca^{2+}]_i$

3 → Fusión de las vesículas con la membrana

Liberación de ACh → *Inactivación por AChE* (7)
a la hendidura sináptica

4 → Unión a canales activados por Ach

5 → Aumento de la permeabilidad de la
m. postináptica al Na+ y al K+

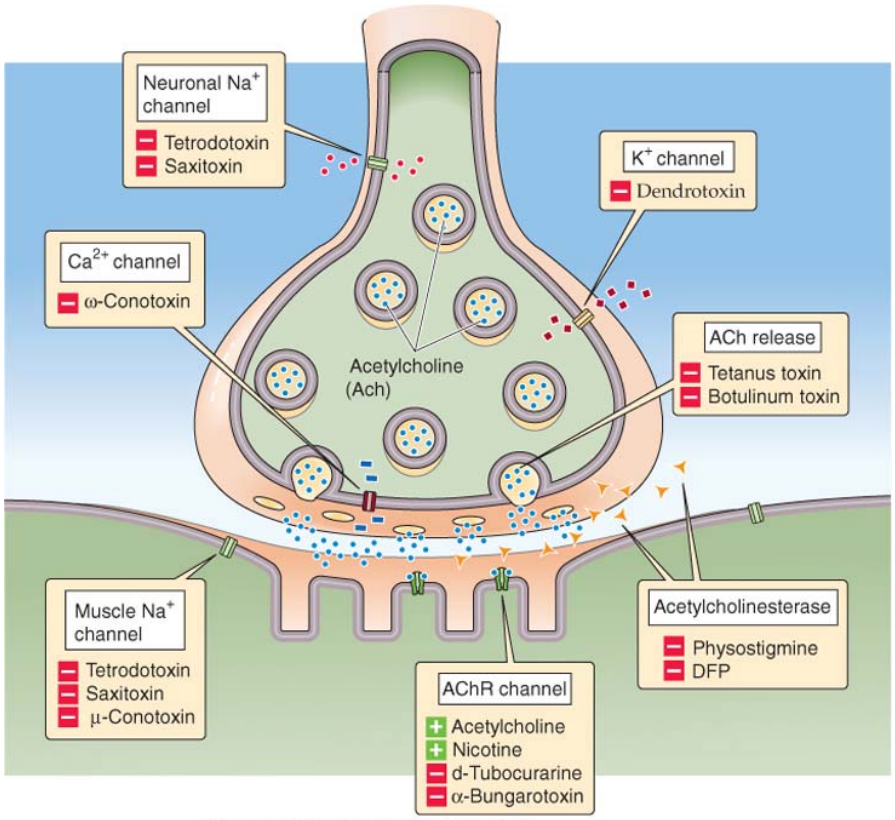
Despolarización de la célula muscular
(potencial de placa motora, PPM)

6 → *Propagación electrotónica*

PA en la célula muscular

Contracción muscular

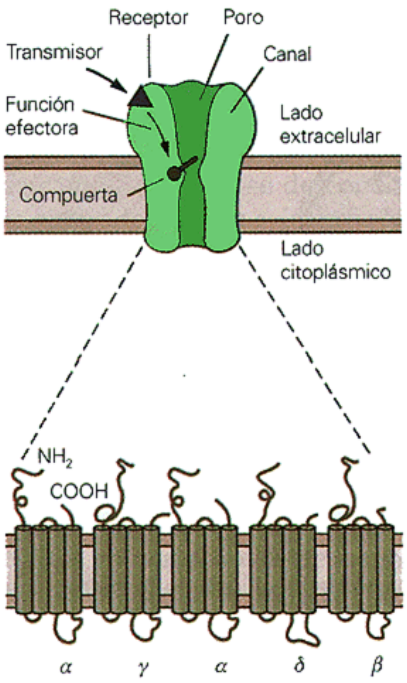
FARMACOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR EN VERTEBRADOS



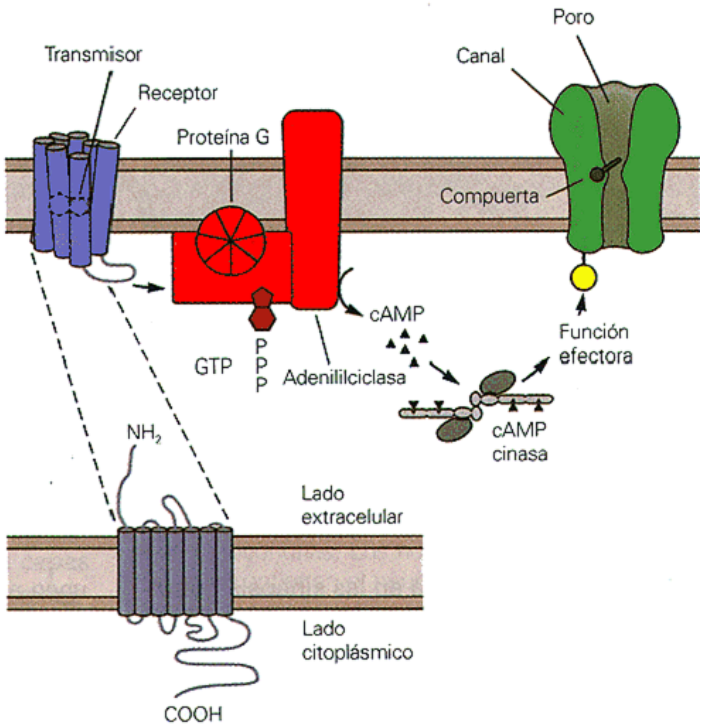
Boron & Boulpaep: Medical Physiology, 2nd Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

BASES IÓNICAS DE LOS POTENCIALES POSTSINÁPTICOS

RECEPTORES IONOTRÓPICOS

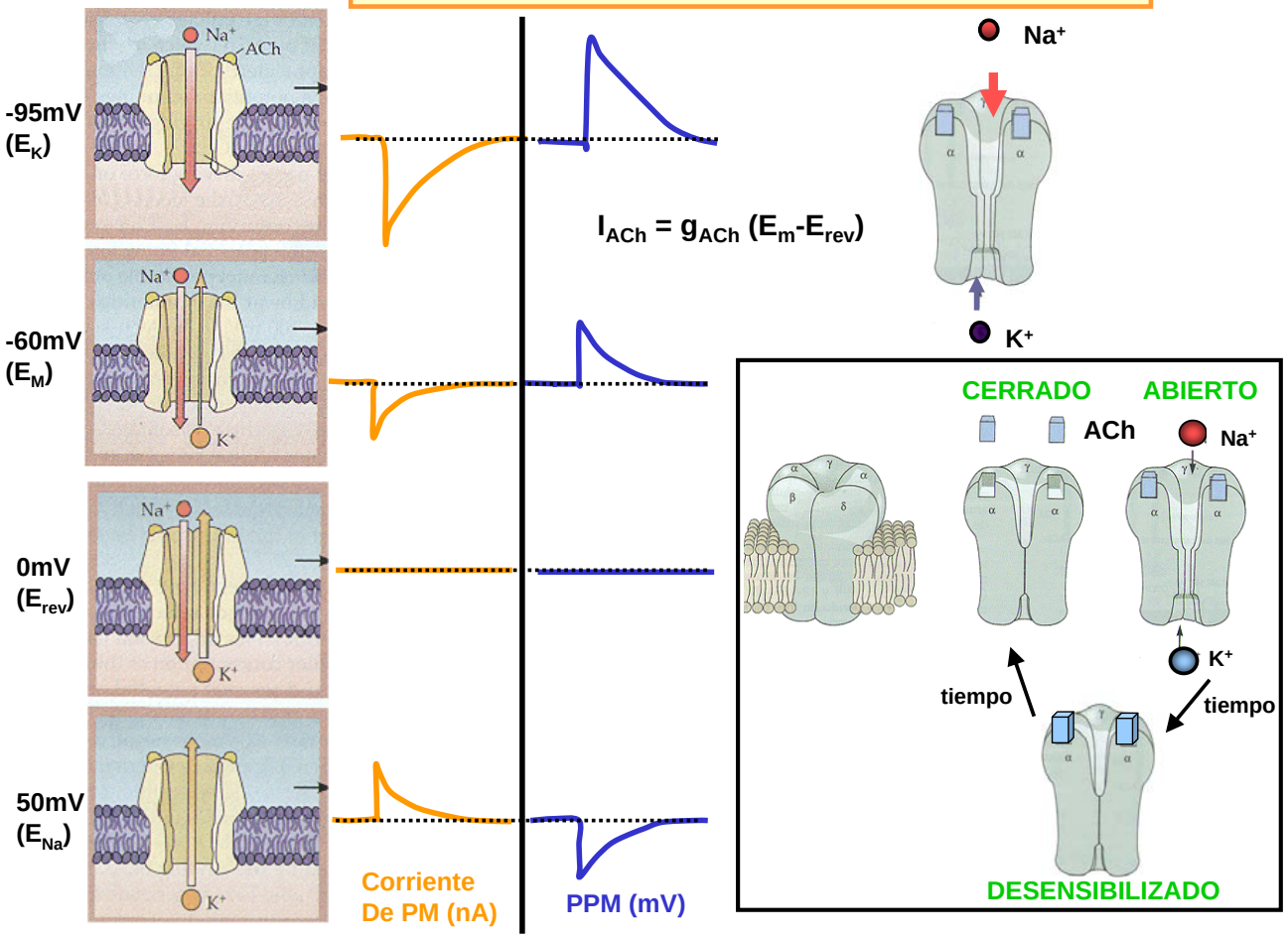


RECEPTORES METABOTRÓPICOS

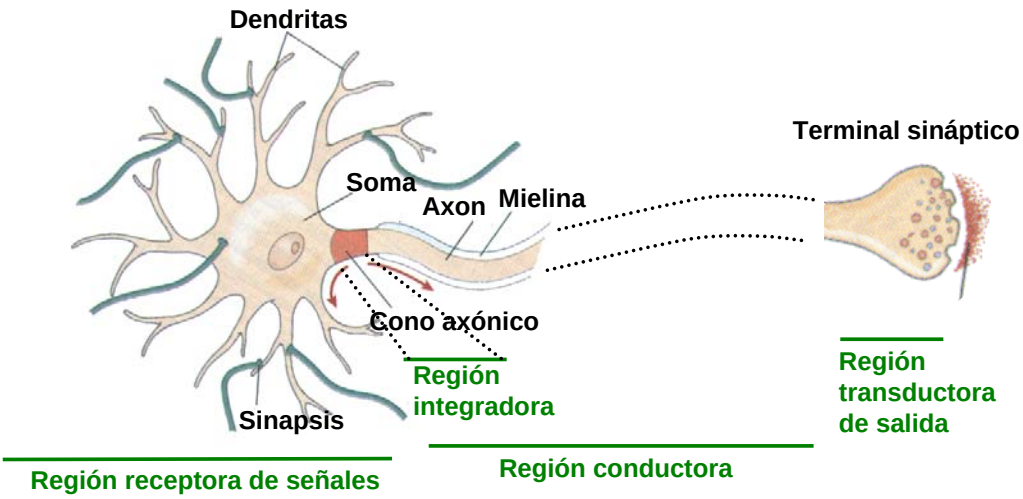


http://www.blackwellpublishing.com/matthews/neurotrans.html

BASES IÓNICAS DEL POTENCIAL DE PLACA MOTORA

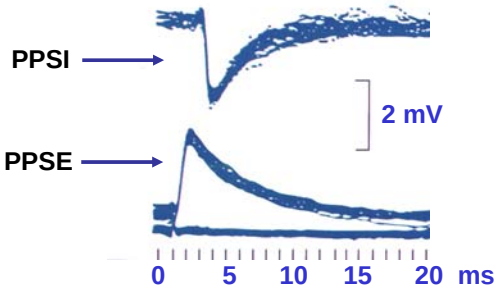


SINAPSIS ENTRE NEURONAS



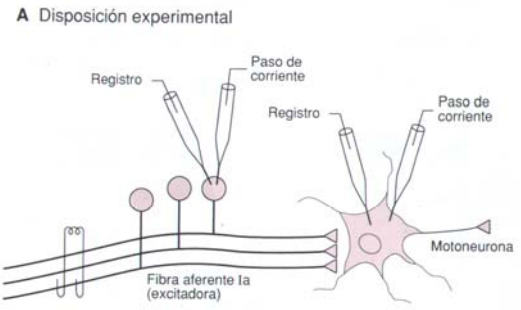
DIFERENCIAS ENTRE EL POTENCIAL DE PLACA MOTORA (PPM) Y LOS POTENCIALES SINÁPTICOS (PPS)

