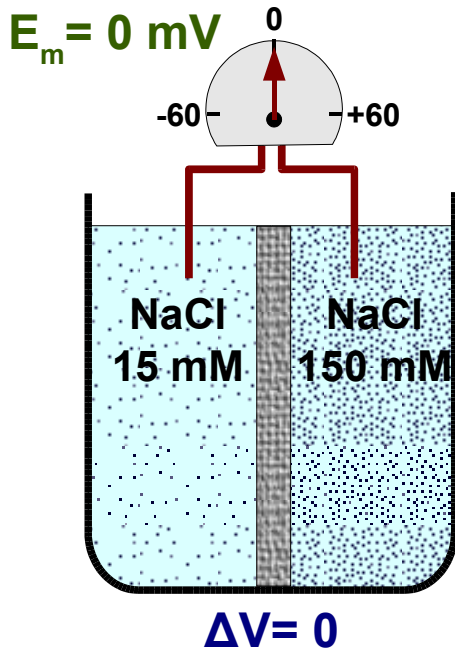


# Fisiología Molecular: Mecanismos neurales

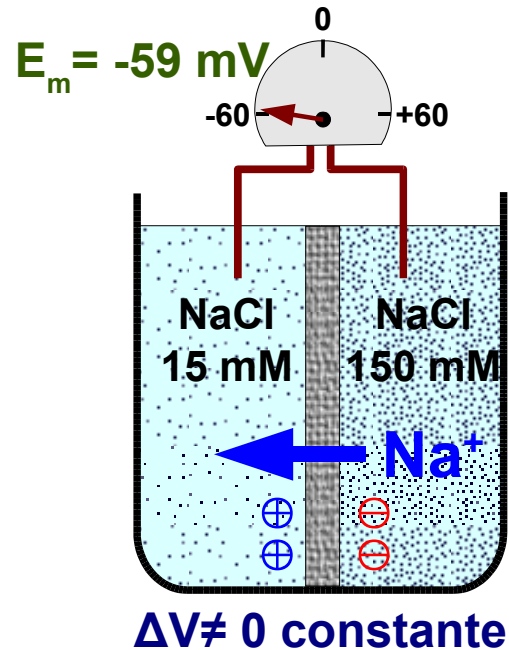
- **Potencial de membrana**
  - Difusión: ecuación de Nernst
  - Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz
- **Potencial de acción**
  - Definición y características
  - Bases iónicas: Fases y cambios de conductancia
  - Canales iónicos dependientes de voltaje
- **Propiedades electrotónicas y conducción**
  - Extensión electrotónica:  $\tau$  y  $\lambda$  y velocidad
  - Mielina y conducción saltatoria
  - Bloqueos de conducción
- **Transmisión sináptica**
  - Tipos y clasificación de sinapsis
  - Ciclo del neurotransmisor: almacenamiento, liberación y recaptura
  - Receptores ionotrópicos
- **Mecanismos sinápticos**
  - Potenciales postsinápticos: bases iónicas
  - Integración sináptica
- **Neurotransmisores**
  - Clasificaciones de neurotransmisores
  - Principio de Dale y co-transmisión
  - Metabolismo de neurotransmisores
- **Sistema Nervioso Autónomo (vegetativo)**
  - Anatomía y distribución
  - Sistemas de neurotransmisión. Cotransmisión.
  - Funciones y mecanismos implicados

# Difusión de iones: potencial de membrana

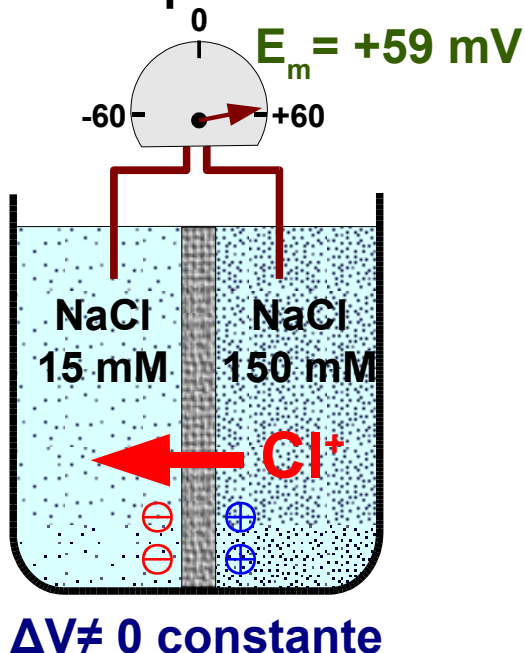
Membrana impermeable



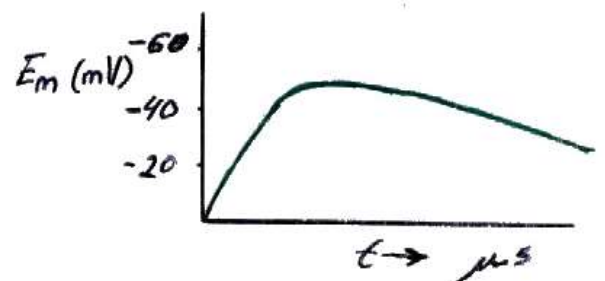
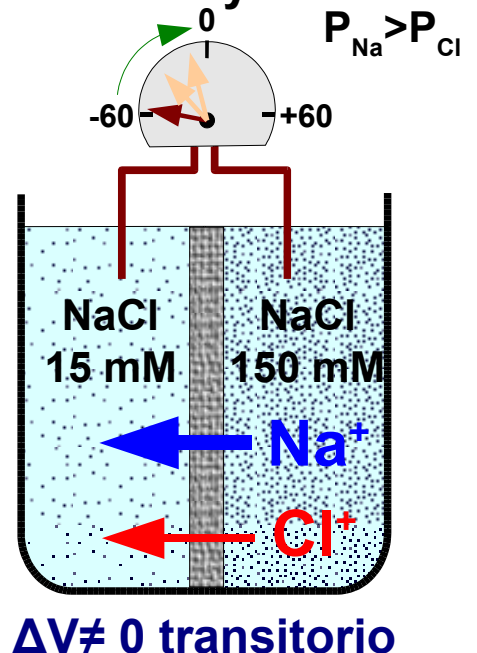
Membrana permeable a  $\text{Na}^+$



Membrana permeable a  $\text{Cl}^-$



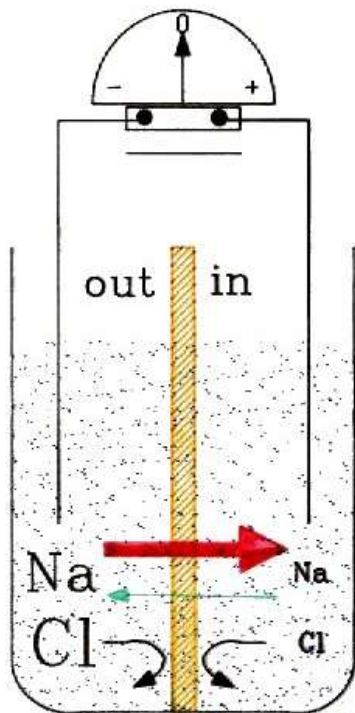
Membrana permeable  
a  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$



# Potencial de equilibrio

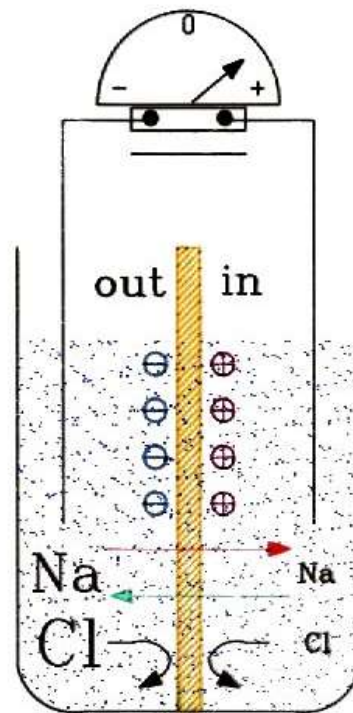
Inicio

$$E_m = 0$$



Equilibrio

$$E_m = E_{eq}$$



$$\Delta G = RT \cdot \ln \frac{[Na^+]_{destino}}{[Na^+]_{origen}} + zF \cdot E_m$$

En el equilibrio  $\Delta G = 0$  y  $E_m = E_{eq}$

$$E_{eq} = -\frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{[Na^+]_{destino}}{[Na^+]_{origen}}$$

## Ecuación de Nernst



Walther Nernst

1864-1941

Premio Nobel 1920

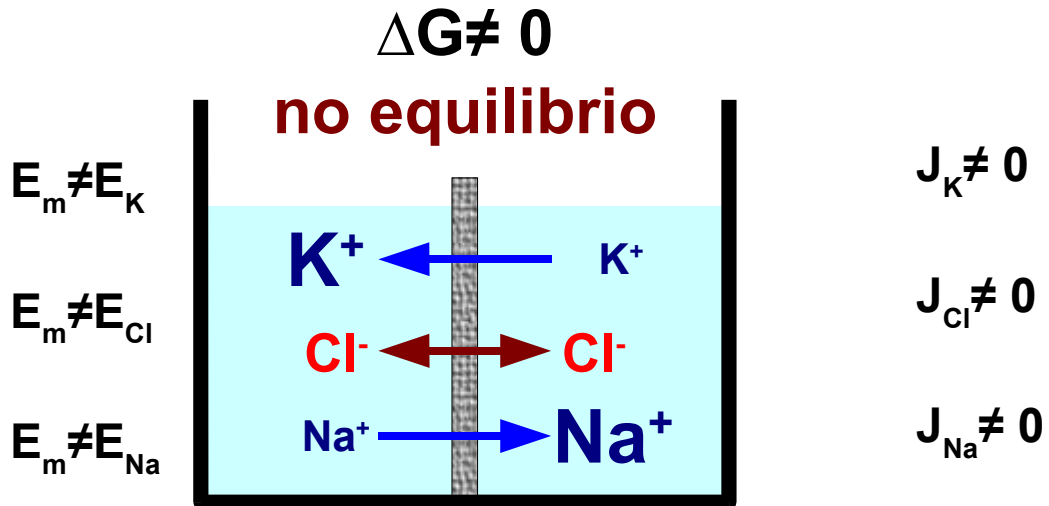
Enrique Castro, © 2004

$$R = 8.315 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

$$(1.987 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1})$$

$$F = 96480 \text{ Cb} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ ( J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{V}^{-1} \text{ )}$$

# Membrana permeable a varios iones



**Estado estacionario  $\equiv$  Transporte de carga nulo**

$$\sum I_i = \sum z_i \cdot J_i = 0$$

Puesto que  $J_i = p_i \cdot f(E_m - E_i)$

Sustituyendo  $E_i$  por la expresión de Nernst  $\sum I_i = \sum z_i \cdot p_i \cdot f\left(E_m - \frac{R \cdot T}{z_i \cdot F} \cdot \ln \frac{[X_i]_e}{[X_i]_i}\right) = 0$

$$E_m = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{p_K \cdot [K^+]_o + p_{Na} \cdot [Na^+]_o + p_{Na} \cdot [Cl^-]_i}{p_K \cdot [K^+]_i + p_{Na} \cdot [Na^+]_i + p_{Na} \cdot [Cl^-]_o}$$

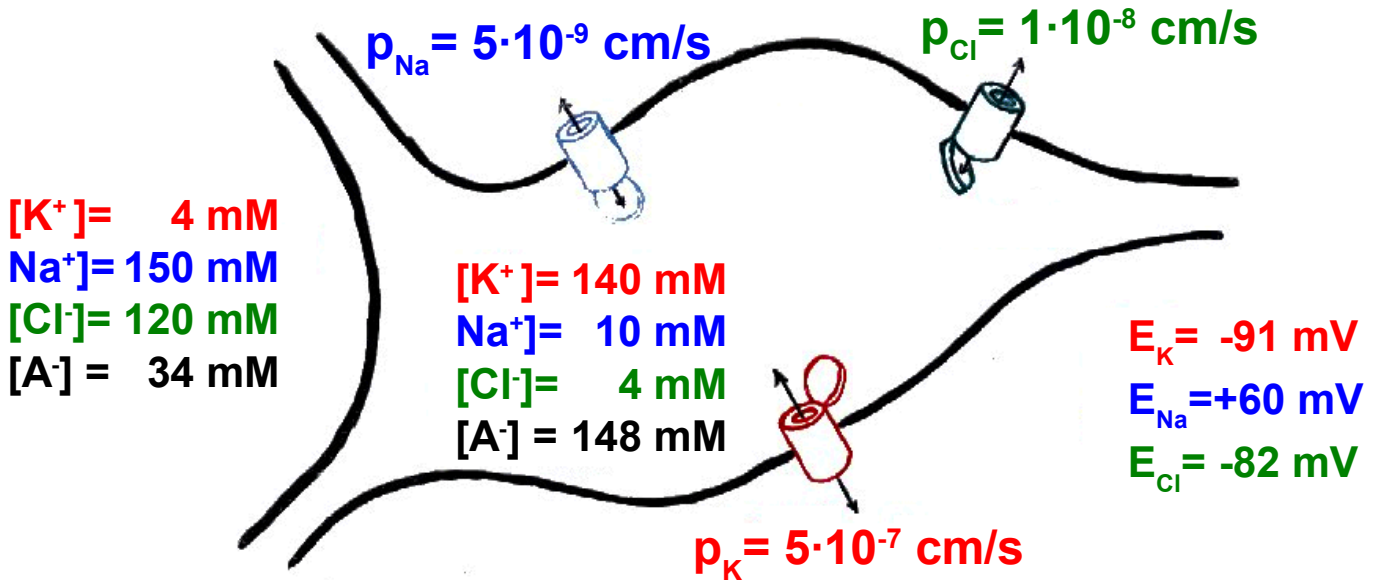
## Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz

Haciendo  $\alpha = \frac{p_{Na}}{p_K}$  y despreciando la contribución de Cl<sup>-</sup>

$$E_m = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{[K^+]_o + \alpha \cdot [Na^+]_o}{[K^+]_i + \alpha \cdot [Na^+]_i}$$