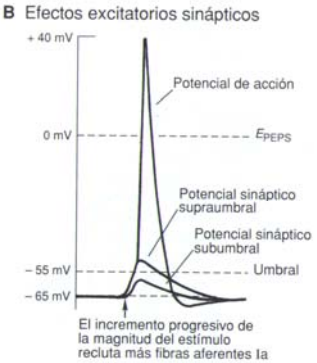
- La amplitud del PPS es mucho menor (1-2 mV)
- El signo del PPS puede ser excitatorio (PPSE) o inhibitorio (PPSI)

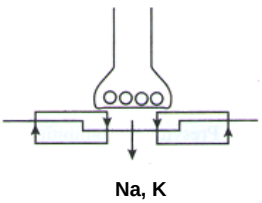


BASES IÓNICAS DE LOS POTENCIALES POSTSINÁPTICOS

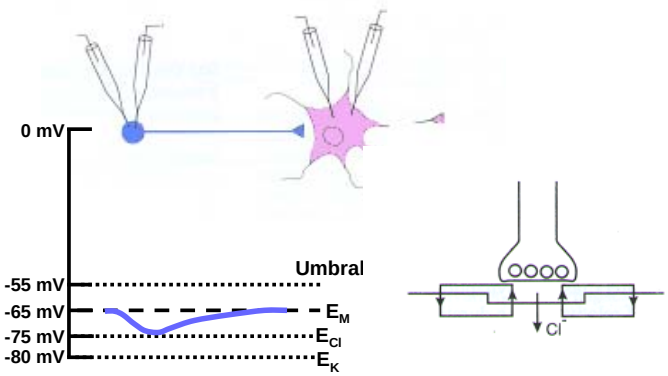
PPSE: Aumento de la permeabilidad a Na y K







PPSI: Aumento de la permeabilidad a Cl ó K



- El que la respuesta postsináptica sea un PPSE o un PPSI depende del tipo de canal acoplado al receptor .

- Lo que define si la respuesta es excitatoria o Inhibitoria es la relación entre el potencial de reversión de la corriente y el potencial umbral.

E_{rev} > Umbral ⇒ PPSE

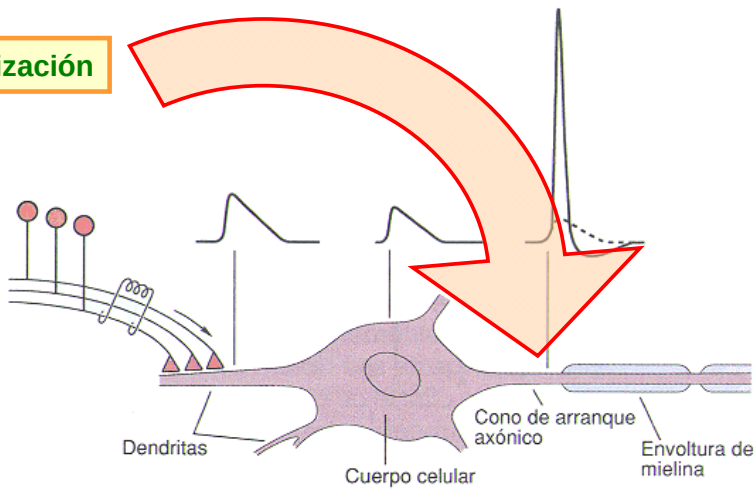
E_{rev} < Umbral ⇒ PPSI

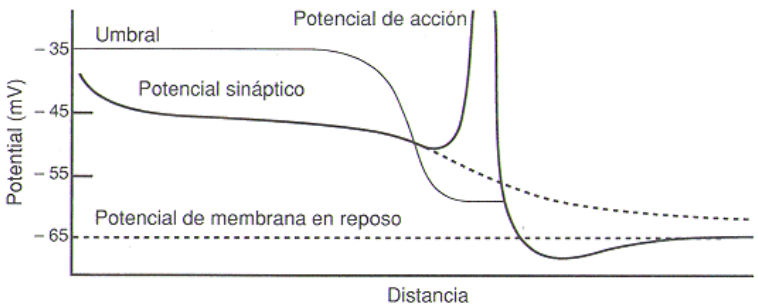
CAMBIOS EN EL POTENCIAL DE MEMBRANA

Características	Pot. sinápticos Pot. de receptor	Potencial de acción
Localización	Terminaciones sensoriales Membranas postsinápticas	axones neuronales, cels. musculares, cels. secretoras
Estímulo para el cambio	Físico o químico	Eléctrico
Naturaleza del cambio	Graduado	Todo o nada
Amplitud	Variable (normalmente<10mV)	Constante (normalmente>100mV)
Propagación	Con decremento	Sin decremento
Umbral	No	Si
Sumación	Si	No
Sentido del cambio	despolarización o hiperpolarización	Despolarización
Duración	Variable (generalmente>100ms)	Constante (generalmente<5ms)
Membrana que lo produce	No excitable	Excitable
Tipo de canal involucrado	Operado por ligando o presión	Operados por voltaje

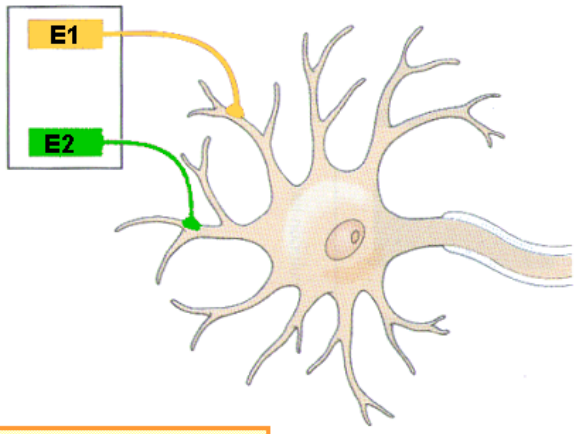
INTEGRACIÓN SINÁPTICA

1) Localización

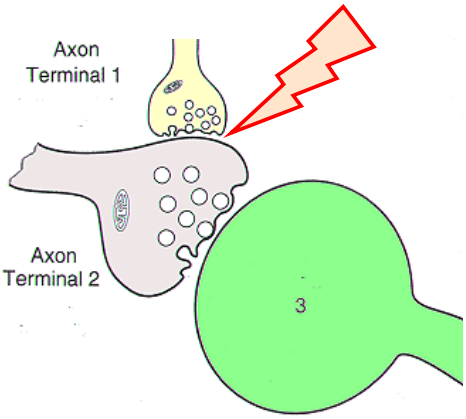




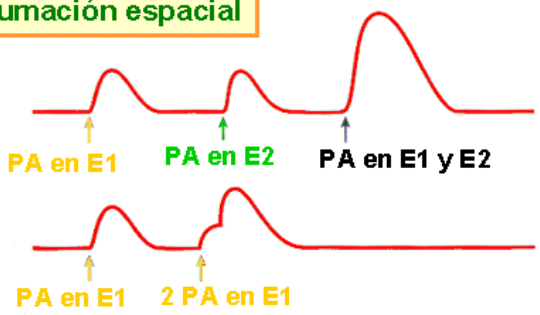
INTEGRACIÓN SINÁPTICA: 2) Mecanismos

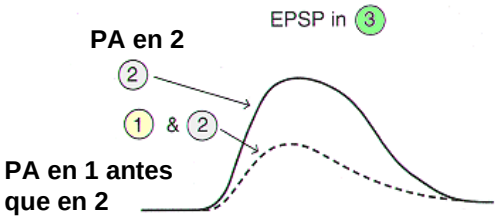


- Inhibición presináptica



-Sumación espacial

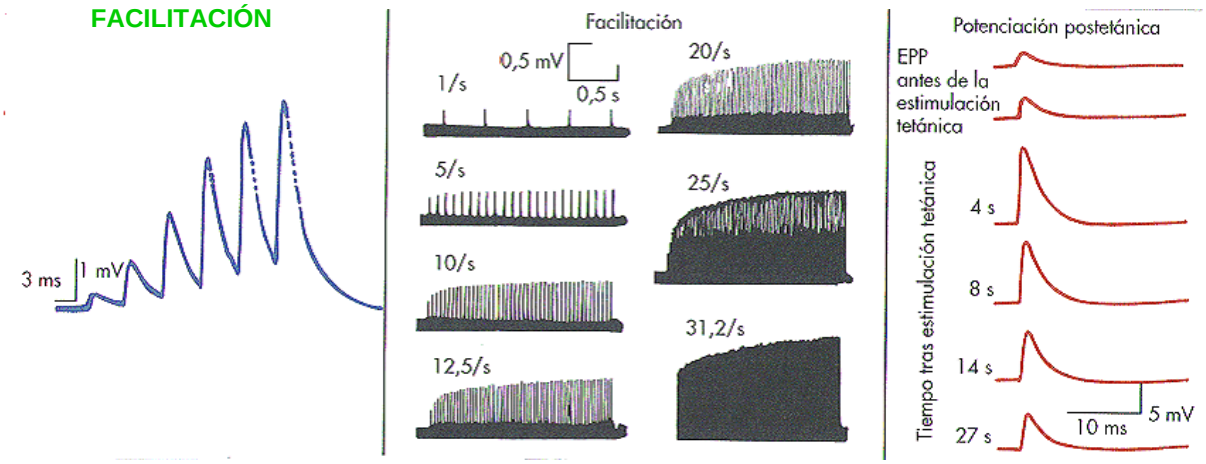




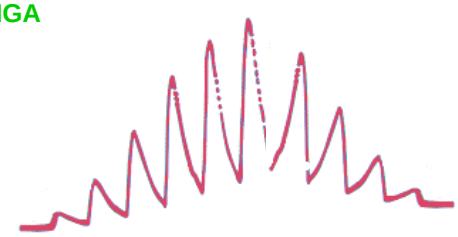
-Sumación temporal

MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD SINÁPTICA

FACILITACIÓN



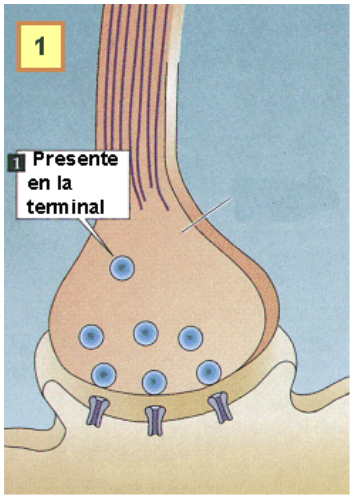
FATIGA

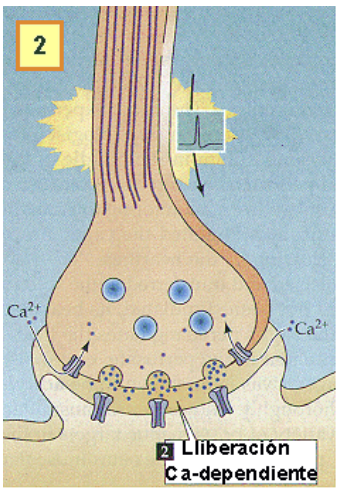


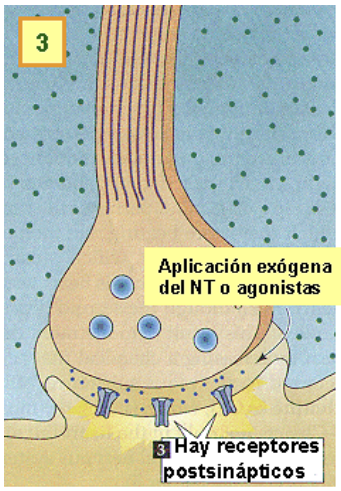
NEUROTRANSMISORES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Definición: Sustancia liberada por la célula presináptica que afecta a una célula postsináptica modificando su excitabilidad