Simplificada, sólo para Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>

# Señales eléctricas por cambio de permeabilidades iónicas



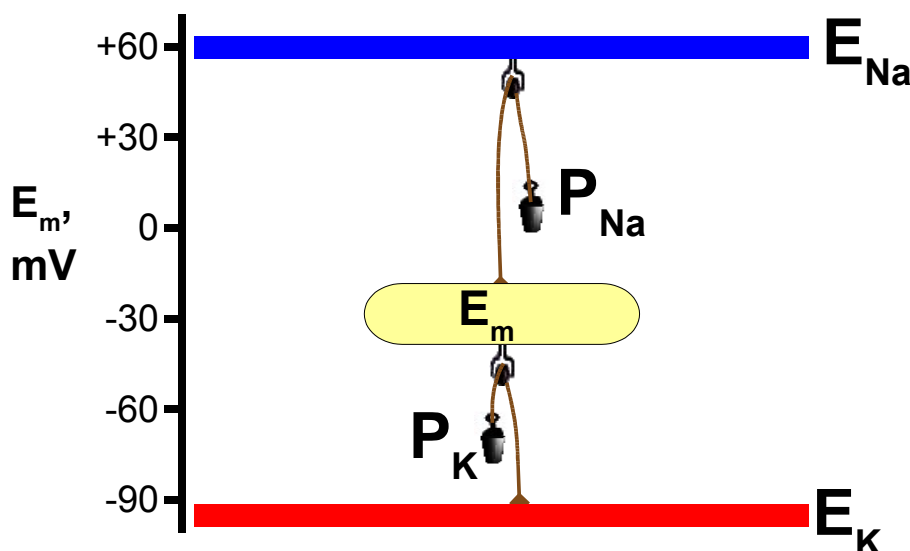
$$E_m = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{p_K \cdot [K^+]_o + p_{Na} \cdot [Na^+]_o + p_{Cl} \cdot [Cl^-]_i}{p_K \cdot [K^+]_i + p_{Na} \cdot [Na^+]_i + p_{Cl} \cdot [Cl^-]_o} = -83 \text{ mV}$$

$$P_K \uparrow \times 200 \rightarrow E_m = -91 \text{ mV}$$

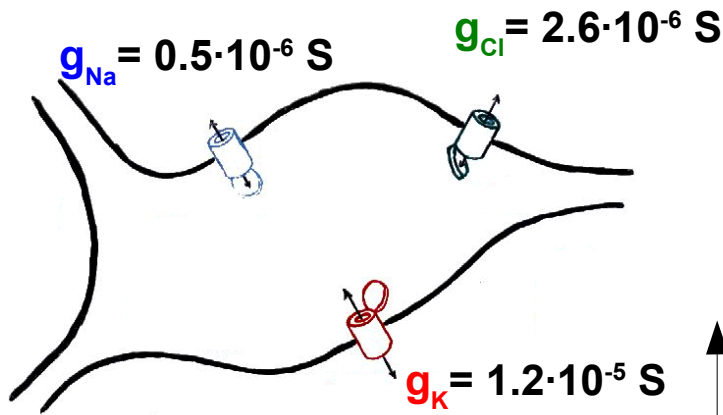
$$P_{Na} \uparrow \times 500 \rightarrow E_m = +34 \text{ mV}$$

$$P_{Cl} \uparrow \times 200 \rightarrow E_m = -86 \text{ mV}$$

$$+ P_{Na} \uparrow \times 500 \rightarrow E_m = +3 \text{ mV}$$



# Ec. Goldman: circuito equivalente y conductancias iónicas



$g_i \neq p_i$

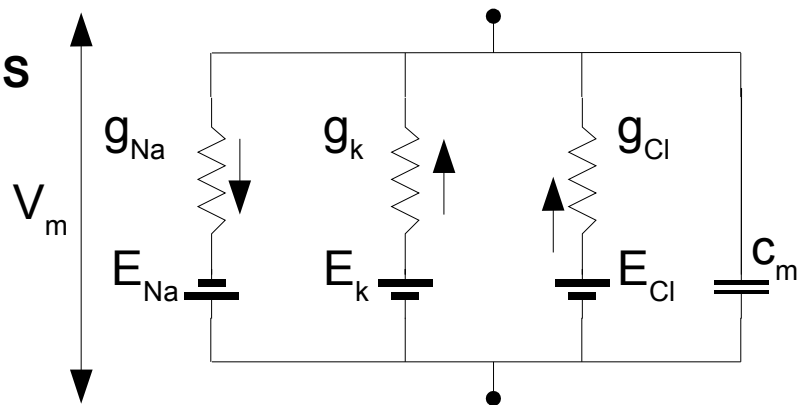
## Ley de Ohm

$$I_K = g_{Na} \cdot (V_m - E_K)$$

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot (V_m - E_{Na})$$

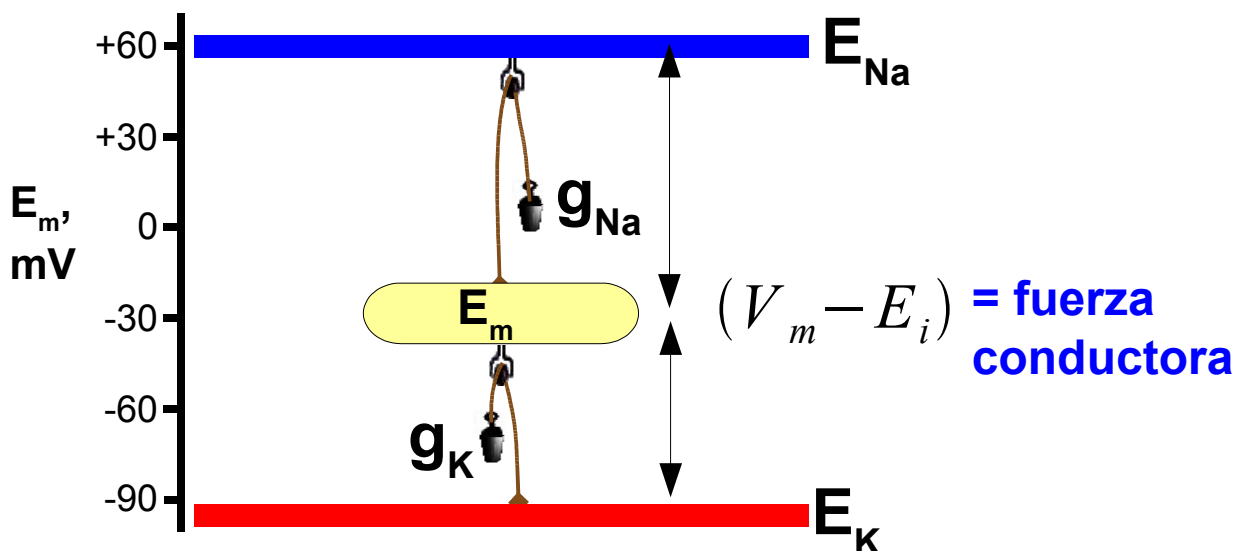
$$I_{Cl} = g_{Cl} \cdot (V_m - E_{Cl})$$

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



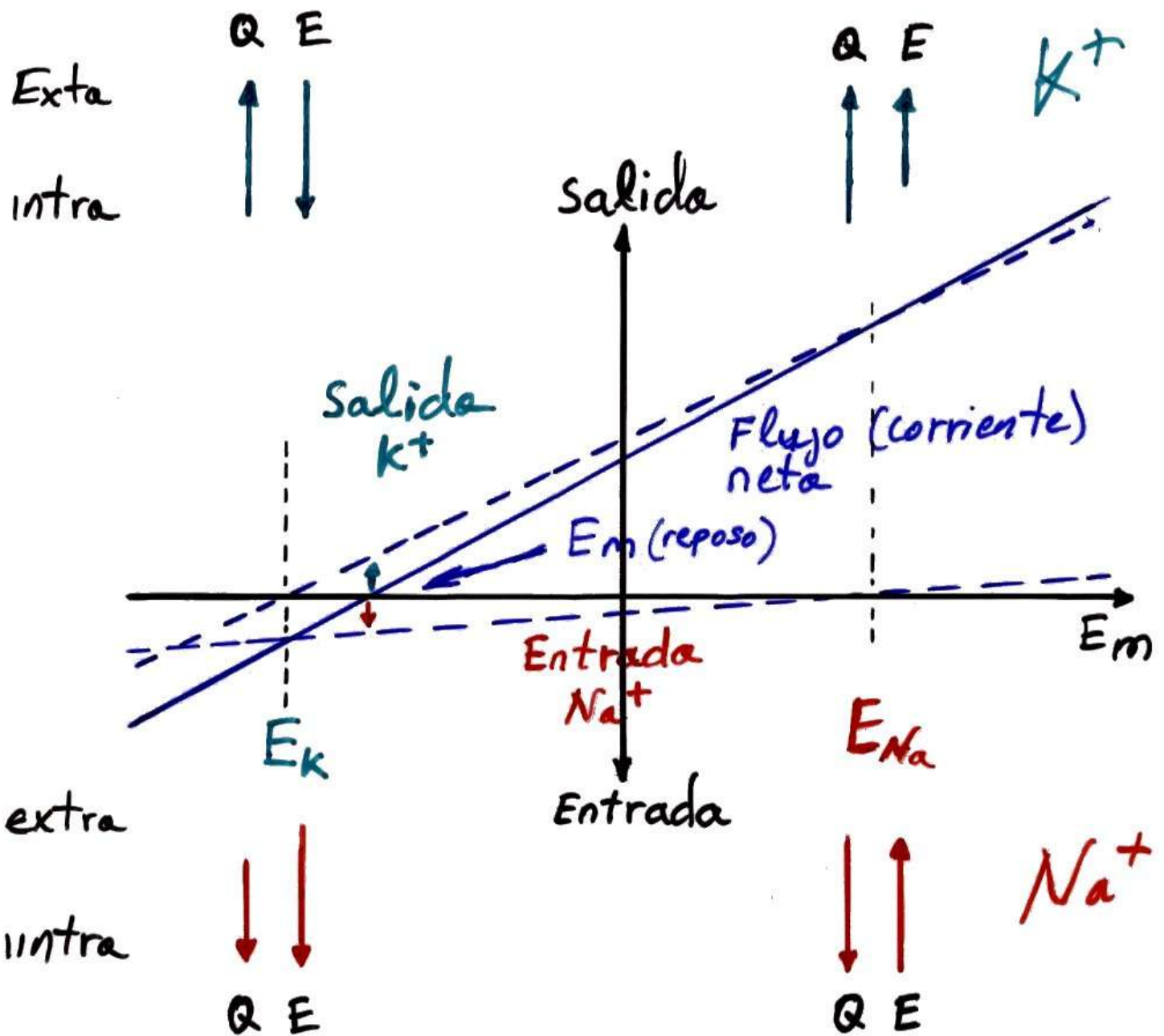
circuito equivalente

$$V_m = \frac{g_{Na} \cdot E_{Na} + g_K \cdot E_K + g_{Cl} \cdot E_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}}$$