Criterios:





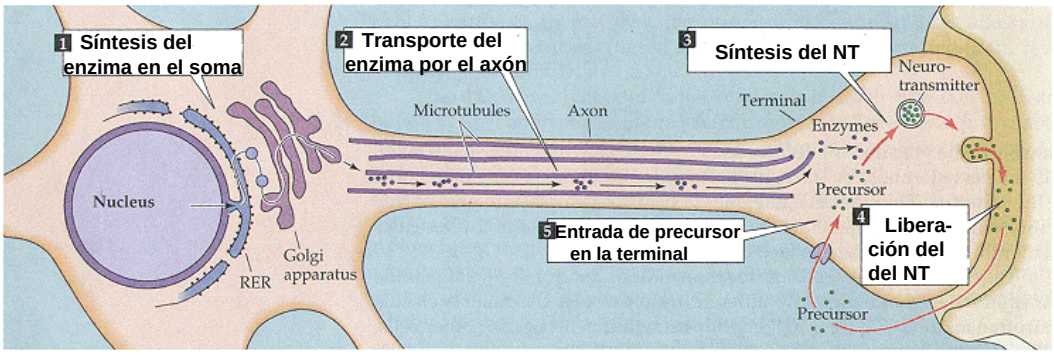


4 Su aplicación exógena tiene el mismo efecto que la estimulación presináptica

5 Los agonsitas y antagonistas tienen el mismo efecto con la estimulación presináptica que con la aplicación exógena

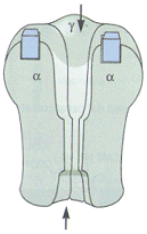
6 Existen mecanismos para su eliminación en la hendidura sináptica

NEUROTRANSMISORES CLÁSICOS (PEQUEÑAS MOLÉCULAS)

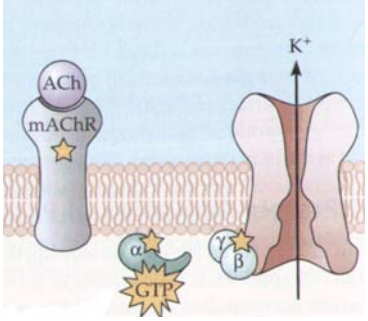


NEUROTRANSMISOR	SÍNTESIS	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	DEGRADACIÓN
ACETILCOLINA	Terminal sináptica	Placa motora SN Parasimpático Difusa en SNC	Mov, muscular NT Parasimpático Aprendizaje y memoria	Hidrólisis en el espacio sináptico

Receptores ionotropos (Nicotínico)



Receptores metabotropos (Muscarínico)

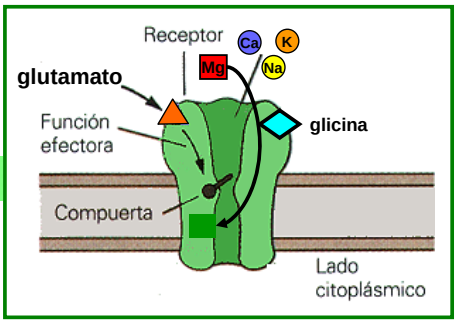


NEUROTRANSMISORES CLÁSICOS (PEQUEÑAS MOLÉCULAS)

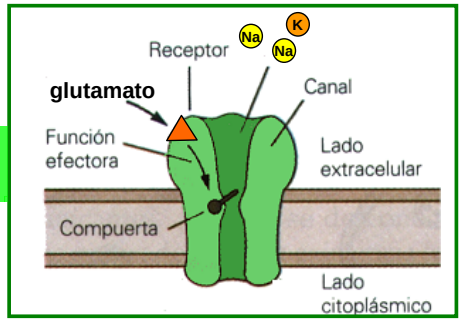
NEUROTRANSMISOR	SÍNTESIS	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	DEGRADACIÓN
GLUTAMATO	Terminal sináptica	SNC	NT EXCITADOR	Recaptación a glía y a terminal

Receptores ionotropos

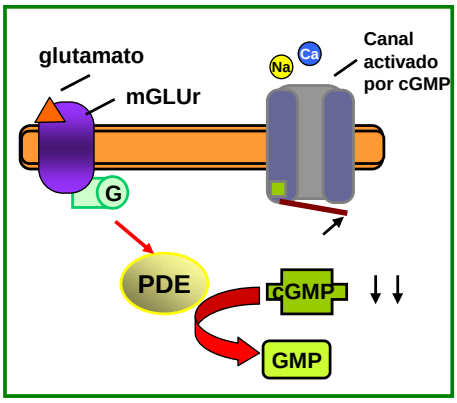
Receptor NMDA



Receptor AMPA (no NMDA)



Receptor metabotropo (mGluR)

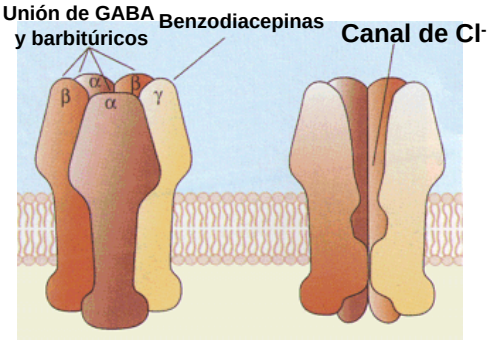


NEUROTRANSMISORES CLÁSICOS (PEQUEÑAS MOLÉCULAS)

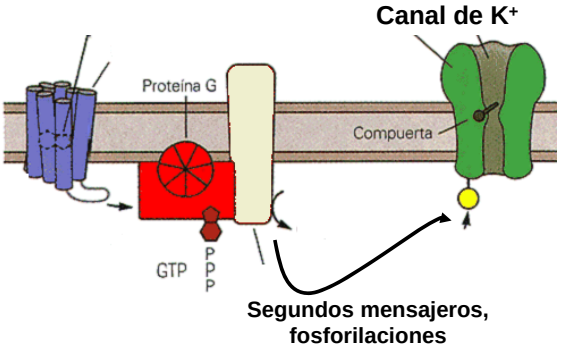
NEUROTRANSMISOR	SÍNTESIS	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	DEGRADACIÓN
GLICINA	Terminal sináptica	Médula espinal	NT INHIBIDOR	Recaptación a glía y a terminal
GABA	Terminal sináptica	SNC (cerebro)	NT INHIBIDOR	Recaptación a glía y a terminal

Receptores ionotropos (GlyR)

Receptores ionotropos ($GABA_A$ y $GABA_C$)



Receptores metabotropos ($GABA_B$)



NEUROTRANSMISORES CLÁSICOS (PEQUEÑAS MOLÉCULAS)

CATECOLAMINAS

NEUROTRANSMISOR	SÍNTESIS	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	DEGRADACIÓN
DOPAMINA	Terminal sináptica	Sustancia nigra	Control del movimiento	Recaptación a terminal
NORADRENALINA	Terminal sináptica	SN simpático Troncoencéfalo	NT simpático Ritmo sueño-vigilia	Recaptación a terminal
ADRENALINA	Terminal sináptica	Troncoencéfalo	Desconocida	Recaptación a terminal

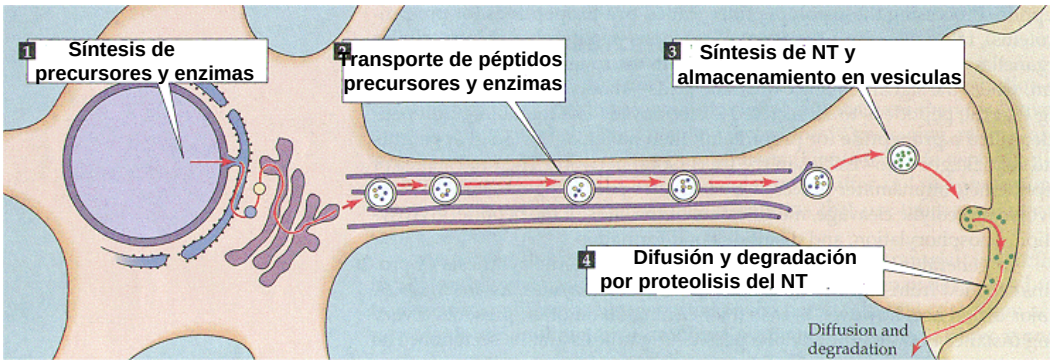
Receptores metabotropos

NEUROTRANSMISOR	SÍNTESIS	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	DEGRADACIÓN
HISTAMINA	Terminal sináptica	Hipotálamo	Regulación del estado general y metabolismo	Recaptación a terminal
SEROTONINA	Terminal sináptica	Troncoencéfalo	Control temperatura, ánimo, sueño-vigilia	Recaptación a terminal
ATP		Médula espinal	NT excitador	Hidrólisis

Receptores ionotropos

Receptores metabotropos

NEUROPÉPTIDOS



SUSTANCIA P

- En corteza, hipotálamo y médula espinal
- NT del dolor (información dolorosa y térmica)

PÉPTIDOS OPIOIDES

- Encefalinas
- Endorfinas
- Dinorfinas

- Ampliamante distribuídos en el SNC
- Función inhibitoria de las sensaciones dolorosas (=morfina)

Receptores metabotropos

Cuadro 13-1 **CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS SEÑALES ELÉCTRICAS EN LAS NEURONAS**

	Canales iónicos		
Señal	*Tipo*	*Mecanismo*	*Cualidades de la señal*
Potencial de reposo	Mayoritariamente de Cl^- y K^+ y algunos de Na^+	La mayor parte unidos a canales (algunos son canales de K^+ activados por voltaje)	Habitualmente constante, en células diferentes el rango oscila desde -45 a -90 mV
Potencial de acción	Canales de Na^+ y K^+ separados	Canales activados por voltaje; de Na^+ y K^+	Todo o nada; de 100 mV de amplitud aproximadamente, de 1-10 ms de duración
Potencial receptor	Canales aislados para ambos iones, Na^+ y K^+	Estímulos sensoriales	Graduado, rápido, varios ms de duración; varios milivoltios de amplitud
Potencial sináptico			
Sinapsis eléctrica	Las uniones íntimas (permeables a muchos iones y pequeñas moléculas orgánicas)	Algunas veces los canales pueden estar regulados por el voltaje de la membrana, el pH o Ca^{2+}	Rápidos, debido a la llegada de corriente pasiva desde la célula presináptica a la postsináptica
Conductancia incrementada	Los PEPS dependen de un tipo único de canales para el Na^+ y K^+; los PIPS dependen de canales separados de Cl^- (oK^+)	Los canales están activados directamente por el neurotransmisor	Graduados; rápido, desde varios ms a segundos de duración; varios milivoltios de amplitud
Conductancia disminuída	Canales cerrados de de K^+, Na^+ o Cl^-	Los canales están indirectamente activados por proteínas G o por segundos mensajeros	Graduados, lentos, desde segundos a minutos de duración, de uno a varios milivoltios de amplitud; contribuye a la amplitud y duración del potencial de acción

Clasificación del músculo

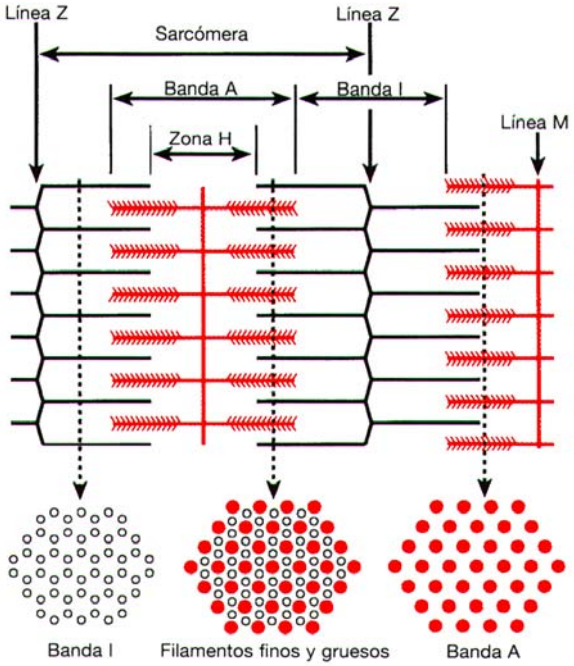
MODO DE CONTROL | **ANATÓMICA** | **HISTOLÓGICA**

- **Voluntario** → **Esquelético**
- **Involuntario** → **Cardíaco**
- **Involuntario** → **Visceral** ← **Liso**
- **Esquelético** y **Cardíaco** → **Estriado**

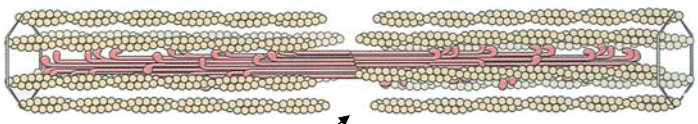
Propiedades básicas del músculo

- Transforma la energía química en energía mecánica por medio de dos proteínas: Actina y miosina.
- Estas dos proteínas se agregan formando filamentos finos (actina) o gruesos (miosina).
- El deslizamiento de los filamentos finos sobre los gruesos genera energía mecánica.
- Las células musculares controlan su actividad variando la concentración de calcio intracelular.

ULTRAESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DE LOS SARCÓMEROS



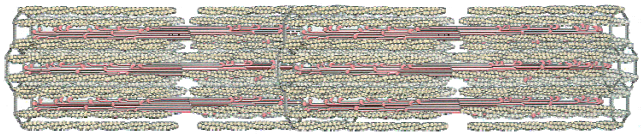
Cada filamento grueso está rodeado en sus extremos por seis filamentos delgados para formar un *sarcómero*



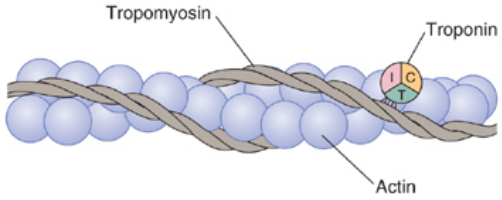
Línea M **Disco Z**

Los sarcómeros se agrupan

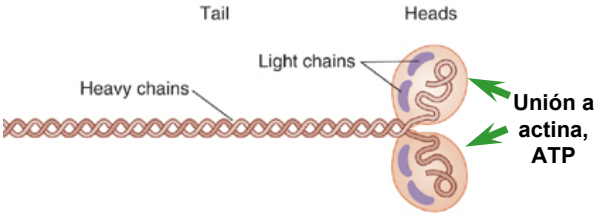
- ***en paralelo*** **en perfecto registro**
- ***en serie*****, unidos por los discos Z**



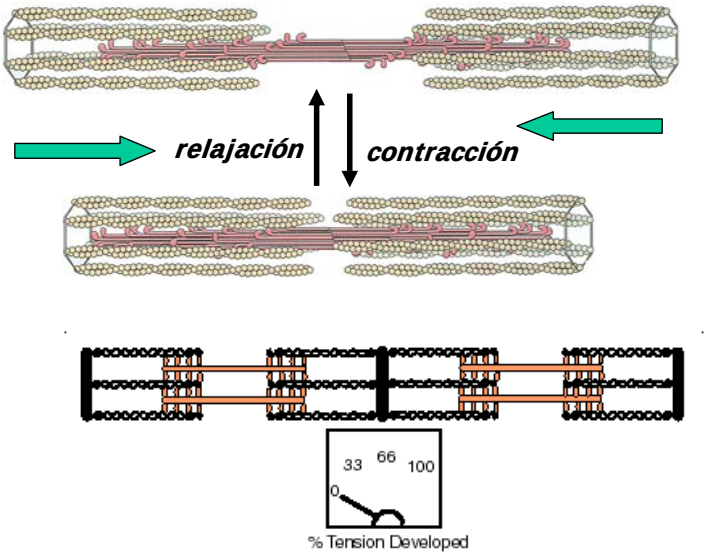
Filamentos finos: Actina, troponina, tropomiosina



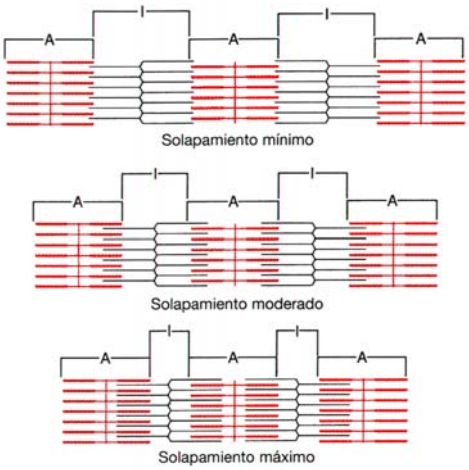
Filamentos gruesos: miosina



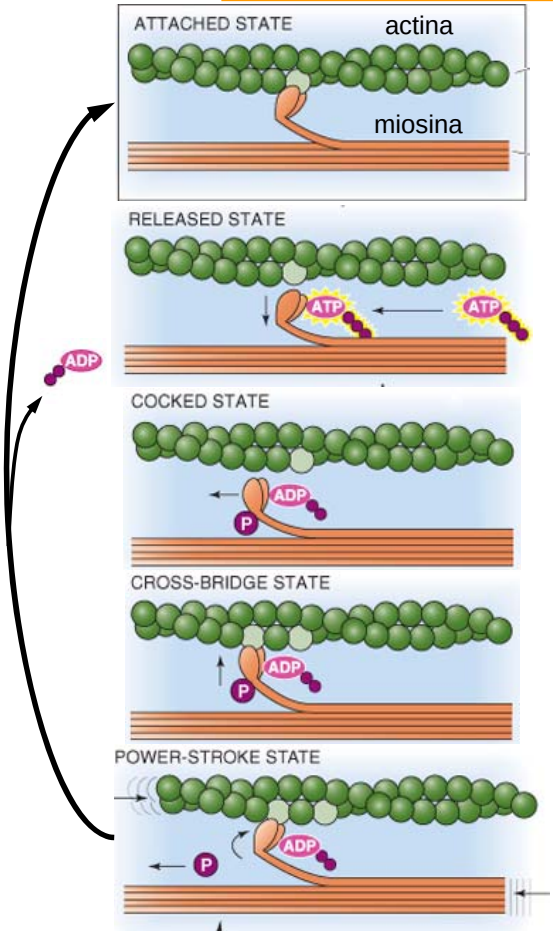
MECANISMO MOLECULAR DE LA CONTRACCIÓN: LA TEORÍA DEL DESLIZAMIENTO



La contracción tiene lugar por el deslizamiento de los filamentos finos sobre los gruesos