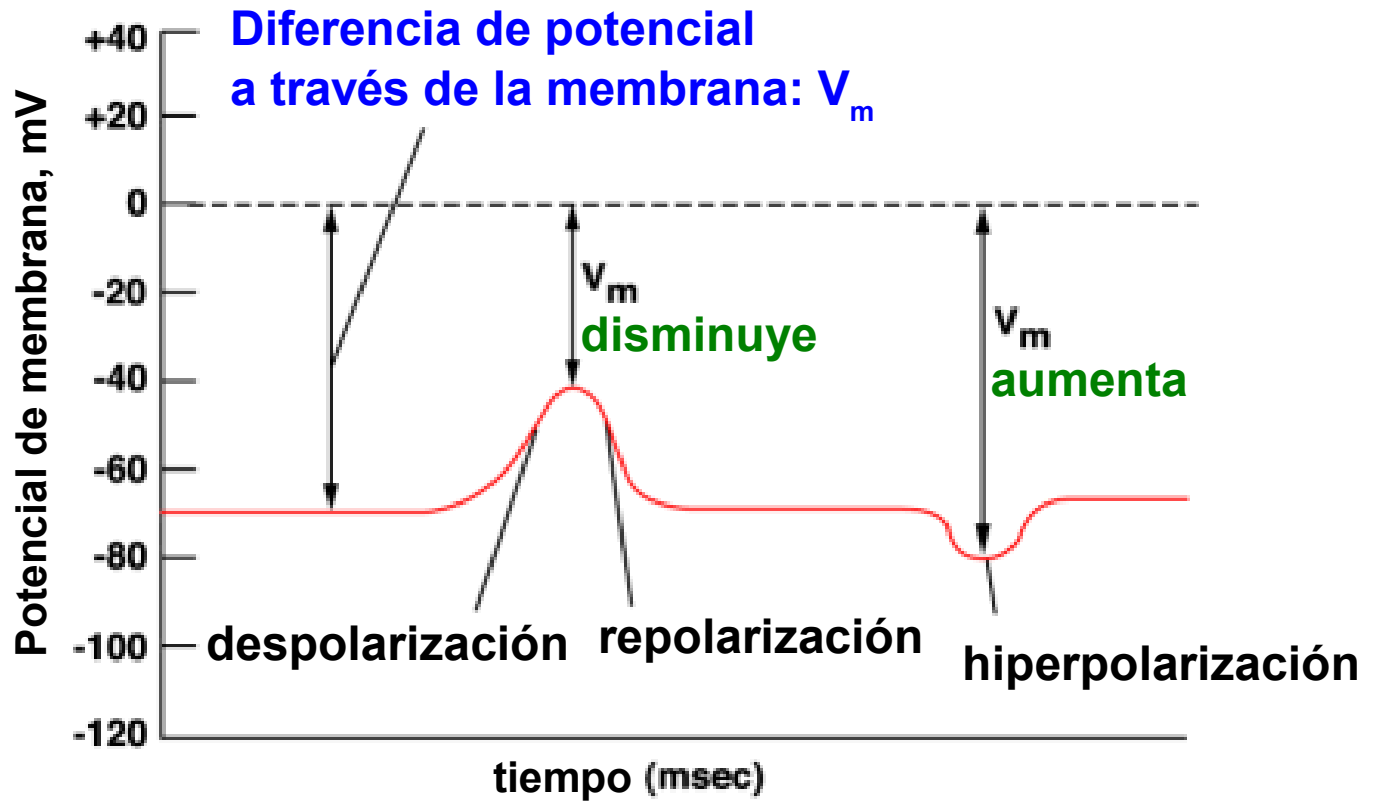


# Ley de Ohm y curva I/V

$$I = J \cdot F = g \cdot (E_m - E_i)$$



# Convenios de direcciones

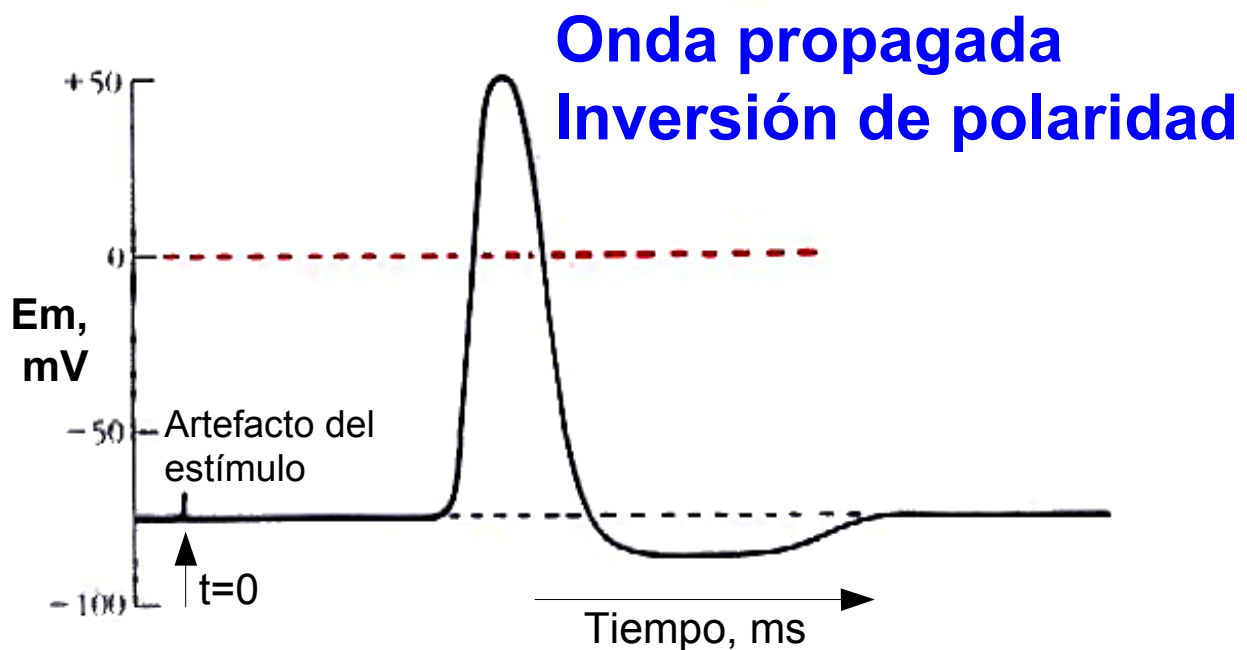
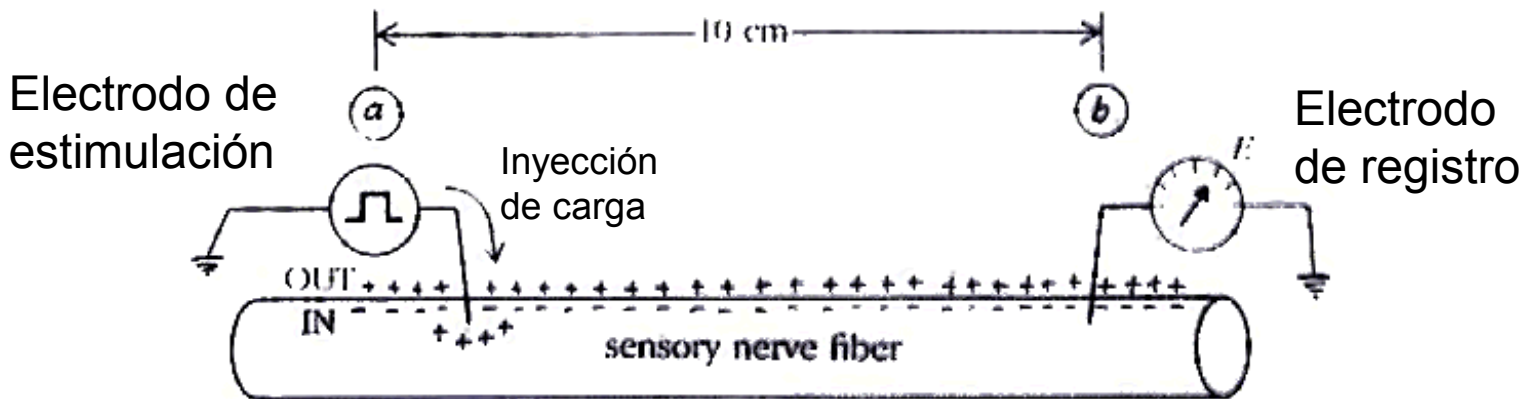




# Fisiología Molecular: Mecanismos neurales

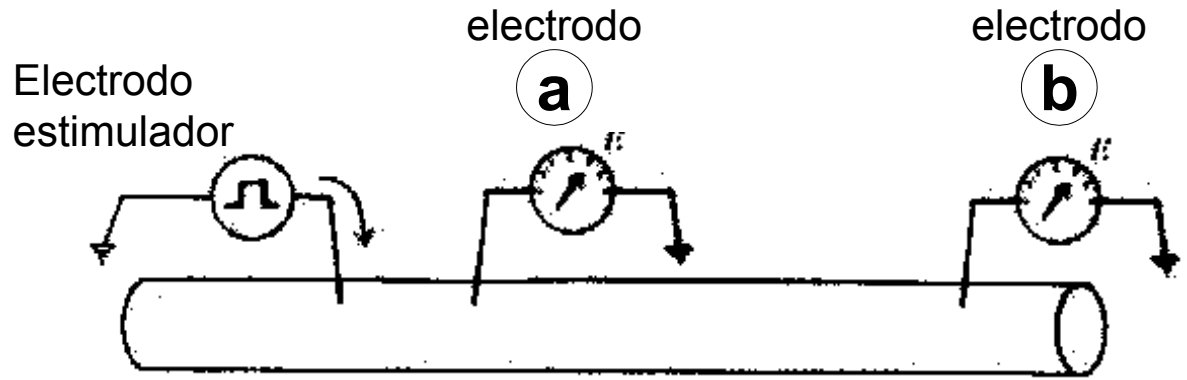
- **Potencial de membrana**
  - Difusión: ecuación de Nernst
  - Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz
- **Potencial de acción**
  - Definición y características
  - Bases iónicas: Fases y cambios de conductancia
  - Canales iónicos dependientes de voltaje
- **Propiedades electrotónicas y conducción**
  - Extensión electrotónica:  $\tau$  y  $\lambda$  y velocidad
  - Mielina y conducción saltatoria
  - Bloqueos de conducción
- **Transmisión sináptica**
  - Tipos y clasificación de sinapsis
  - Ciclo del neurotransmisor: almacenamiento, liberación y recaptura
  - Receptores ionotrópicos
- **Mecanismos sinápticos**
  - Potenciales postsinápticos: bases iónicas
  - Integración sináptica
- **Neurotransmisores**
  - Clasificaciones de neurotransmisores
  - Principio de Dale y co-transmisión
  - Metabolismo de neurotransmisores
- **Sistema Nervioso Autónomo (vegetativo)**
  - Anatomía y distribución
  - Sistemas de neurotransmisión. Cotransmisión.
  - Funciones y mecanismos implicados

# Células excitables: Potencial de acción



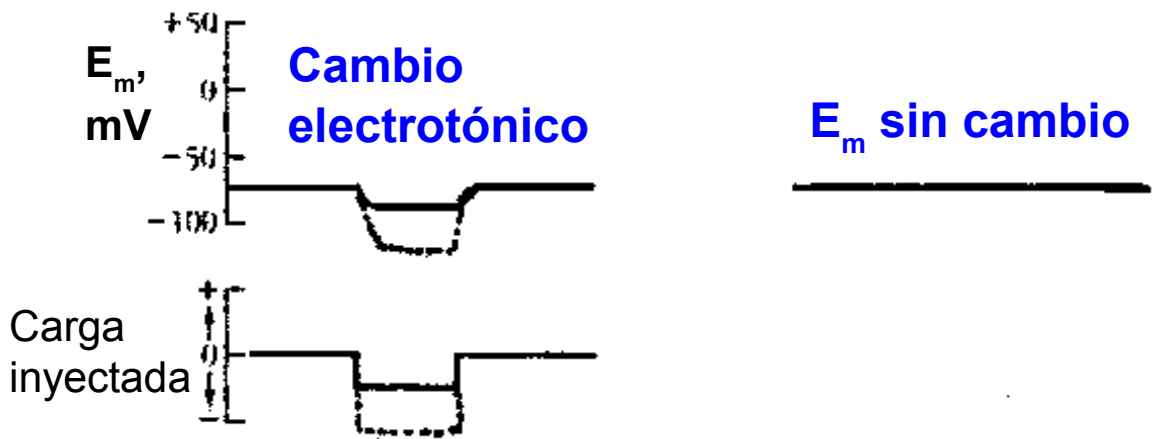
- Propiedades:**
- inicio por despolarización
  - umbral
  - todo o nada
  - propagación no decremental
  - periodo refractario