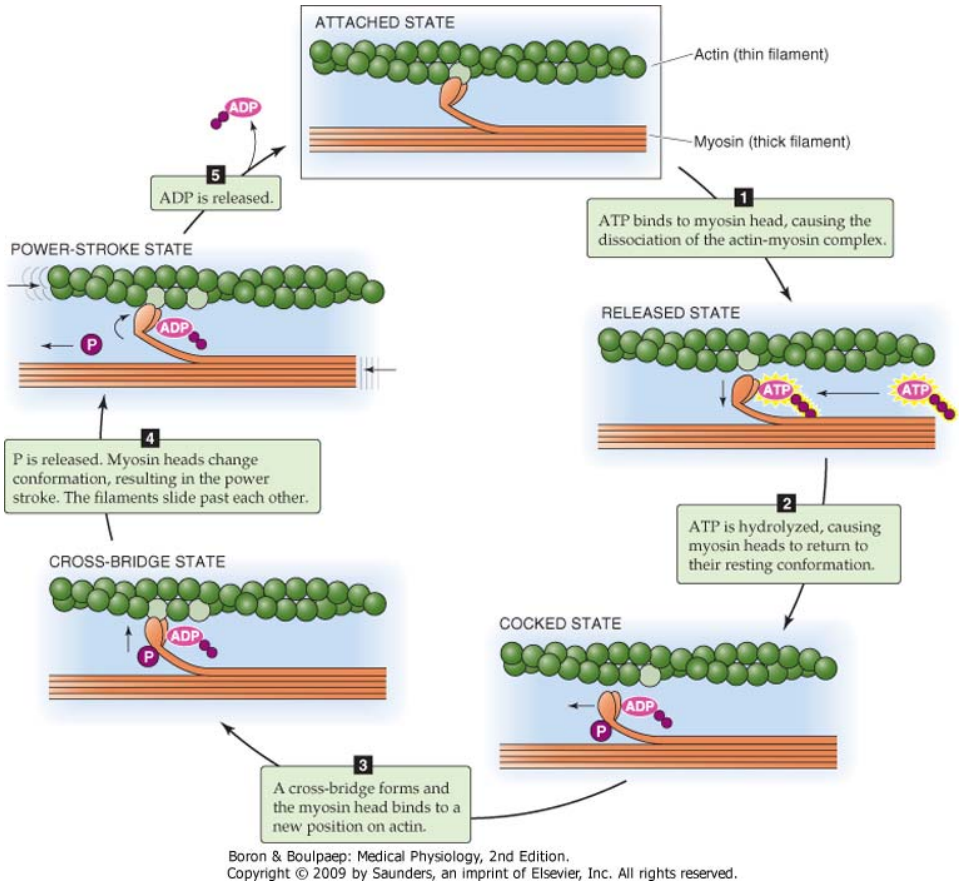


EL CICLO DE LOS PUENTES CRUZADOS



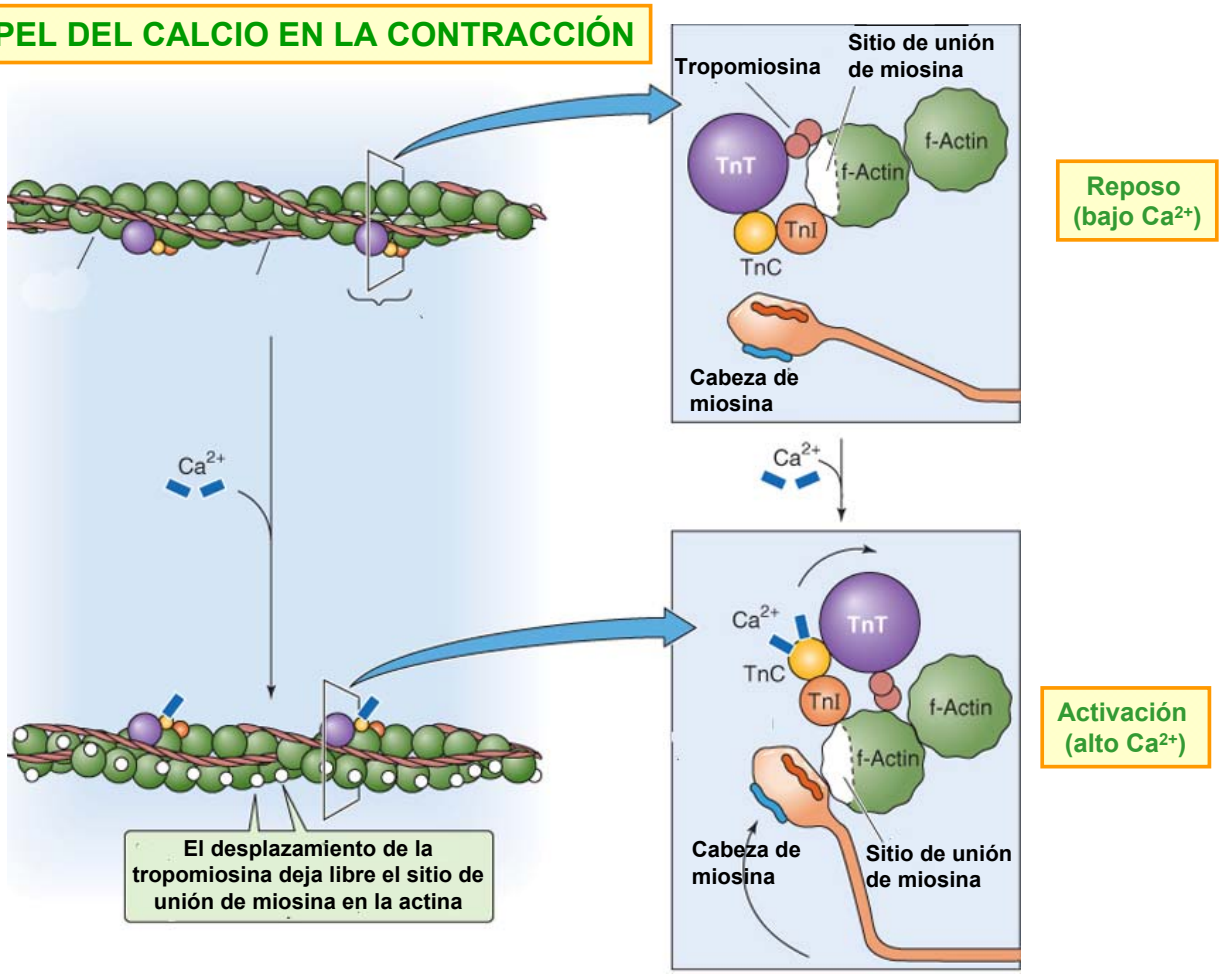
ACONTECIMIENTOS	ATP / ADP
•Rigor mortis •La miosina está unida a actina	Sin nucleótidos unidos
•La miosina une ATP •Disminuye afinidad de miosina por actina •Liberación de miosina	ATP unido
•Hidrólisis del ATP •Cambio conformacional •Estado “amartillado” o “cargado”	ATP► ADP+Pi ADP+Pi unido
•La cabeza de miosina se una a la actina en otra molécula	ADP+Pi unido
• “Golpe de potencia”, el filamento de actina se desliza Se liberan el Pi y el ADP de forma secuencial	ADP unido

EL CICLO DE LOS PUENTES CRUZADOS



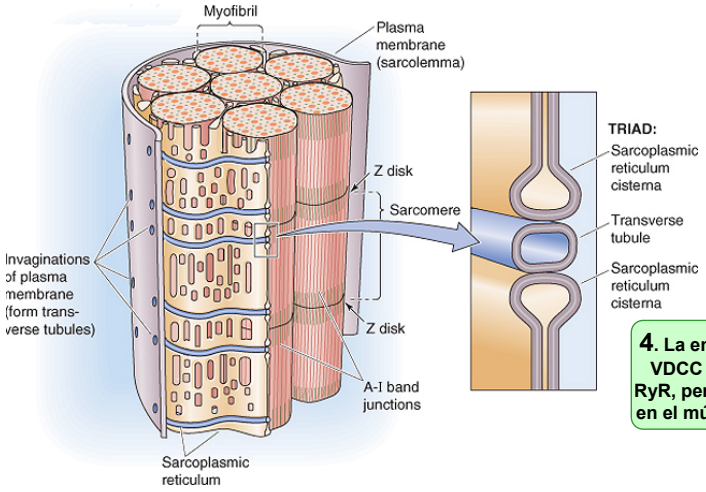
Boron & Boulpaep: Medical Physiology, 2nd Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

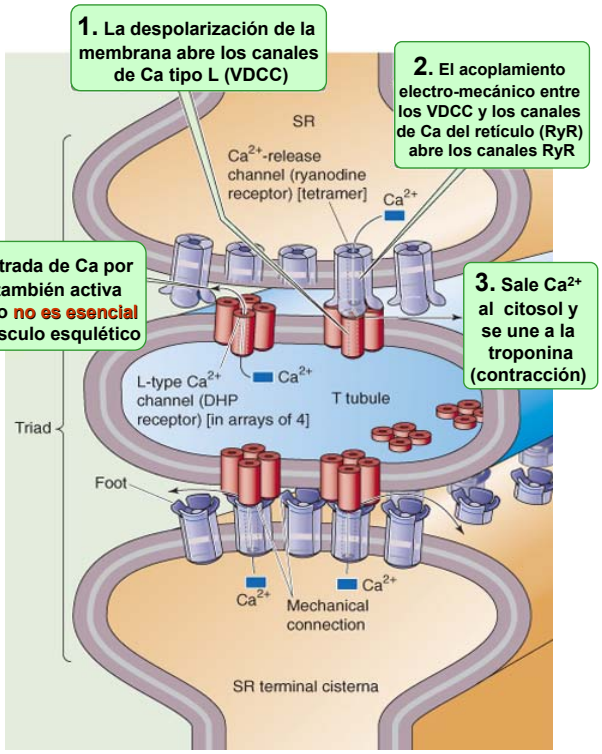
PAPEL DEL CALCIO EN LA CONTRACCIÓN

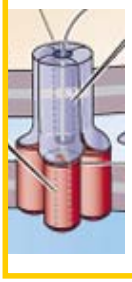


ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCIÓN

El papel de la Triada en la propagación del PA

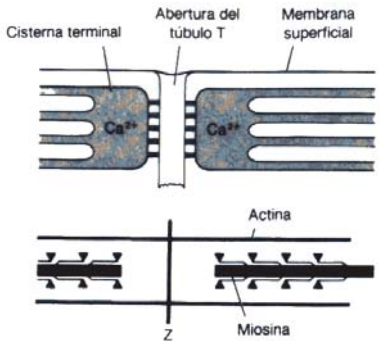




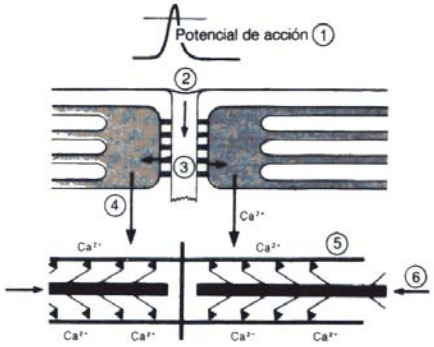


Acoplamiento ELECTROMECÁNICO:
El cambio conformacional de los canales de Ca de la membrana (VDCC o receptor de DHP) abre los canales de Ca del retículo (RyR)

SECUENCIA DE EVENTOS DURANTE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR



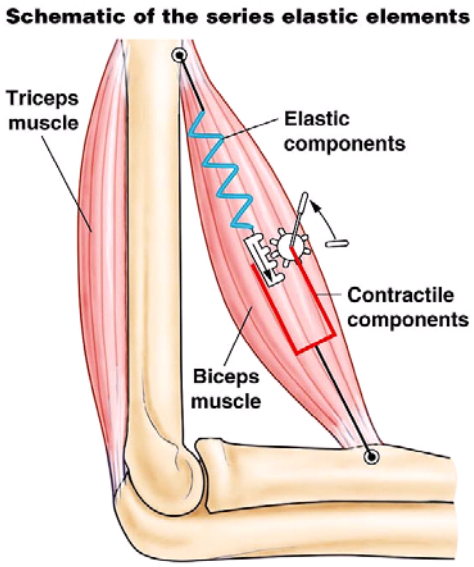
Músculo relajado

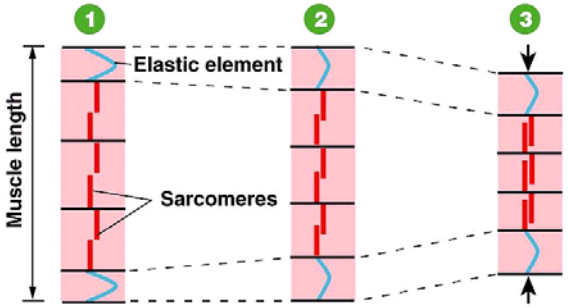


Músculo contraído

1. Llegada del PA y despolariación de la membrana
2. El PA se conduce a lo largo de los túbulos T
3. Se activan canales de Ca VD y esta activación se transmite al retículo
4. Apertura de canales de Ca del retículo y aumento del Ca citoplásmico
5. Unión del Ca a la troponina, desplazamiento de la tropomiosina e interacción actina-miosina
6. Ciclo de los puentes cruzados, hidrólisis del ATP unido a miosina y deslizamiento
7. El ADP se separa del complejo A-M y se une una nueva molécula de ATP
8. El proceso se repite mientras haya ATP y altos niveles de Ca
9. La ATPasa del retículo retira el Ca del sarcoplasma, con lo que baja el Ca sarcoplásmico y se produce la relajación

PROPIEDADES MECÁNICAS DE LA CONTRACCIÓN





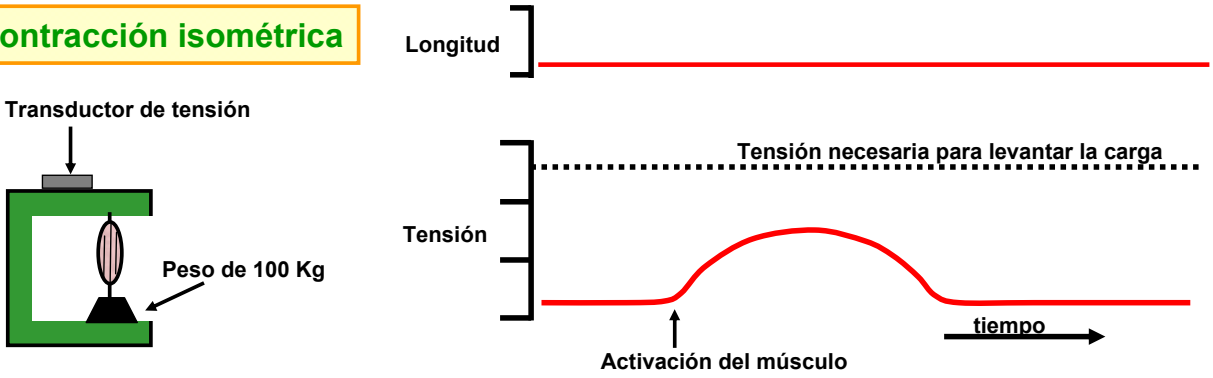
1	2	3
Musculo en reposo	**Isometric contraction:** El acortamiento del sarcómero se compensa con el estiramiento de los elementos elásticos. El músculo se mueve frente a una carga mayor que la fuerza máxima que desarrolla	**Isotonic contraction:** El sarcómero se acorta junto con los elementos elásticos. El músculo se acorta a una tensión constante e igual a la carga

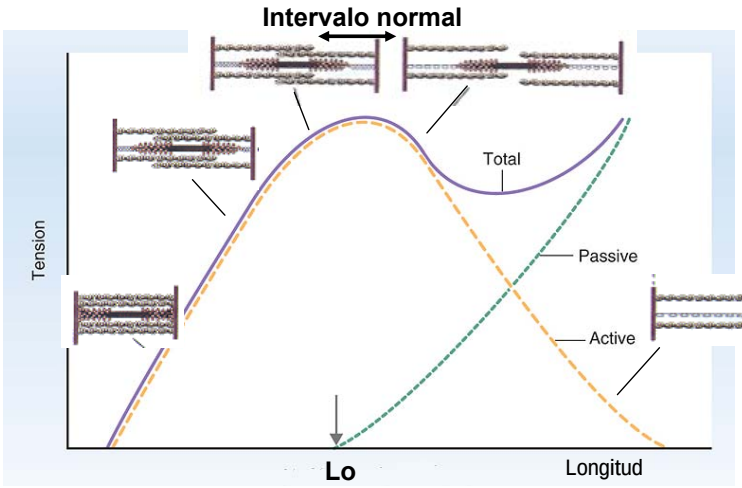
Elementos a considerar:

1. La longitud → **ISOTÓNICA**
2. El tiempo
3. La tensión → **ISOMÉTRICA**

PROPIEDADES MECÁNICAS DE LA CONTRACCIÓN

Contracción isométrica

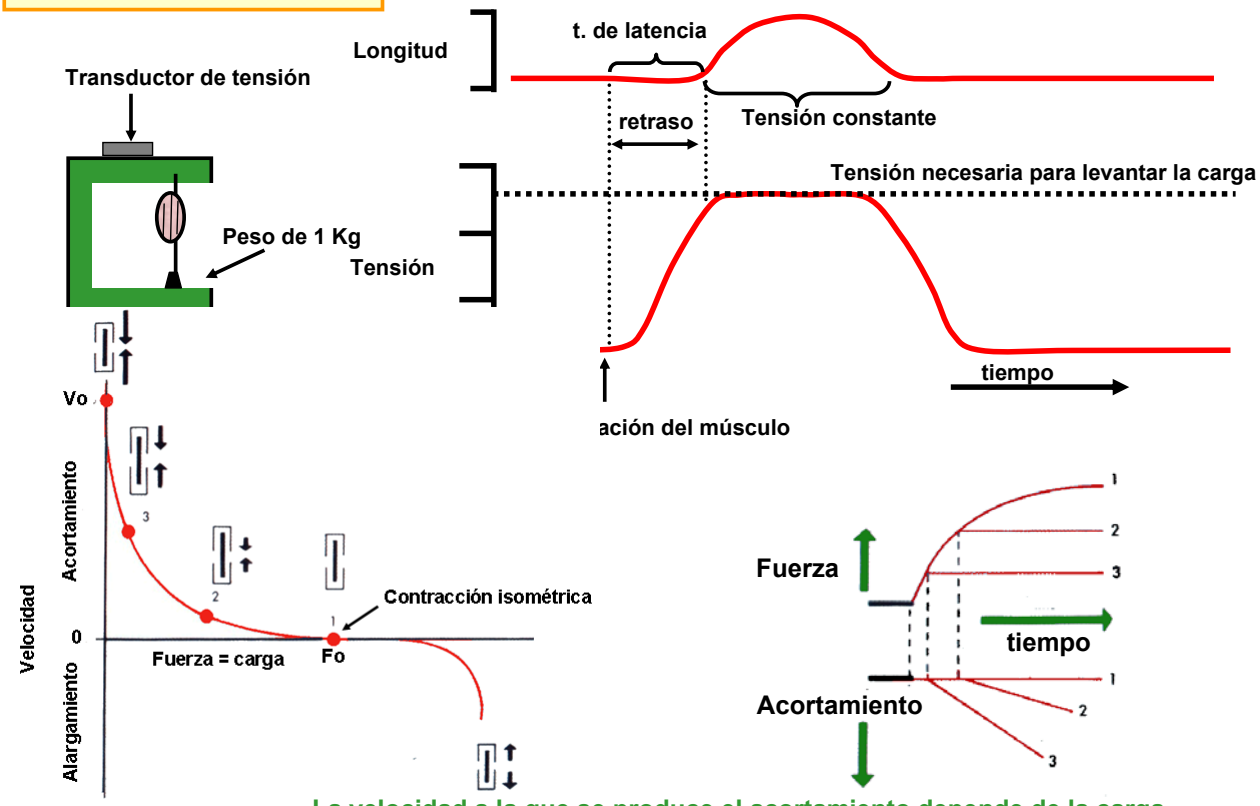




La tensión que desarrolla el músculo depende de su longitud inicial: RELACIÓN TENSIÓN-LONGITUD

PROPIEDADES MECÁNICAS DE LA CONTRACCIÓN

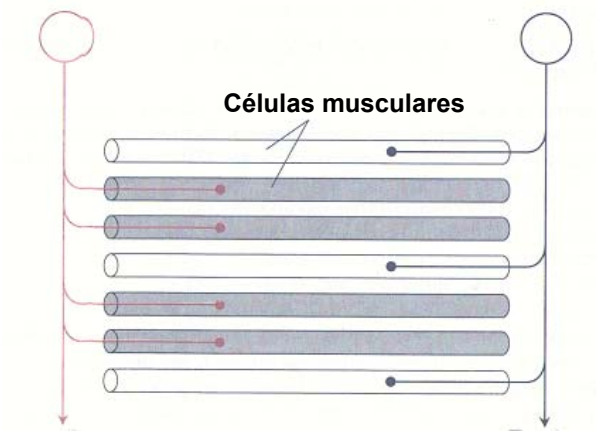
Contracción isotónica



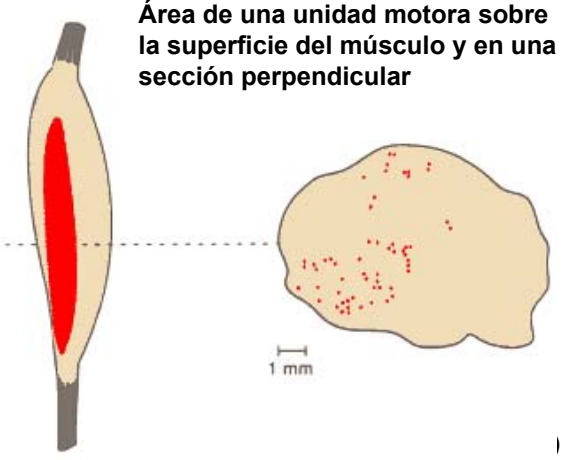
La velocidad a la que se produce el acortamiento depende de la carga

LA UNIDAD MOTORA

Motoneurona 1 Motoneurona 2



Área de una unidad motora sobre la superficie del músculo y en una sección perpendicular



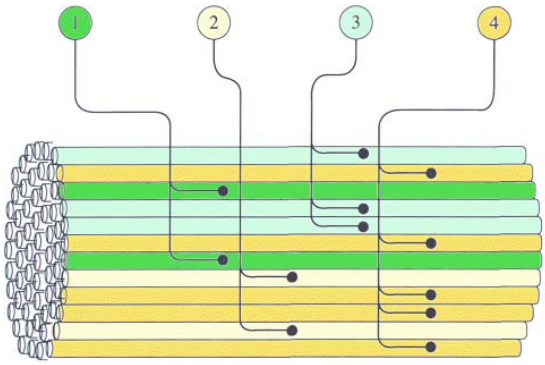
TIPOS DE UNIDADES MOTORAS:

- Rápidas
- Lentos

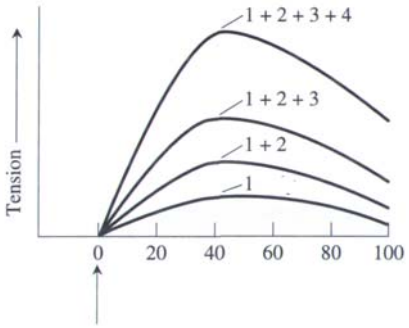
	Rápidas	Lentas
Fibras musculares	Miosina de alta actividad ATPasa	Miosina de baja actividad ATPasa
Nervio motor	Alta velocidad de conducción	Baja velocidad de conducción
Rel de inervación	Alta (grandes)	Baja (pequeñas)

REGULACIÓN DE LA FUERZA DE CONTRACCIÓN

1. Reclutamiento de unidades motoras

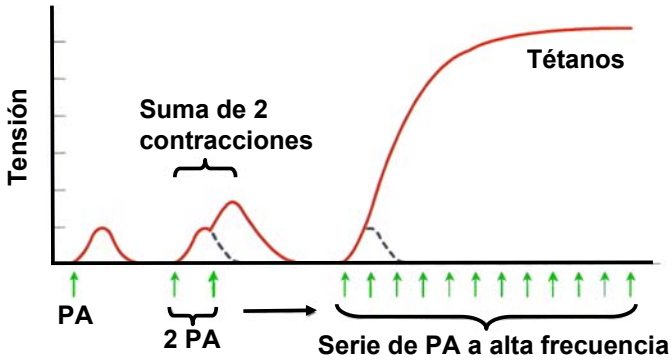


El principio del tamaño: Orden de reclutamiento fijo, en función del tamaño de la unidad motora