# Potencial de acción: propiedades



## Hiperpolarización

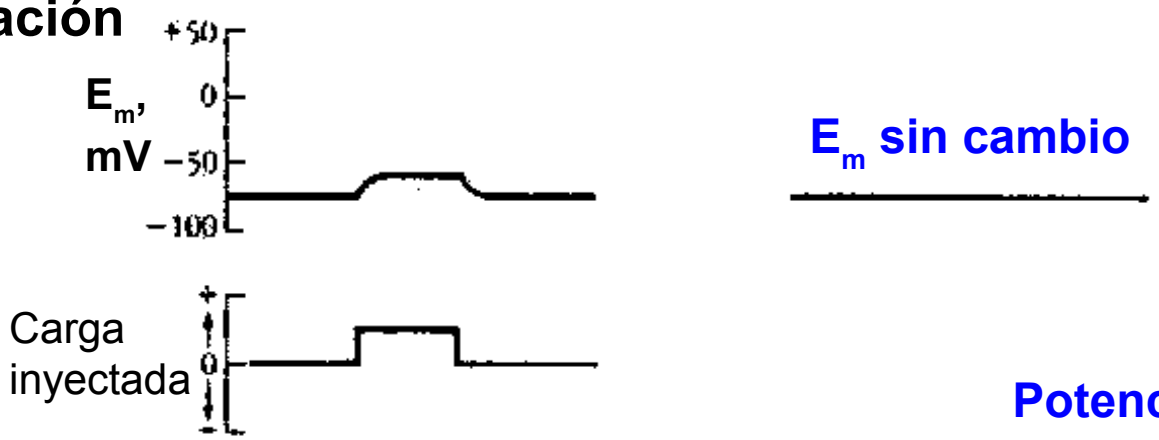
inefectiva



## despolarización

subumbral

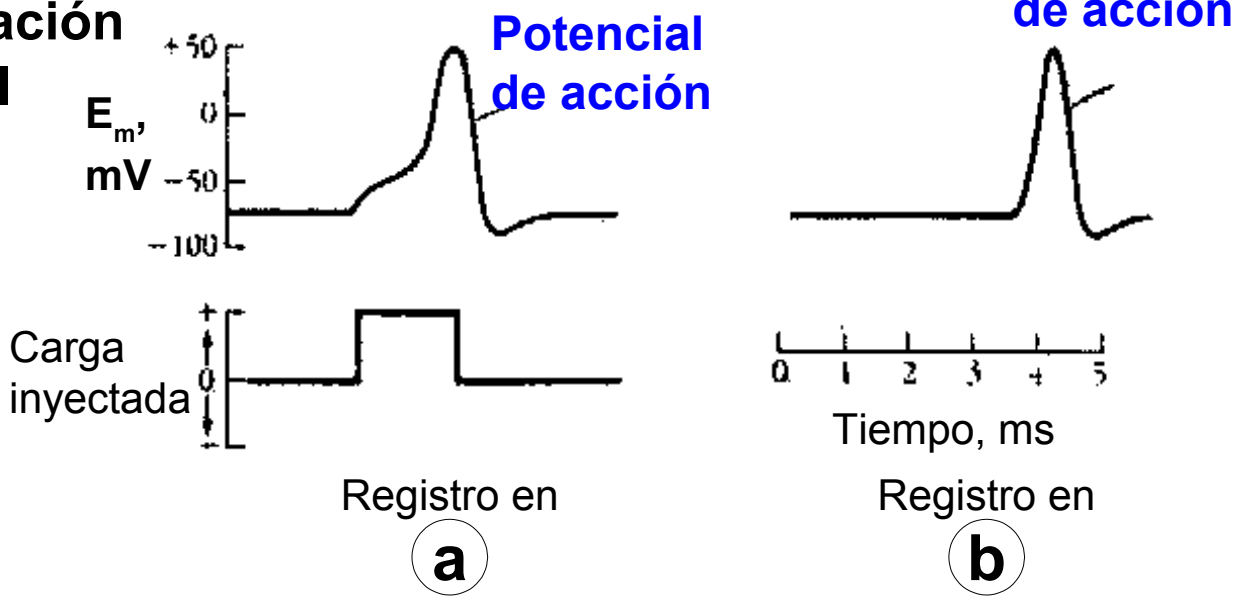
inefectiva



## despolarización

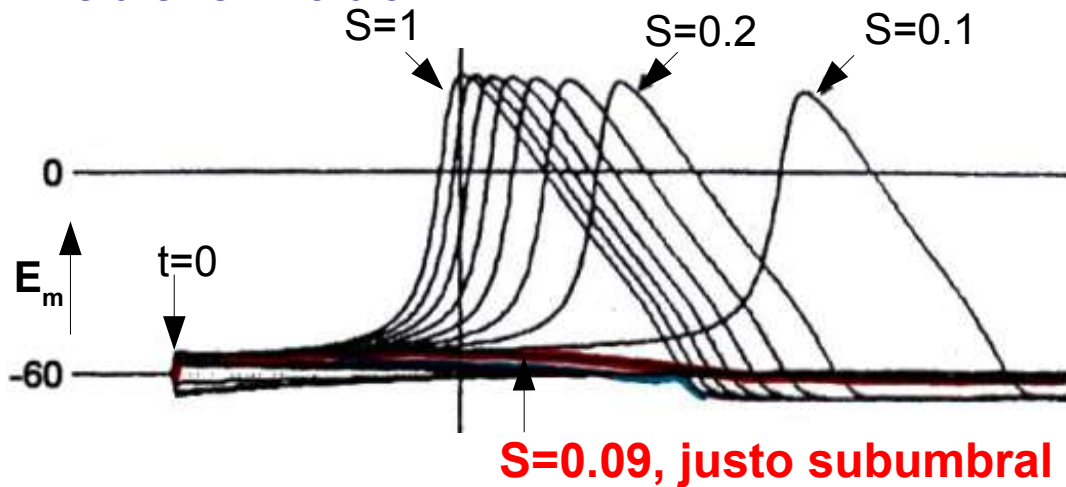
postumbral

efectiva



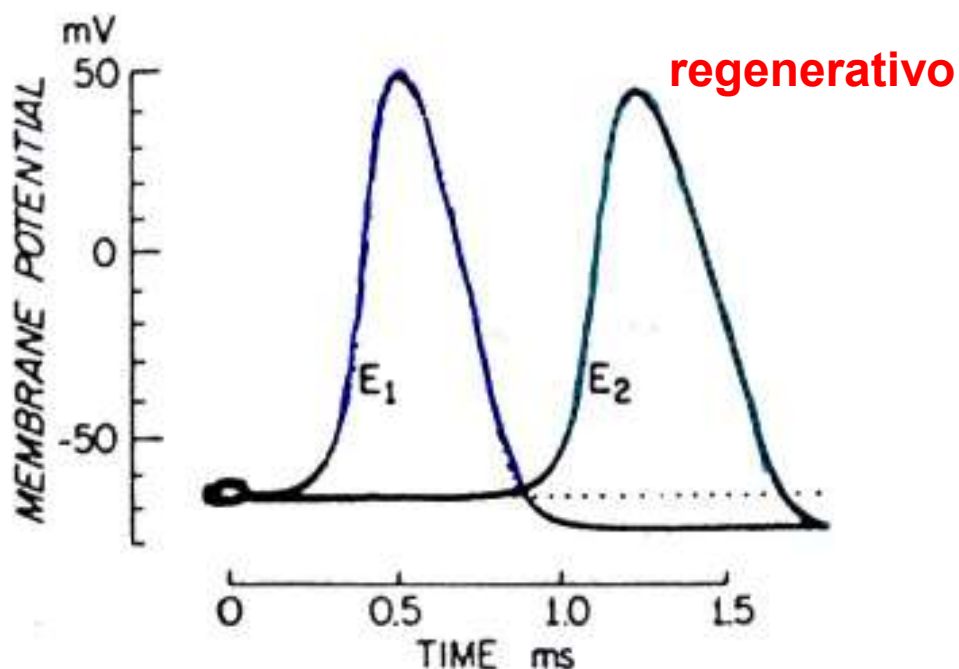
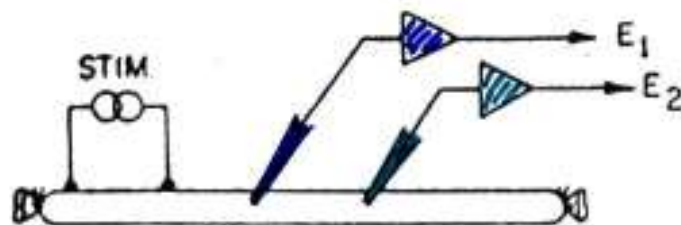
# Potencial de acción: propiedades

## • Onda Todo o Nada

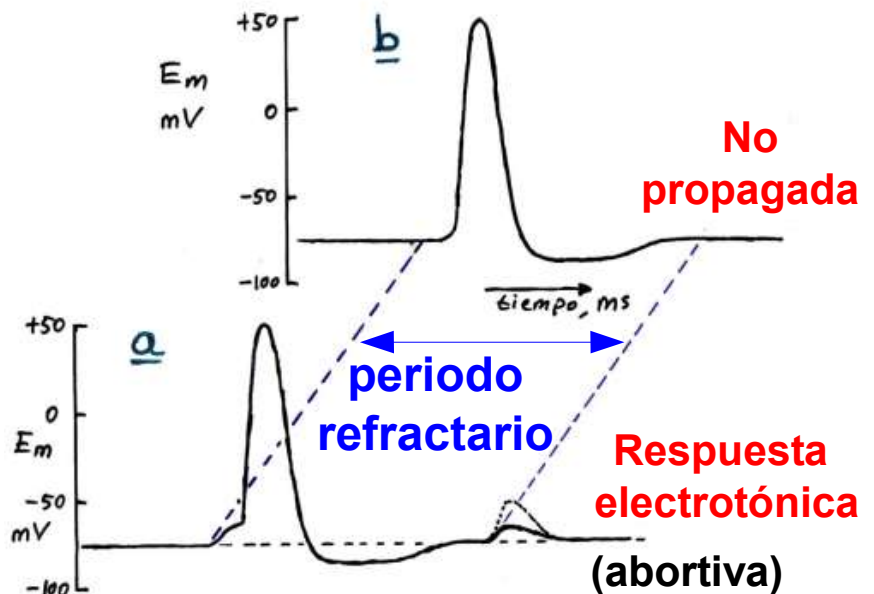
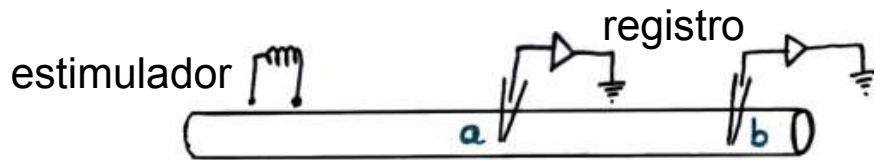
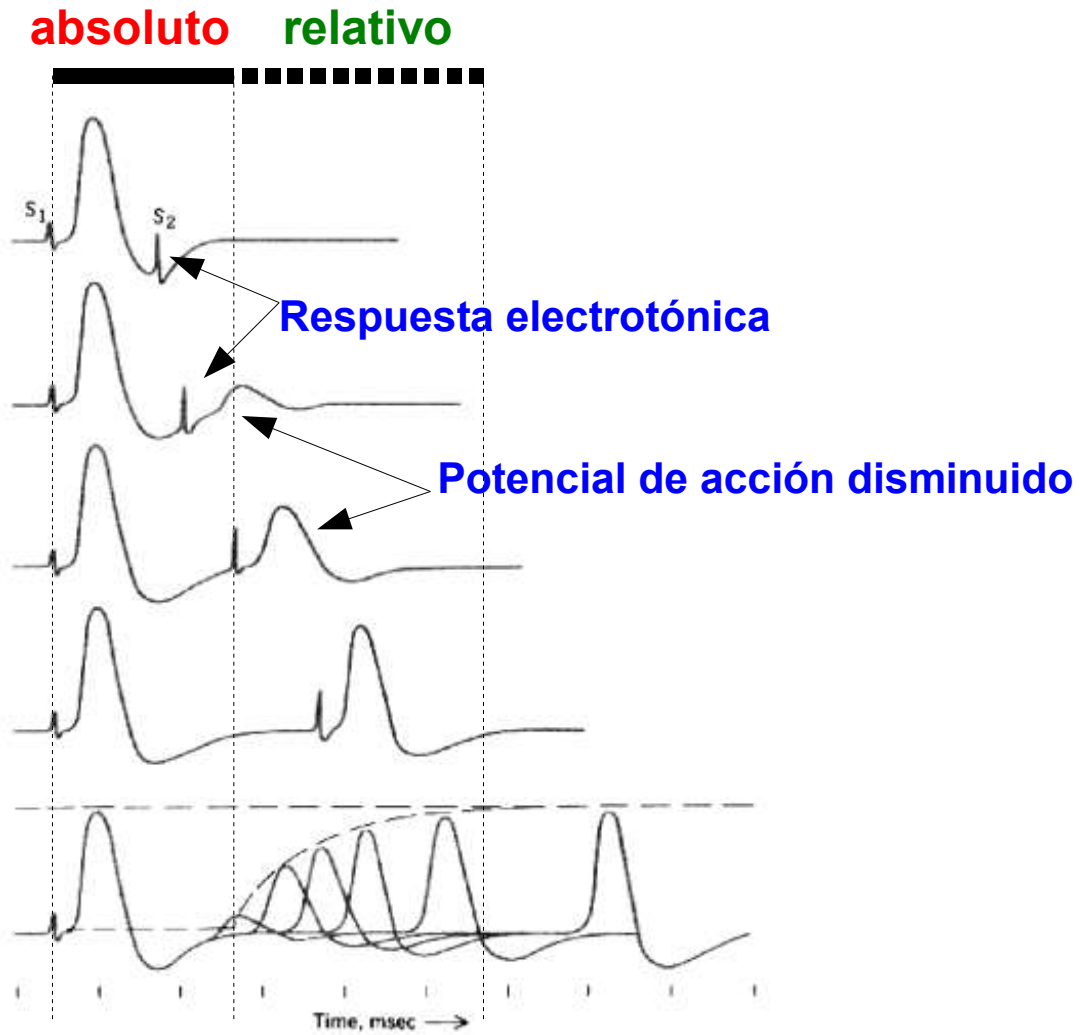


- **Tamaño**
- **amplitud** constantes,
- **forma** independientes del estímulo original
- **velocidad**

## • Transmisión no decremental



# Periodo refractario



# Potencial de acción: fases y bases iónicas

Fase 1:

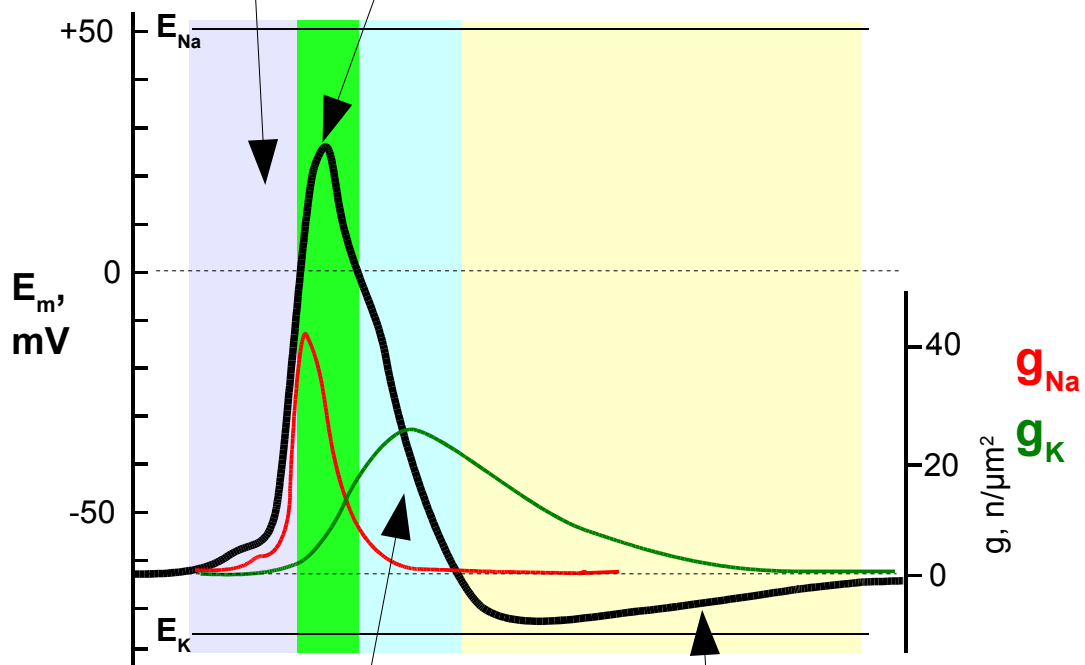
**Despolarización  
inicial y subida**

Activación  $g_{Na}$

Fase 2:

**Inversión de polaridad  
(sobredescarga)**

Inactivación de  $g_{Na}$



Fase 3:

**Repolarización**

Activación de  $g_K$

Fase 4:

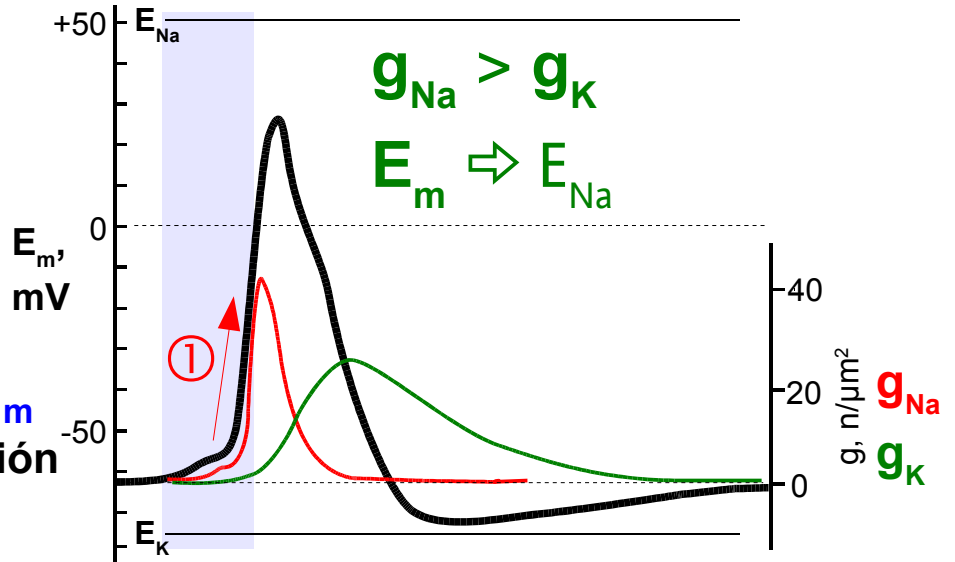
**Hiperpolarización  
posterior**

Cierre de  $g_K$

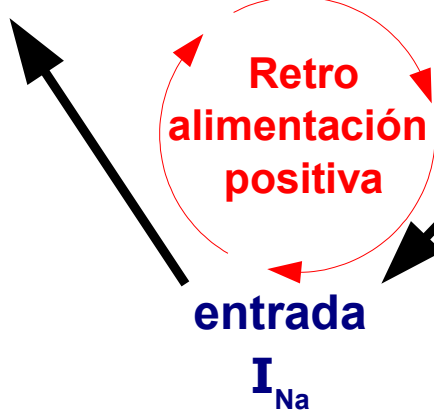
# Fase 1: despolarización inicial y subida