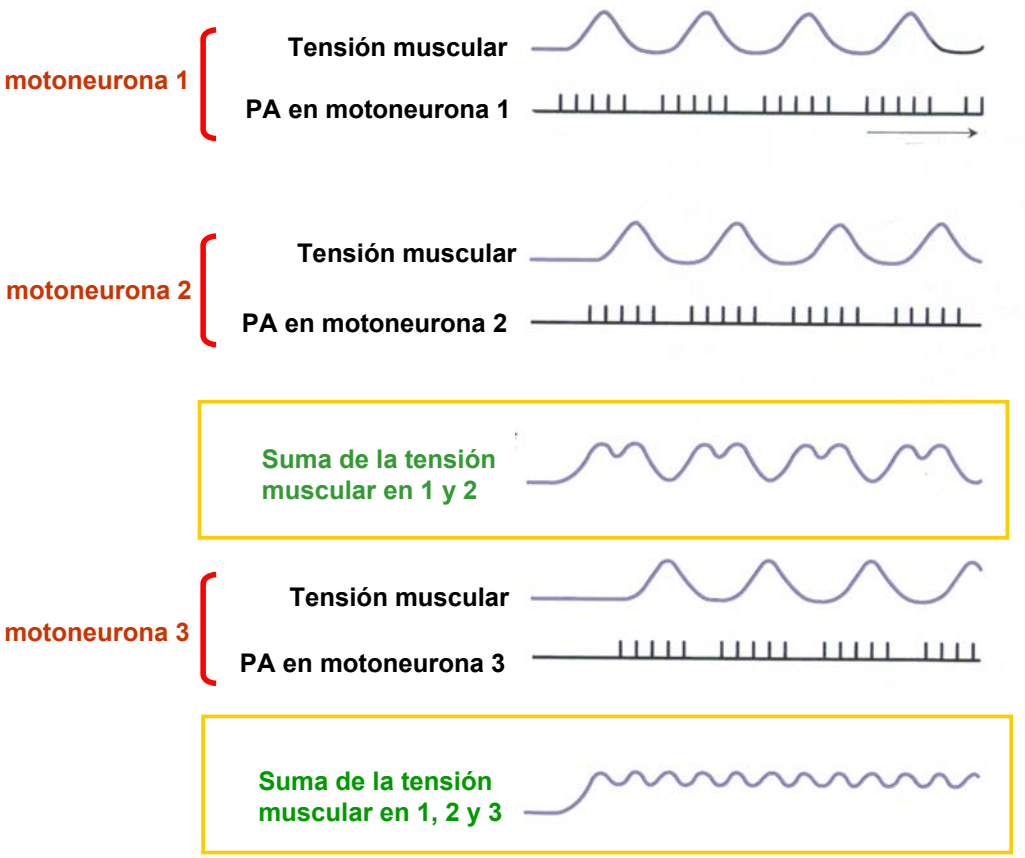
2. La longitud inicial del músculo

3. La frecuencia de estimulación

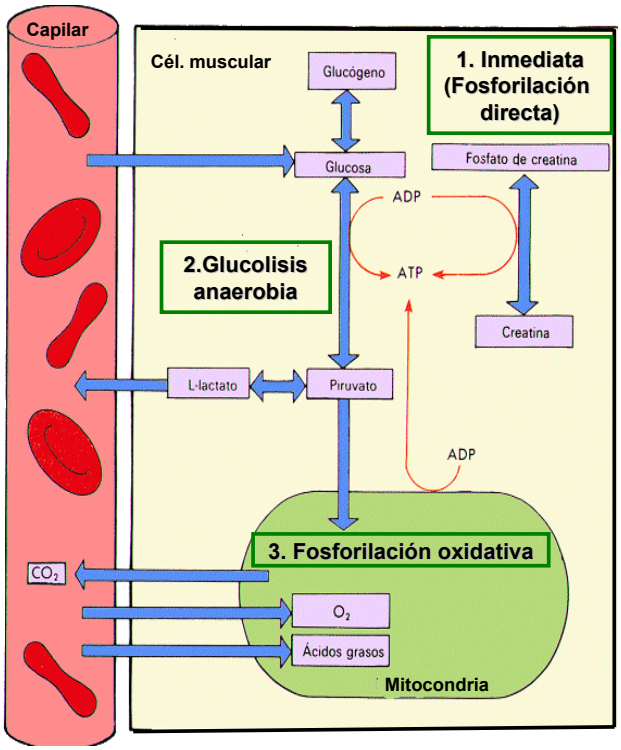


La frecuencia tetánica está en torno a 20 i/s en las fibras lentas y a 100 i/s en las rápidas

EL MANTENIMIENTO DE LA TENSIÓN MUSCULAR



ENERGÉTICA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR



1

$$ATP \rightarrow ADP + P_i + \Delta G$$

$$ADP + PCr \xrightarrow{\text{creatine kinase}} ATP + \text{Creatine}$$

$$ADP + ADP \xrightarrow{\text{adenylate kinase}} ATP + AMP$$

2

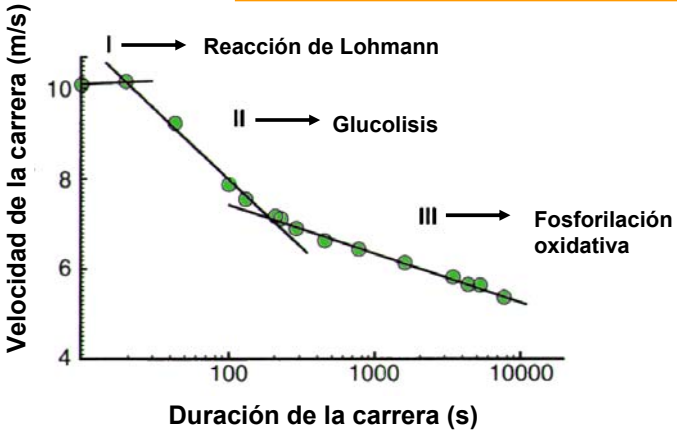
$$\underset{\text{Glucose}}{C_6H_{12}O_6} + 2\,ADP + 2\,P_i \rightarrow 2\,\underset{\text{Lactate}}{C_3H_5O_3^-} + 2\,ATP + 2\,H^+ + \text{heat}$$

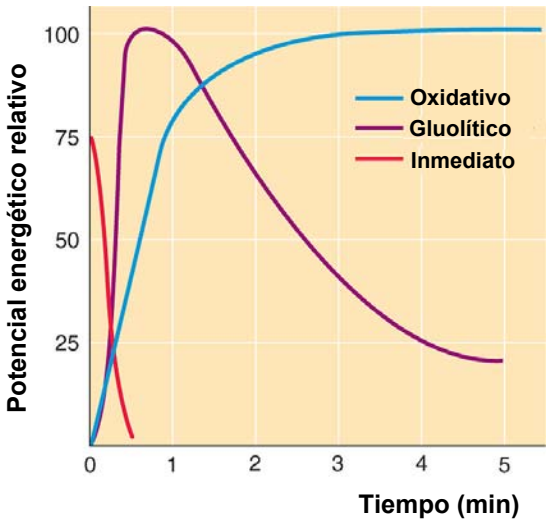
3

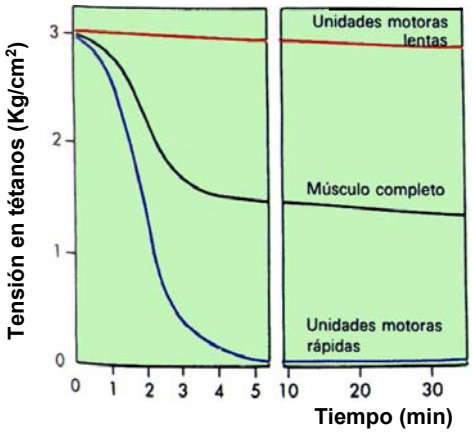
$$\overbrace{C_6H_{12}O_6}^{\text{Glucose}} + 6\,O_2 + 30\,ADP + 30\,P_i \rightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O + 30\,ATP + \text{heat}$$

Ruta	Velocidad	Alcance	ATP/Glucosa
Fosforilación directa	Inmediata	Muy limitado	0
Glucolisis	Muy rápida	Limitado	2
Fosforilación oxidativa	Lenta	Ilimitado	30

UTILIZACIÓN DE LAS DISTINTAS FUENTES DE ENERGÍA







FATIGA MUSCULAR: Disminución dependiente del uso de la capacidad del músculo para generar una fuerza

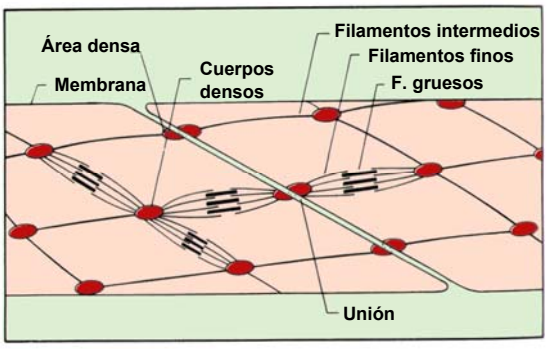
DIFERENCIAS ENTRE FIBRAS RÁPIDAS Y LENTAS

CARACTERÍSTICAS CONTRÁCTILES	FIBRAS LENTAS (OXIDATIVAS)	FIBRAS RÁPIDAS (GLUCOLÍTICAS)
Velocidad de contracción	Lenta	Rápida
Actividad ATPasa (miosina)	Baja	Alta
Duración de la contracción	Larga	Corta
Vel. de relajación (secuestro de Ca^{2+})	Lenta	Rápida

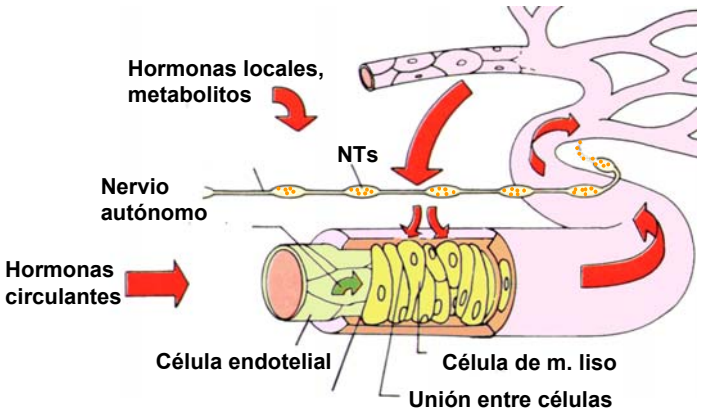
CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS	FIBRAS LENTAS (OXIDATIVAS)	FIBRAS RÁPIDAS (GLUCOLÍTICAS)
Tasa de consumo de ATP	Baja	Alta
Capacidad glucolítica	Baja	Alta
Capacidad oxidativa, nº de mitocondrias	Alto	Bajo
Contenido en mioglobina	Alto (fibras rojas)	Bajo (fibras blancas)
Contenido en glucógeno	Bajo	Alto
Vascularización	Abundante	Escasa
Diámetro de la fibra	Pequeño	Grande
Tamaño de la unidad motora	Pequeño	Grande
Orden de reclutamiento	Temprano	Tardío