$g_{Na}$  es sensible al  $E_m$   
aumenta por despolarización

estímulo

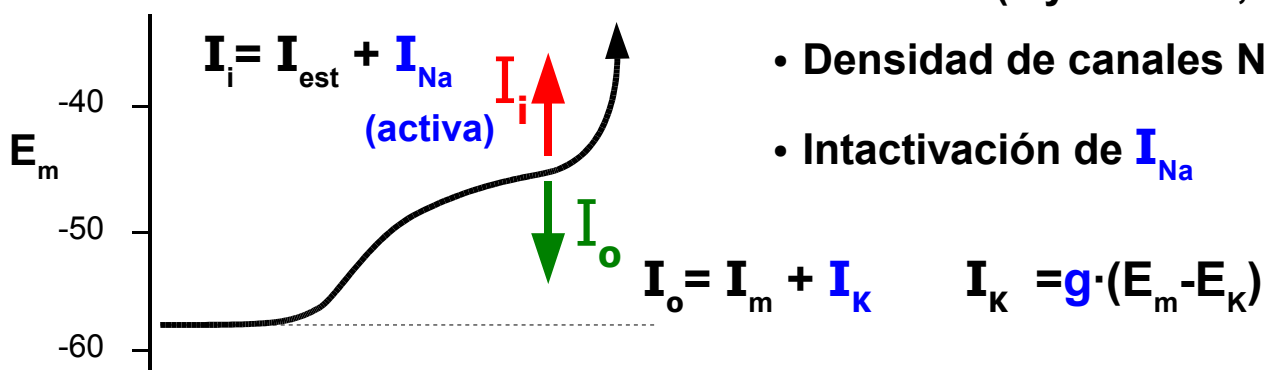


despolarización → apertura



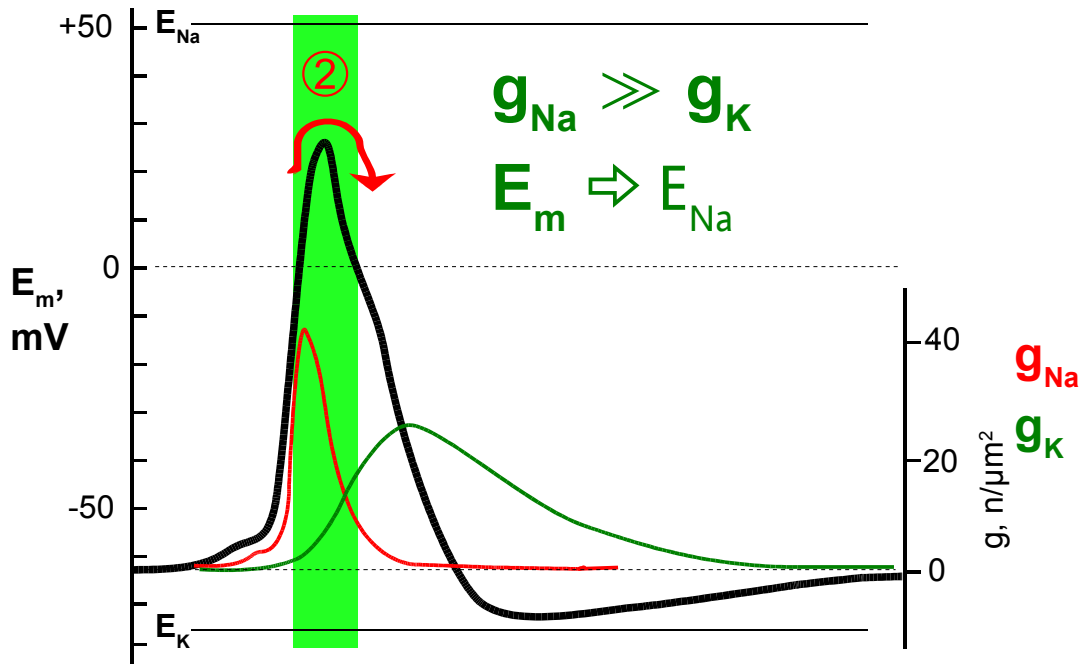
- Inicio por despolarización
- todo o nada
- regenerativo

## Fenómeno umbral:



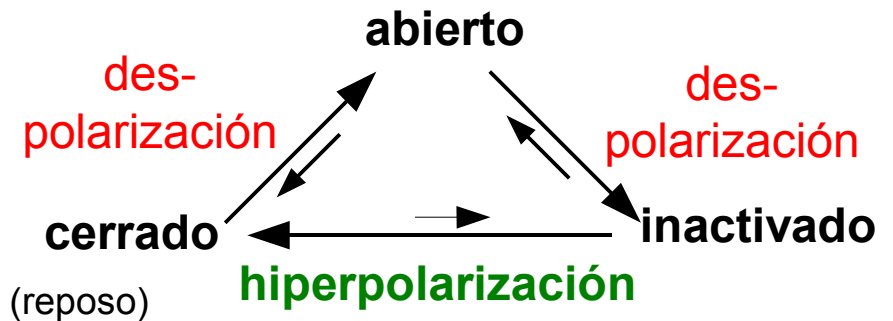
- Conductancia de la membrana (ley de Ohm,  $V=I/g$ )
- Densidad de canales  $Na^+$  ( $I_{Na}$ )
- Inactivación de  $I_{Na}$

# Fase 2: Sobredescarga



**Inactivación de  $g_{Na}$**   
despolarización inactiva  $g_{Na}$

Estados del canal de  $Na^+$



Inactivación  $g_{Na}$



Reducción  $I_{Na}$



$I_K$  pasiva

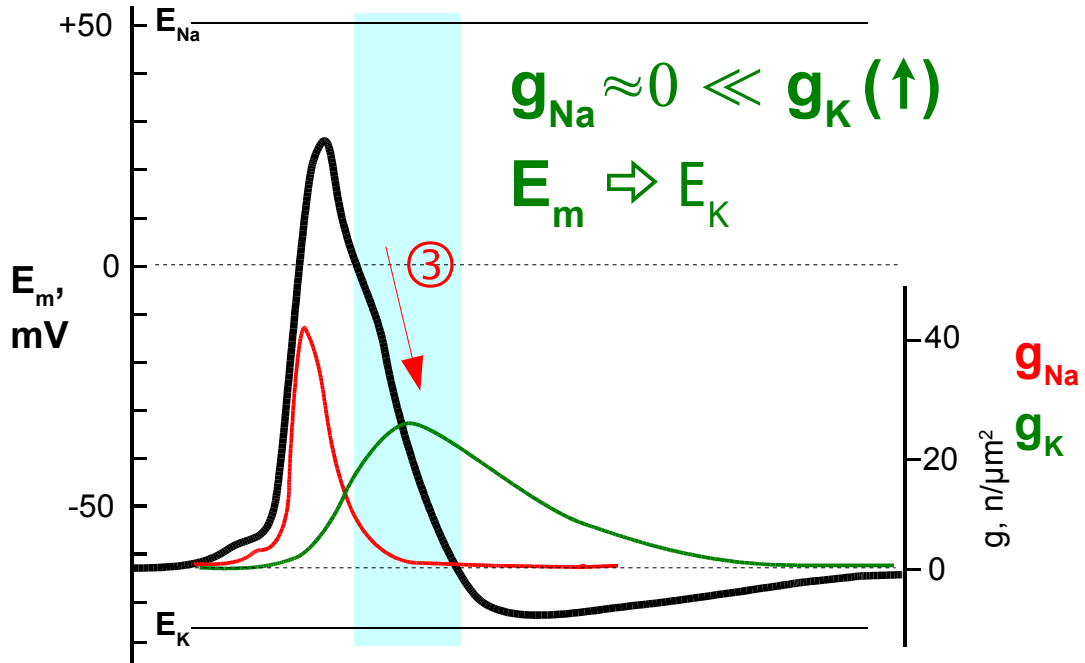
$$I_{K(rep)} = g \cdot (E_m - E_K)$$

**Repolarización pasiva**

- Pico del potencial
- repolarización temprana

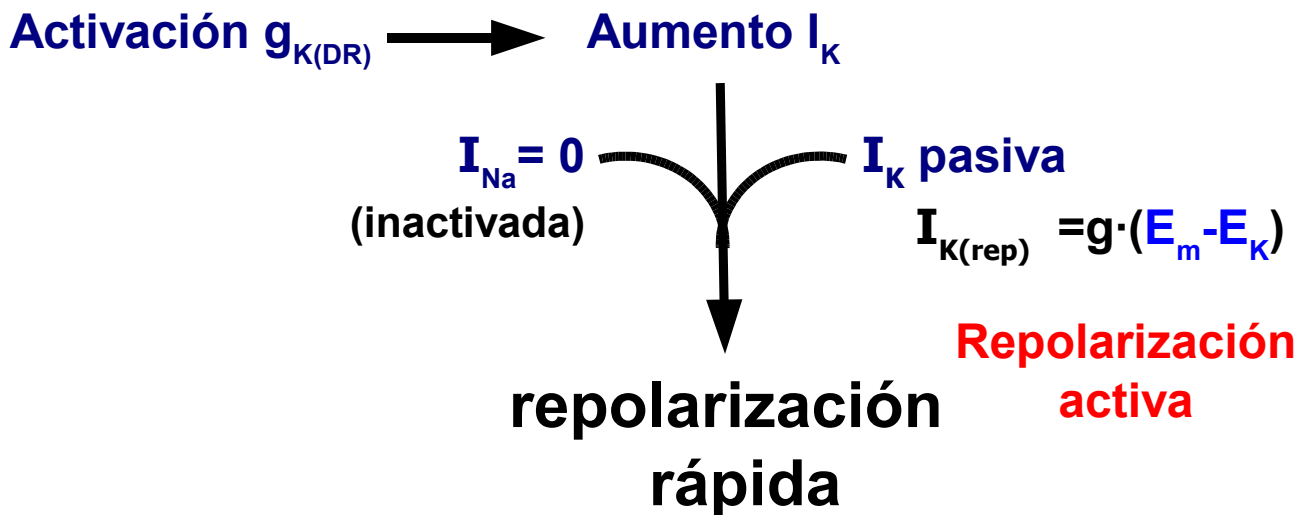


# Fase 3: Repolarización activa

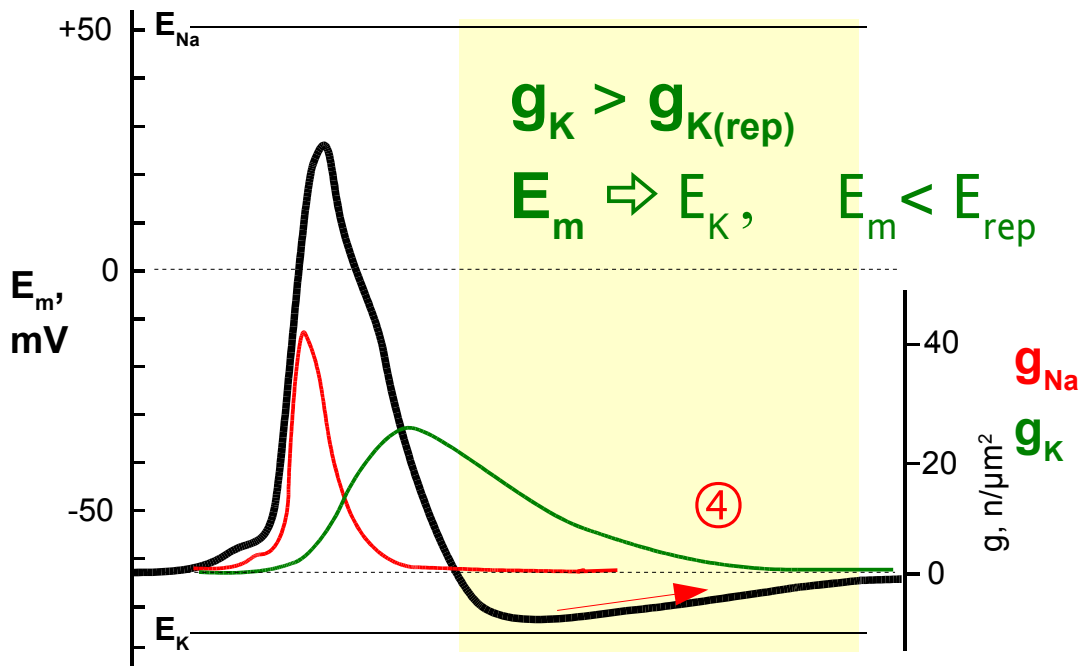


**$g_{K(DR)}$  es sensible a  $E_m$**   
 aumenta por despolarización  
 cinética lenta, retrasada

$$g_{K(DR)} \neq g_{K(rep)}$$



# Fase 4: hiperpolarización posterior



**$g_{K(DR)}$  cierra lentamente**

$g_K$  e  $I_K$  aumentados

$g_{K(DR)} \neq g_{K(rep)}$

$g_{K(DR)}$  permanece abierto



$g_K > g_{K(rep)}$   
 $g_{Na} \approx 0$



$g_{Na}$  inactivado completamente



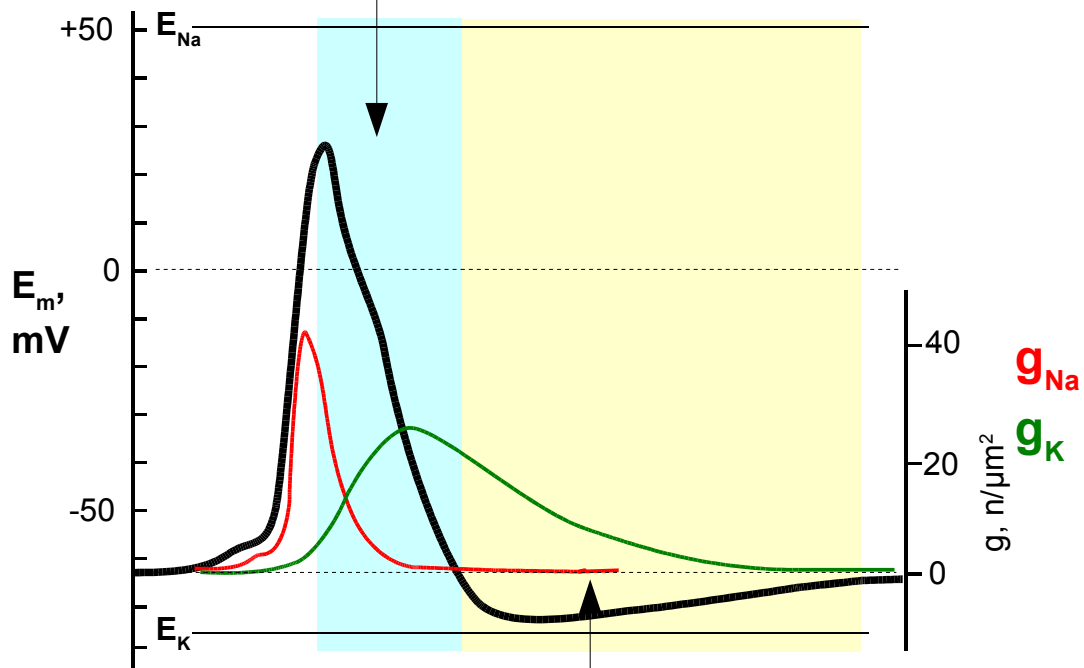
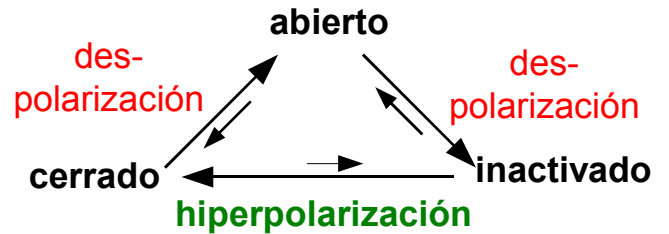
$E_m \approx E_K$

$E_m < E_{rep}$

# Periodo refractario: bases iónicas

## ➤ P.R. Absoluto: **inexcitabilidad**

Inactivación  $g_{Na}$  :  $g_{Na} = 0$   
 $I_{Na}$  no activable



## ➤ P.R. Relativo: **máximo bajo umbral alto**

Inactivación parcial  $g_{Na}$  :  $\downarrow I_{Na(max)}$

Activación residual  $g_K$  :  $\uparrow I_K, \uparrow g$

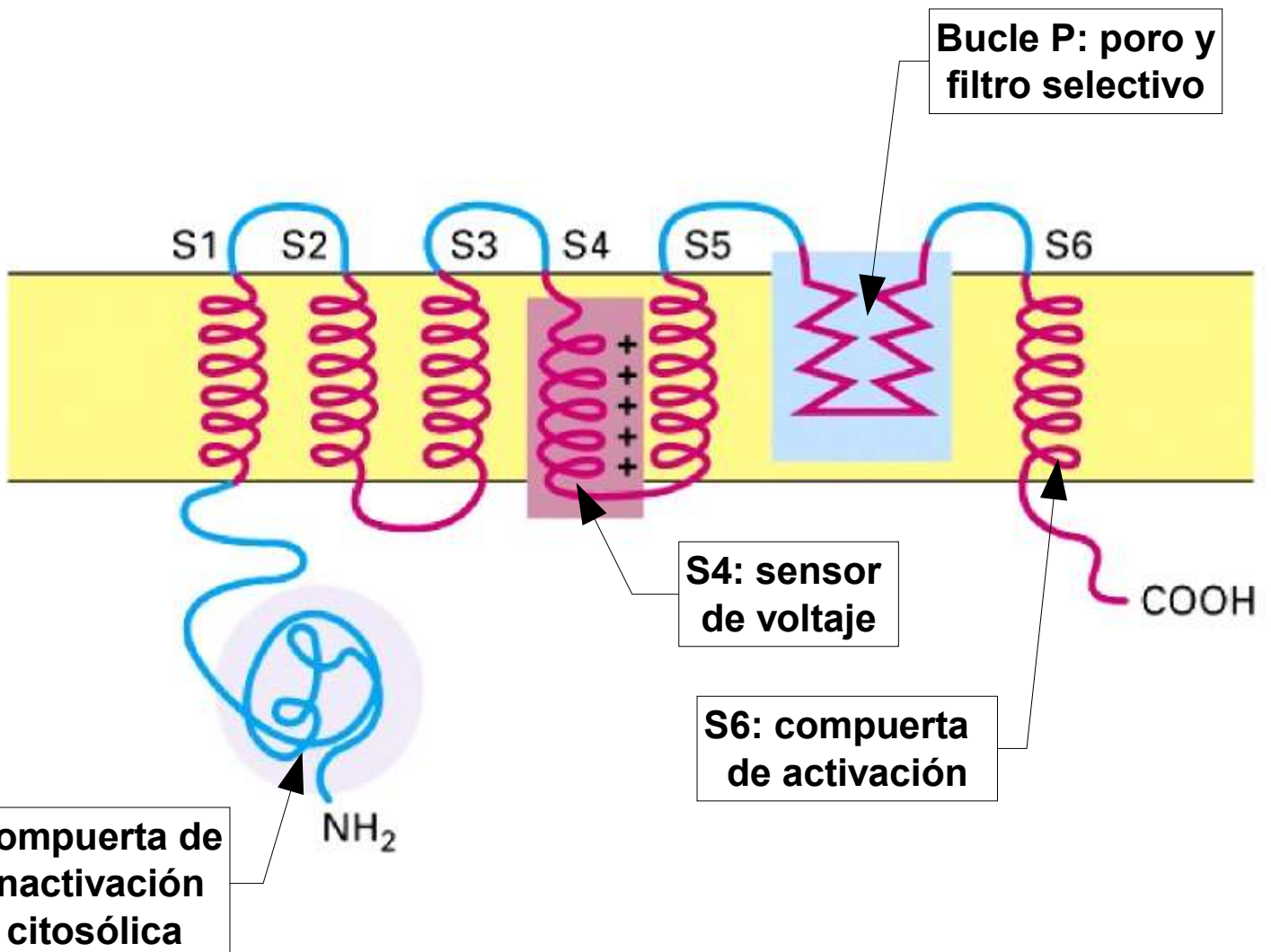
$\downarrow$  sobredescarga

$\downarrow V_{st}, \uparrow$  umbral

$$V_{st} = \frac{I_{st}}{g}$$

# Canales iónicos voltaje-dependientes

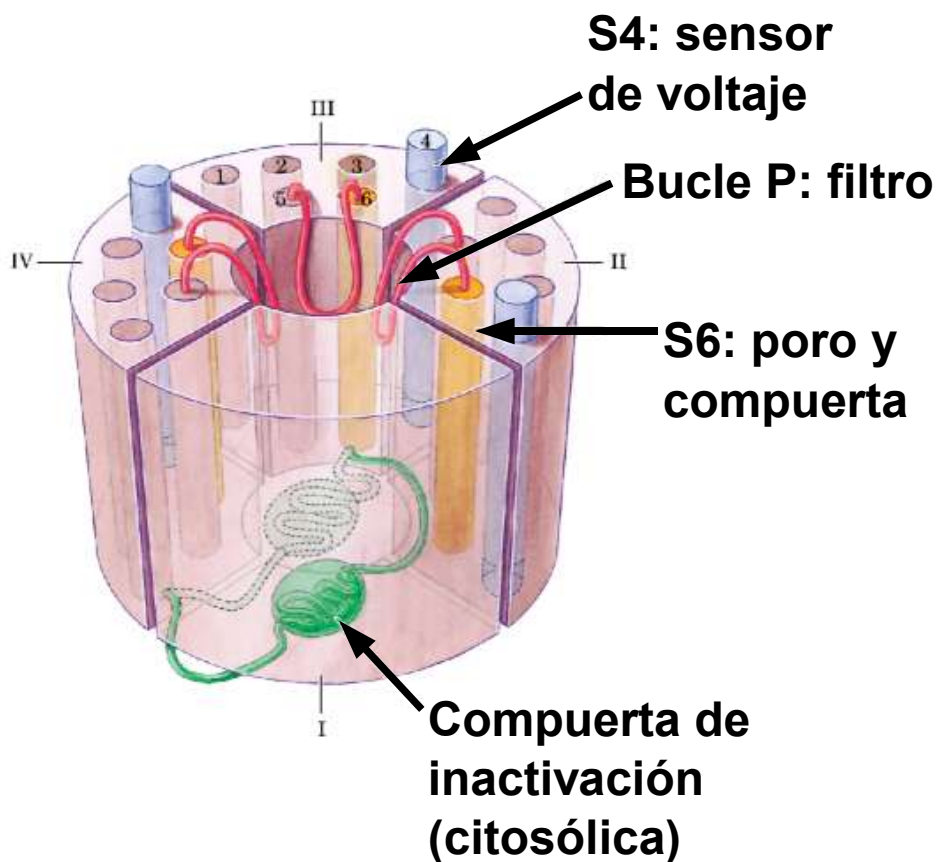
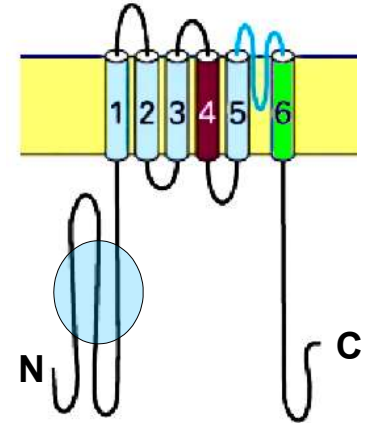
- **Estructura repetitiva (4 copias):**
  - ◆ 6 hélices transmembrana (S1-S6)
  - ◆ 1 bucle intramembrana (bucle P)
  - ◆ Dominio citosólico de inactivación
  - ◆ N- y C terminal citosólicos



# Canales voltaje-dependientes: familias y topología

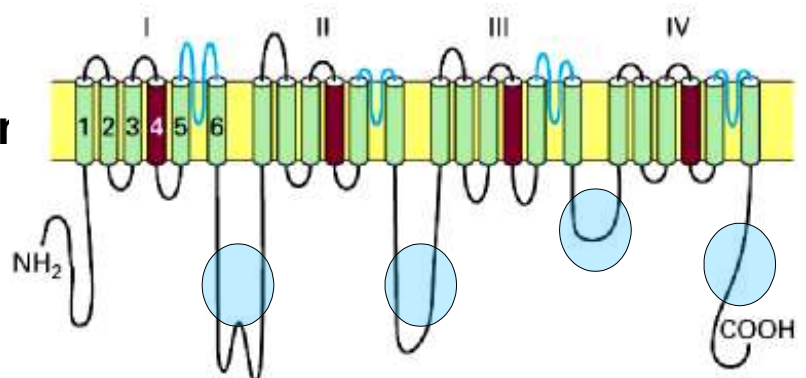
## ➤ Canales de $K^+$ :

- ◆ Unidades separadas
- ◆ Tetraméricos
- ◆ Dom. inactivación N-terminal



## ➤ Canales de $Na^+$ y $Ca^{2+}$ :

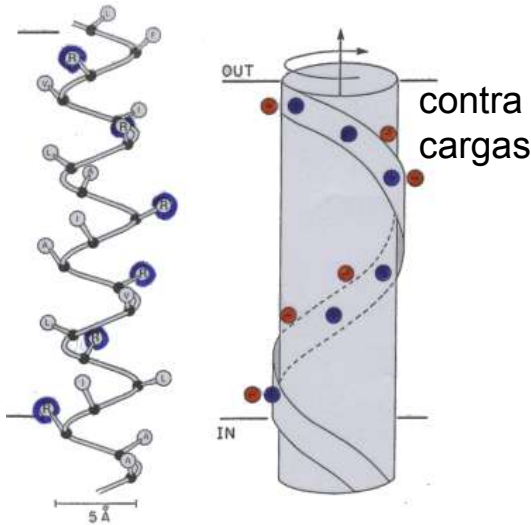
- ◆ Unidades fusionadas
- ◆ Monoméricos
- ◆ Dom. inactivación C-terminal
- ◆ Subunidades accesorias (esenciales)



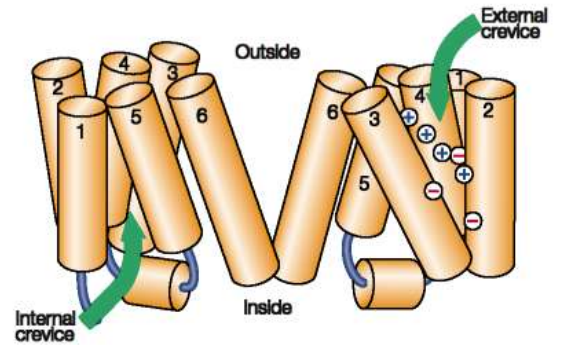
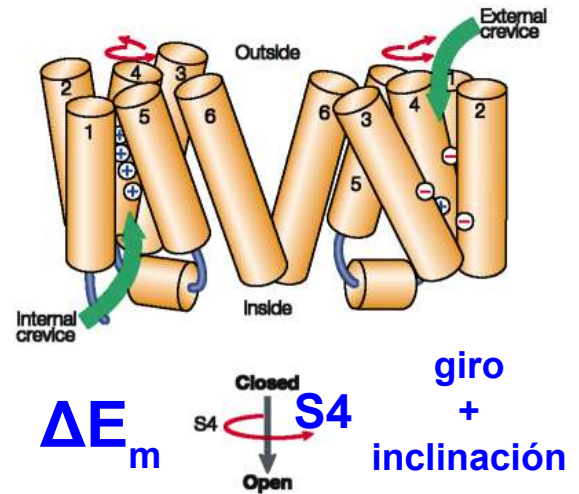
# Canales voltaje-dependientes: mecanismos funcionales

## ➤ Activación:

- ◆ Movimiento de S4 (despolarización)
- ◆ S6 es la compuerta



S4: hélice cargada metaestable

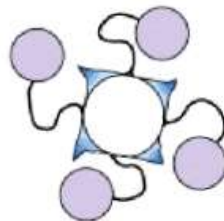


También existen canales activados por hiperpolarización

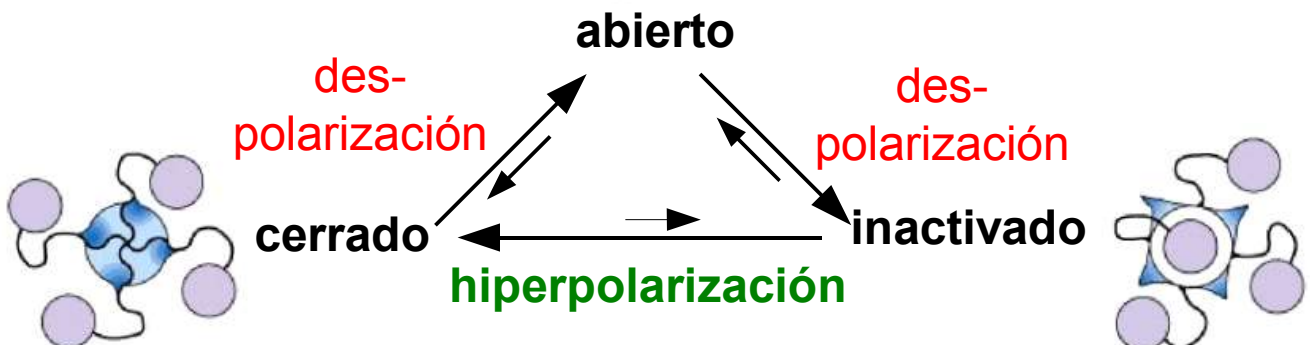
$$I_{K(IR)}, I_f$$

## ➤ Inactivación:

- ◆ Automática, por despolarización
- ◆ Compuerta citosólica (modelo bola y cadena)



Sensible a proteasas cinética variable



# Canales voltaje dependientes: funciones fisiológicas

## ➤ Canales de Na<sup>+</sup>:

TTX, STX

Anestésicos locales

veratridina (inactiv.)

aconitina (activ.)