MÚSCULO LISO

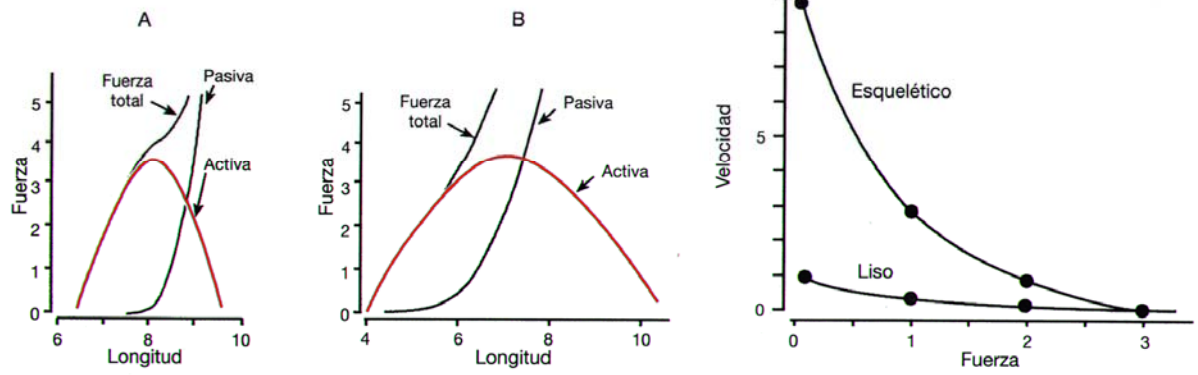
ESTRUCTURA



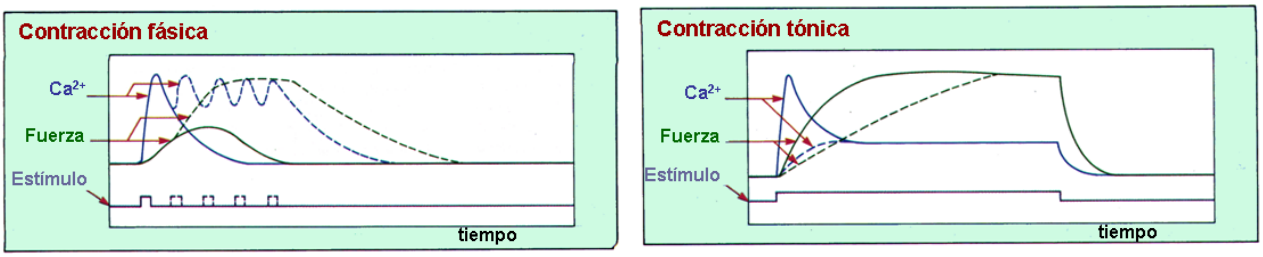
REGULACIÓN



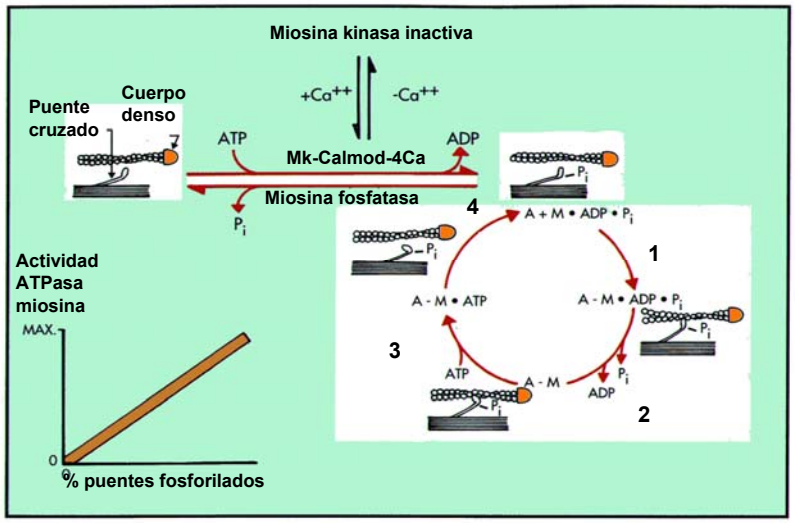
MECANISMO DE CONTRACCIÓN



PATRONES DE MOVILIZACIÓN DEL Ca^{2+} EN EL M. LISO

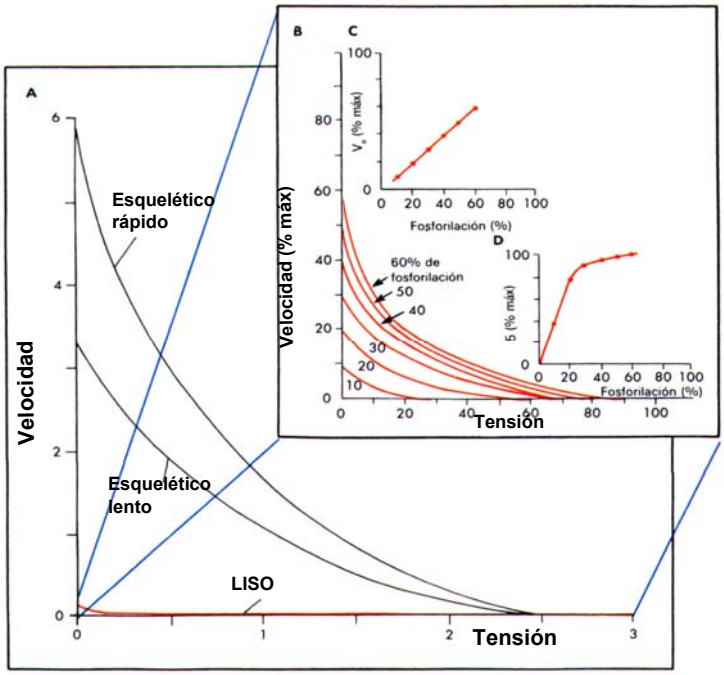


EL CICLO DE LOS PUENTES CRUZADOS EN EL MÚSCULO LISO

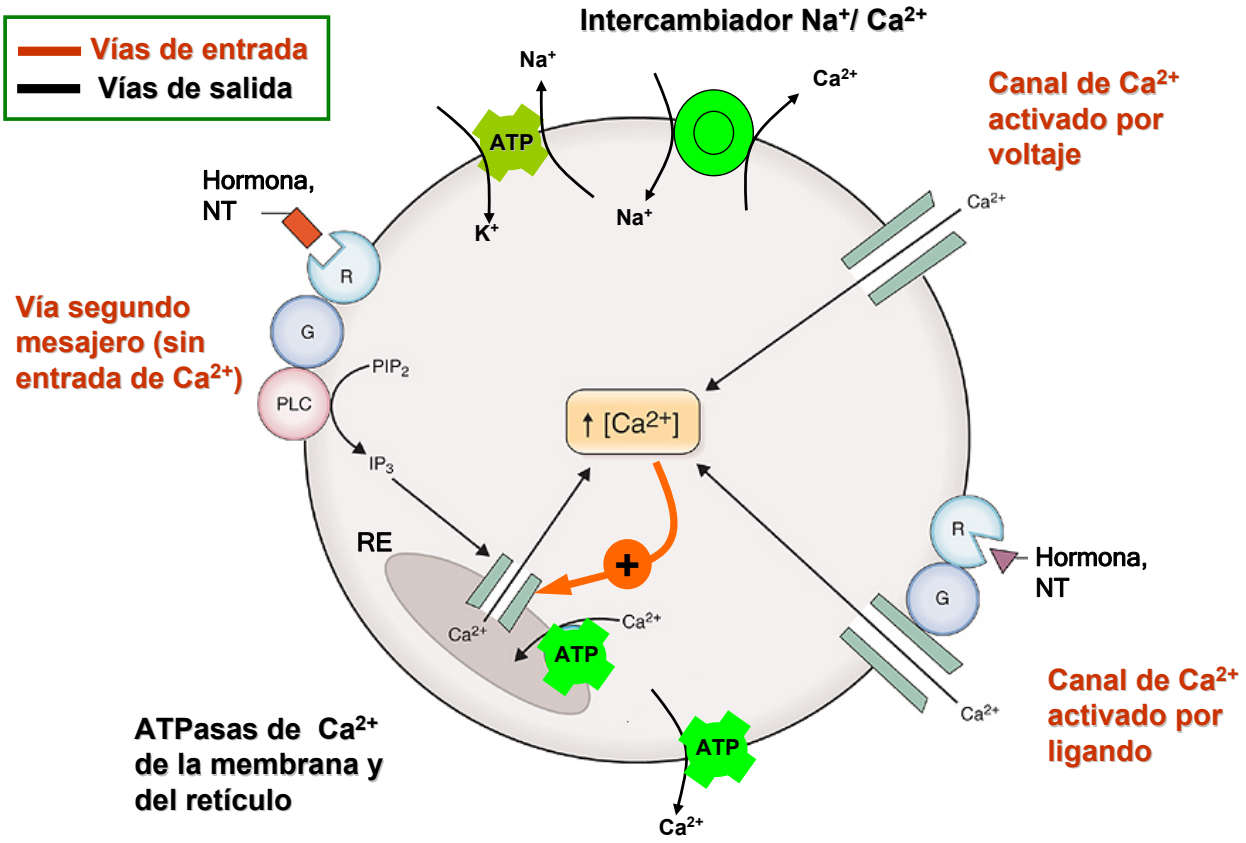


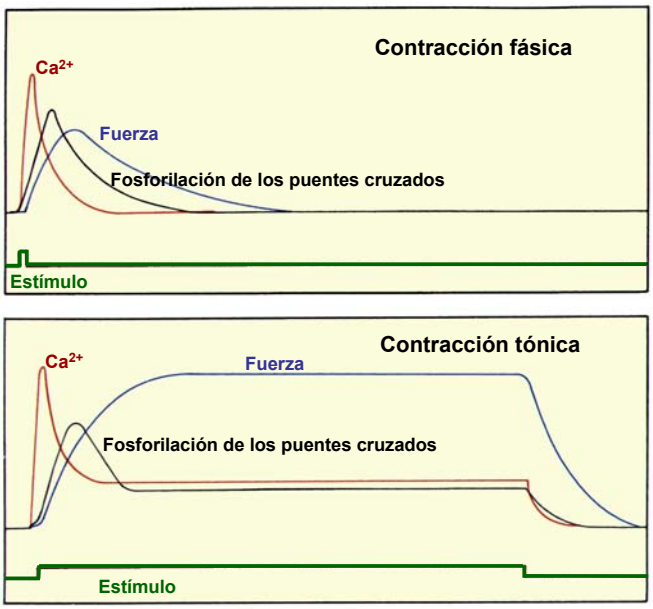
REGULACIÓN DEL CICLO DE LOS PUENTES CRUZADOS EN EL M. LISO

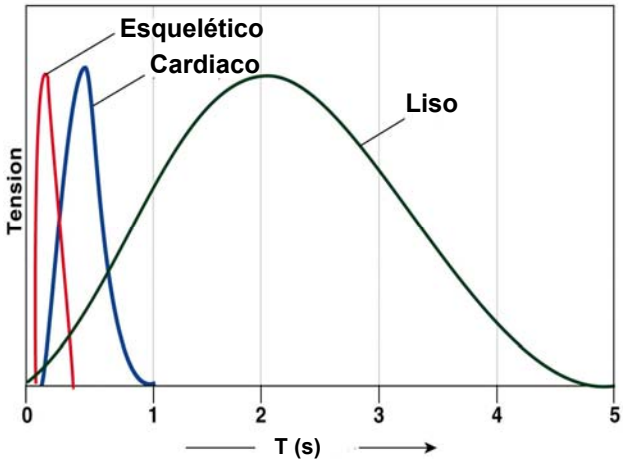
Efecto de la fosforilación sobre la velocidad del ciclo de los puentes cruzados en el m. liso



REGULACIÓN DEL CALCIO EN EL MUSCULO LISO







La complejidad de la regulación de los niveles de Ca^{2+} en el músculo liso explica algunas peculiaridades de su función:

1) La contracción se puede inducir por **estímulos eléctricos** (PAs o potenciales lentos), por **hormonas** y por **fármacos**.

2) El Ca^{2+} liberado por el retículo es la señal que inicia la contracción tanto tónica como fásica.

3) La variación en la $[Ca^{2+}]$ produce **cambios en la velocidad de contracción**, pero no en la fuerza máxima que el músculo es capaz de desarrollar.