◆  $I_{Na}$

excitabilidad eléctrica (impulso nervioso)

## ➤ Canales de Ca<sup>+</sup>:

verapamil

DHP (nifedipina)

(antagonistas de Ca)

◆  $I_{Ca,L,N,P,Q}$

exocitosis (liberación de NT y hormonas)

potencial de acción muscular (lentos)

contracción muscular

señalización intracelular (via[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)

(canales enzimas citosólicas, expresión génica)

◆  $I_{Ca,T}$

excitabilidad, integración sináptica

## ➤ Canales de K<sup>+</sup>:

TEA ( $I_{DR}$ )

4-AP ( $I_A$ )

dendrotoxina

◆  $I_{K(IR)}$

potencial en reposo

◆  $I_{K(DR)}$

potencial de acción

◆  $I_{K(A)}$

excitabilidad, integración sináptica

◆  $I_{K(Ca)}$

excitabilidad, integración sináptica

("bursting", acoplamiento a metabolismo)

## ➤ Canales de no específicos (cationes):

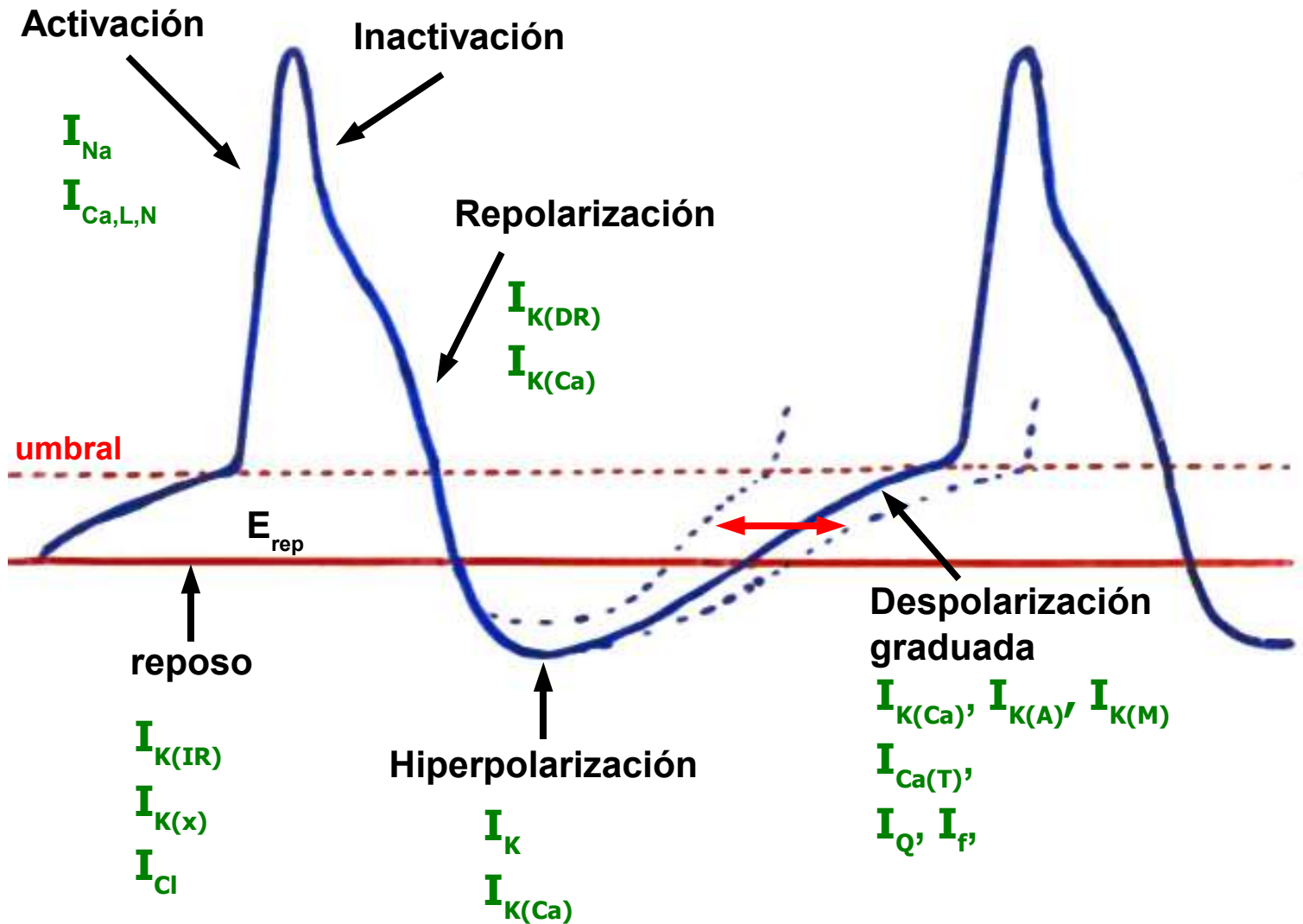
◆  $I_n, I_f$

excitabilidad eléctrica, marcapasos

◆  $I_Q$

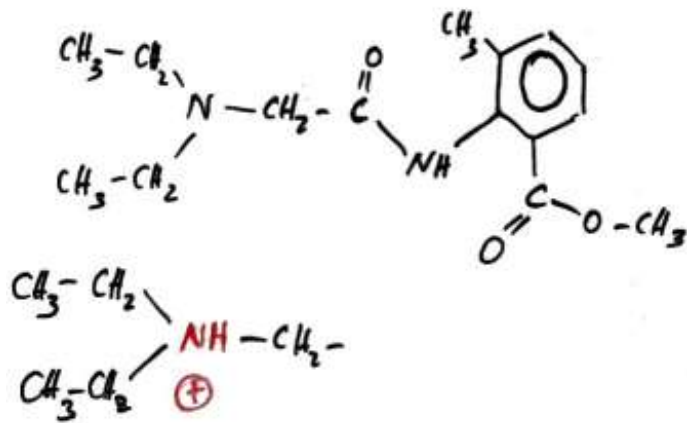
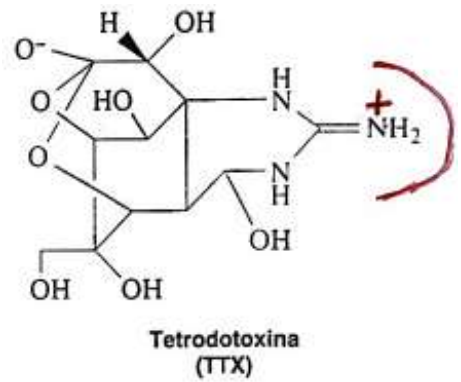
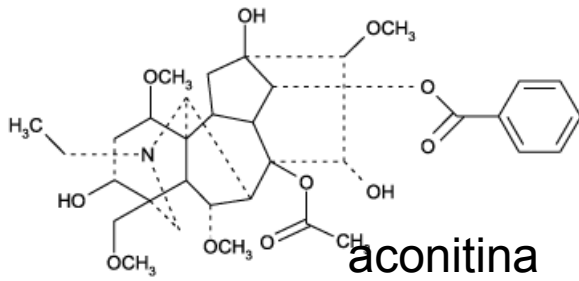
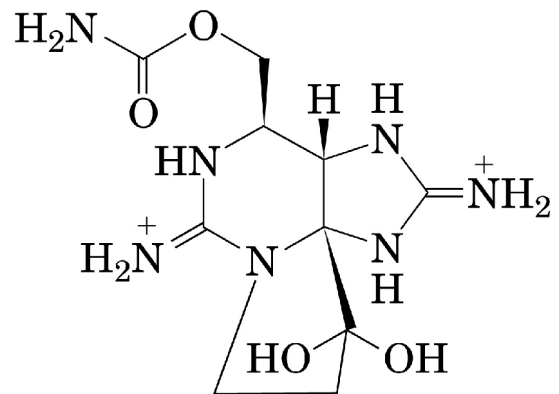
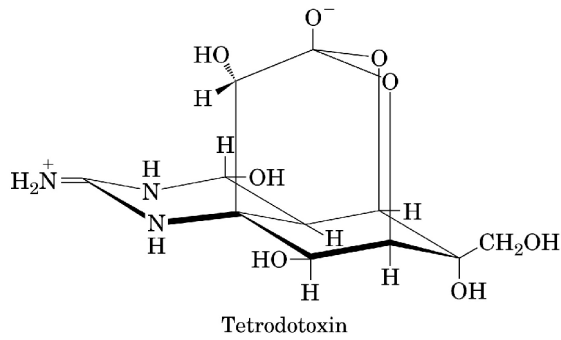
marcapasos cardíaco

# Canales iónicos: control de la actividad eléctrica





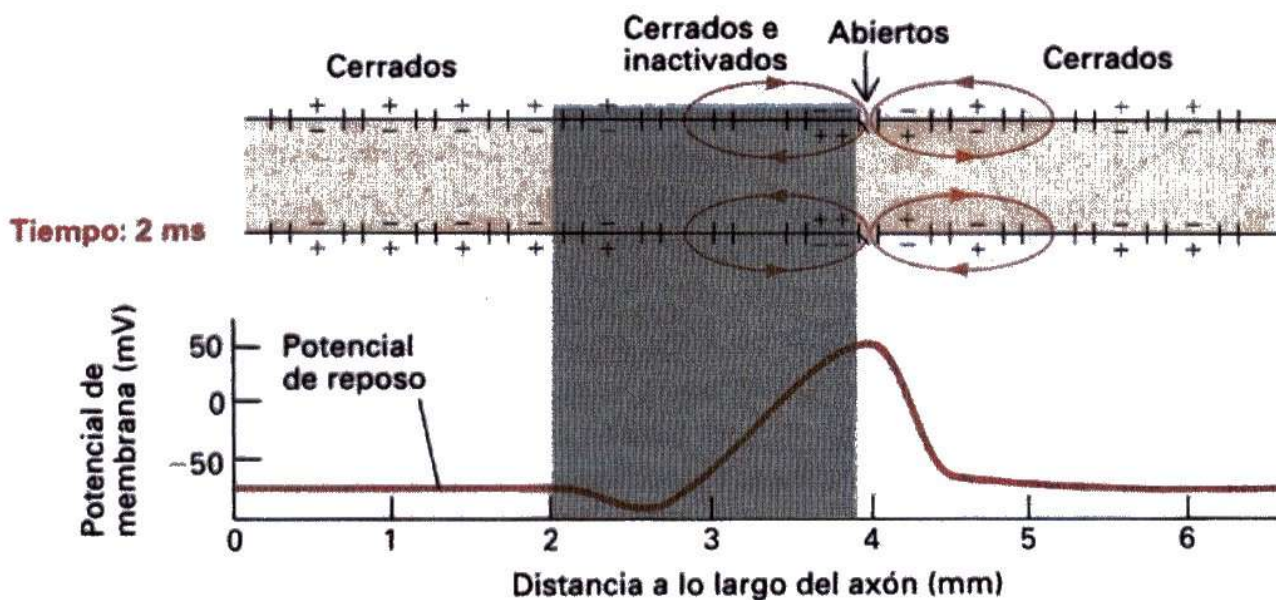
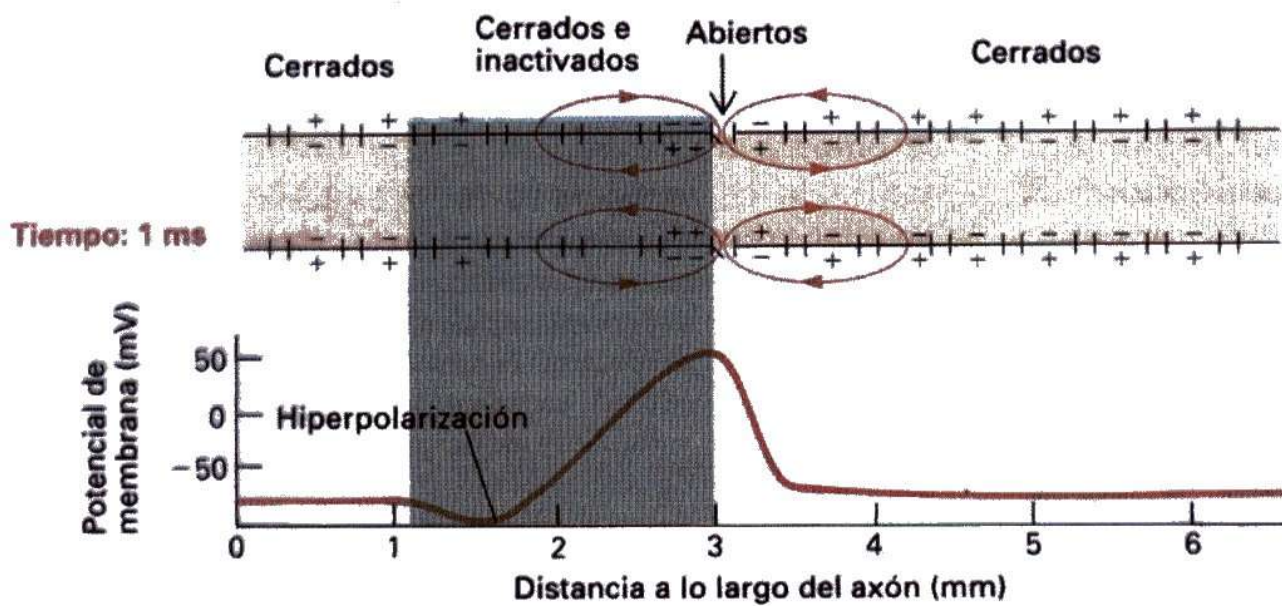
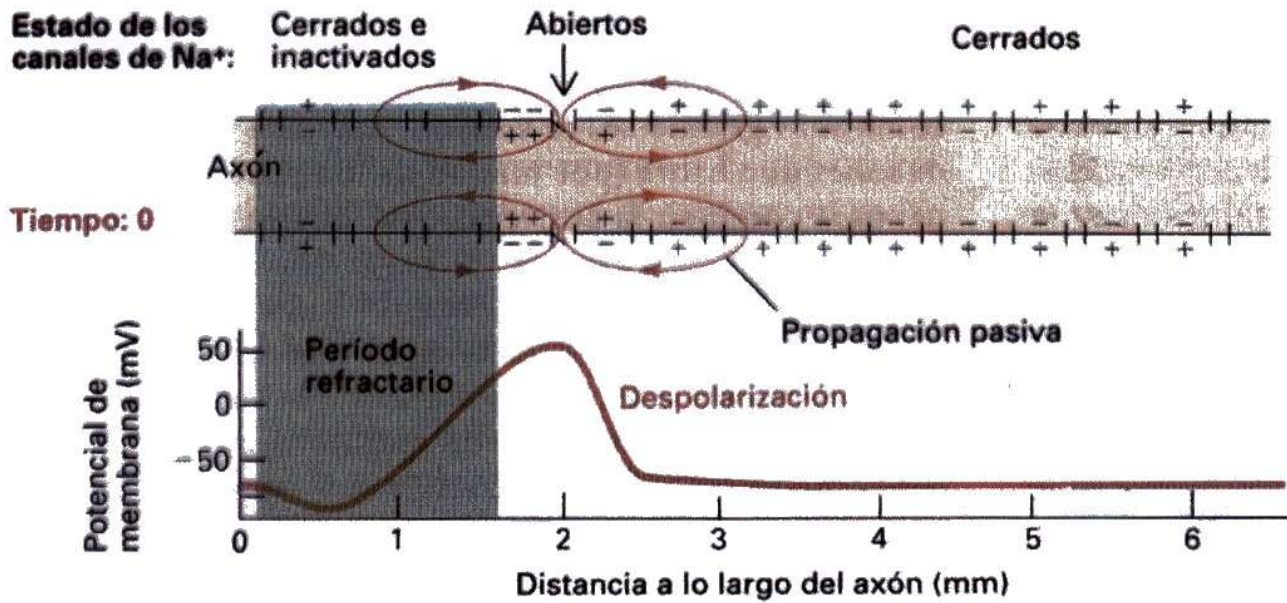
# Bloqueantes



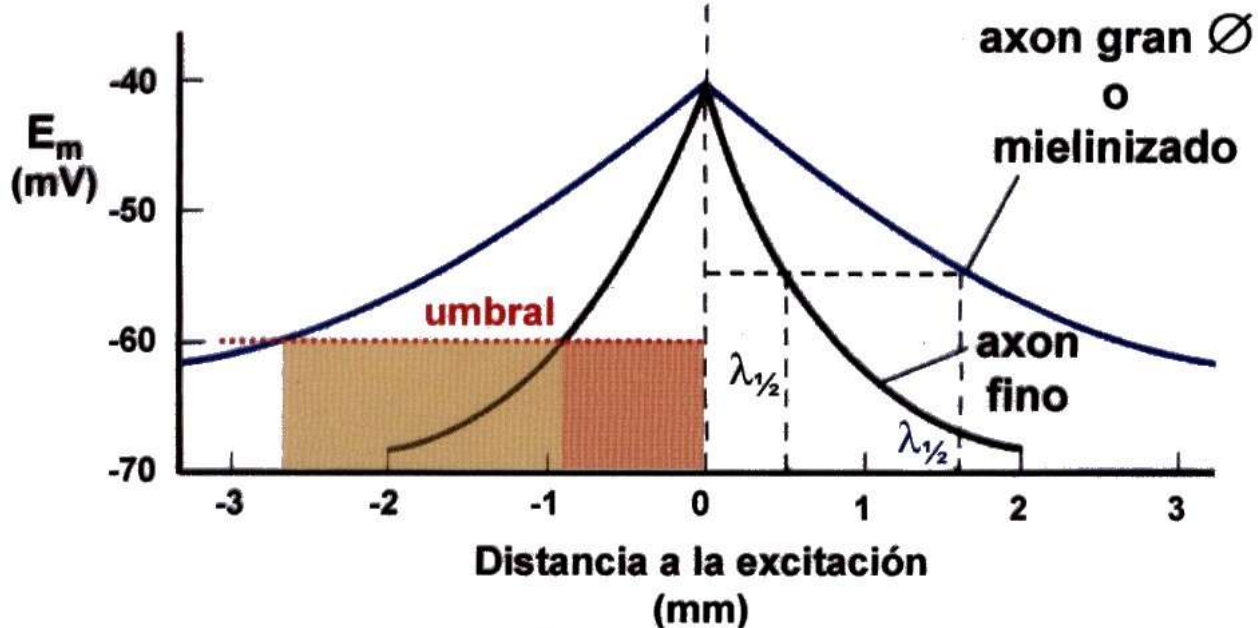
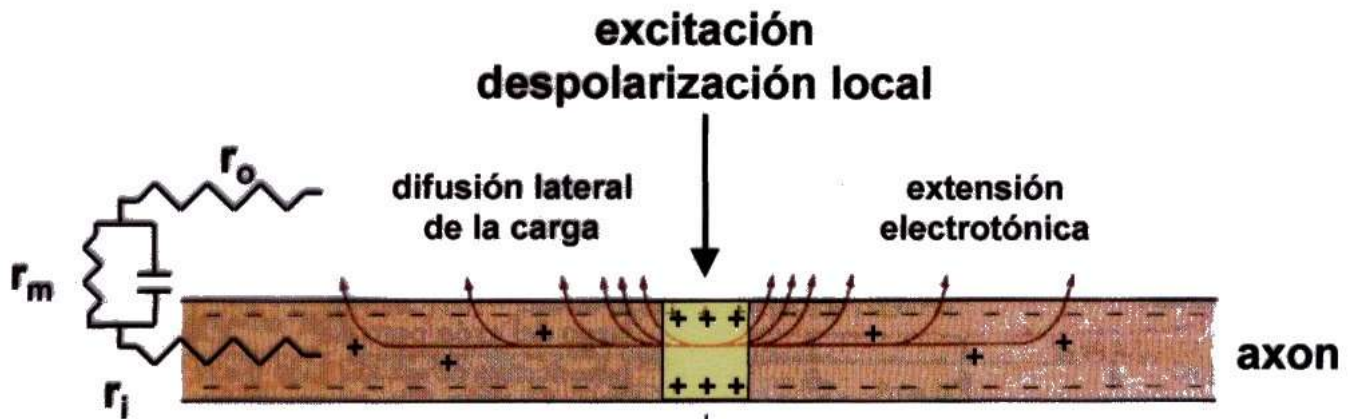
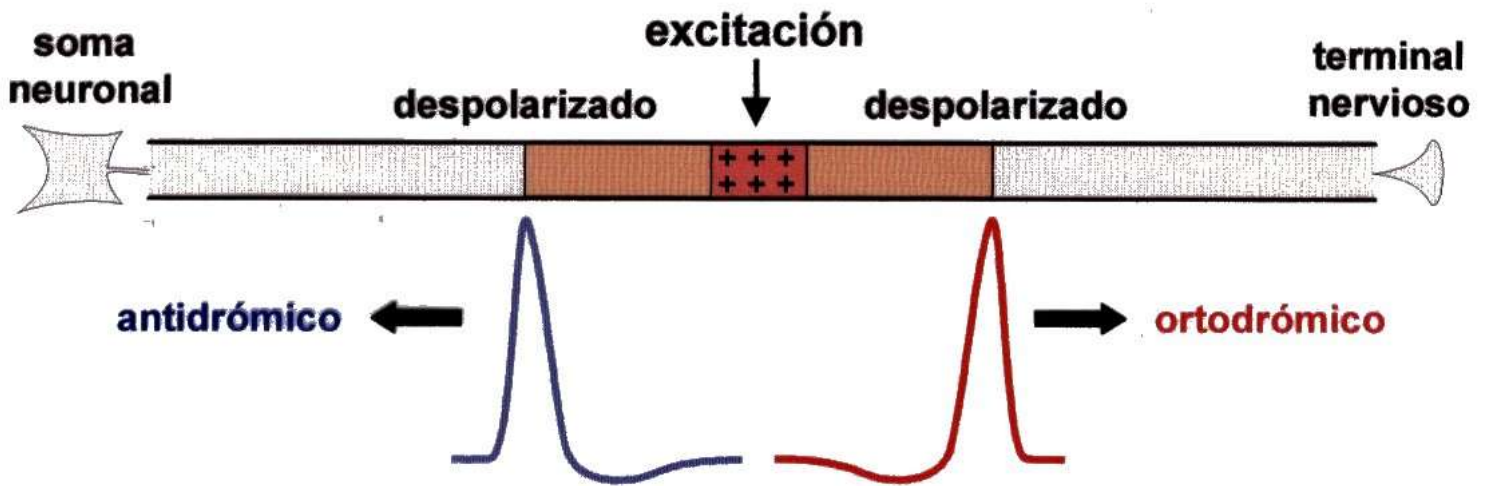
# Fisiología Molecular: Mecanismos neurales

- **Potencial de membrana**
  - Difusión: ecuación de Nernst
  - Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz
- **Potencial de acción**
  - Definición y características
  - Bases iónicas: Fases y cambios de conductancia
  - Canales iónicos dependientes de voltaje
- **Propiedades electrotónicas y conducción**
  - Extensión electrotónica:  $\tau$  y  $\lambda$  y velocidad
  - Mielina y conducción saltatoria
  - Bloqueos de conducción
- **Transmisión sináptica**
  - Tipos y clasificación de sinapsis
  - Ciclo del neurotransmisor: almacenamiento, liberación y recaptura
  - Receptores ionotrópicos
- **Mecanismos sinápticos**
  - Potenciales postsinápticos: bases iónicas
  - Integración sináptica
- **Neurotransmisores**
  - Clasificaciones de neurotransmisores
  - Principio de Dale y co-transmisión
  - Metabolismo de neurotransmisores
- **Sistema Nervioso Autónomo (vegetativo)**
  - Anatomía y distribución
  - Sistemas de neurotransmisión. Cotransmisión.
  - Funciones y mecanismos implicados

# Propagación del AP



# Propiedades electrotónicas del axon

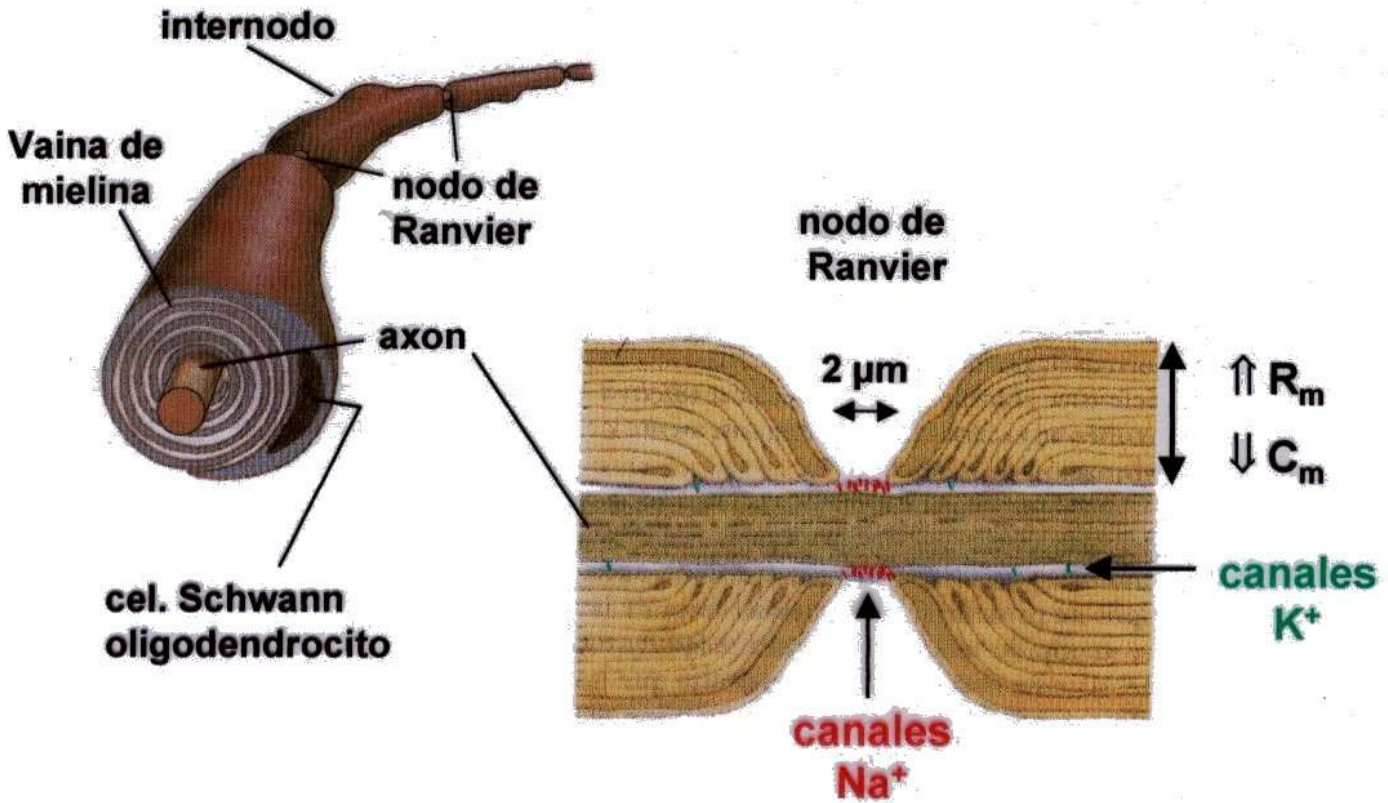


$$\lambda = \sqrt{r_m / (r_o + r_i)}$$

$$\lambda_{1/2} = \lambda \cdot \ln 2$$

# Mielina y propagación saltatoria

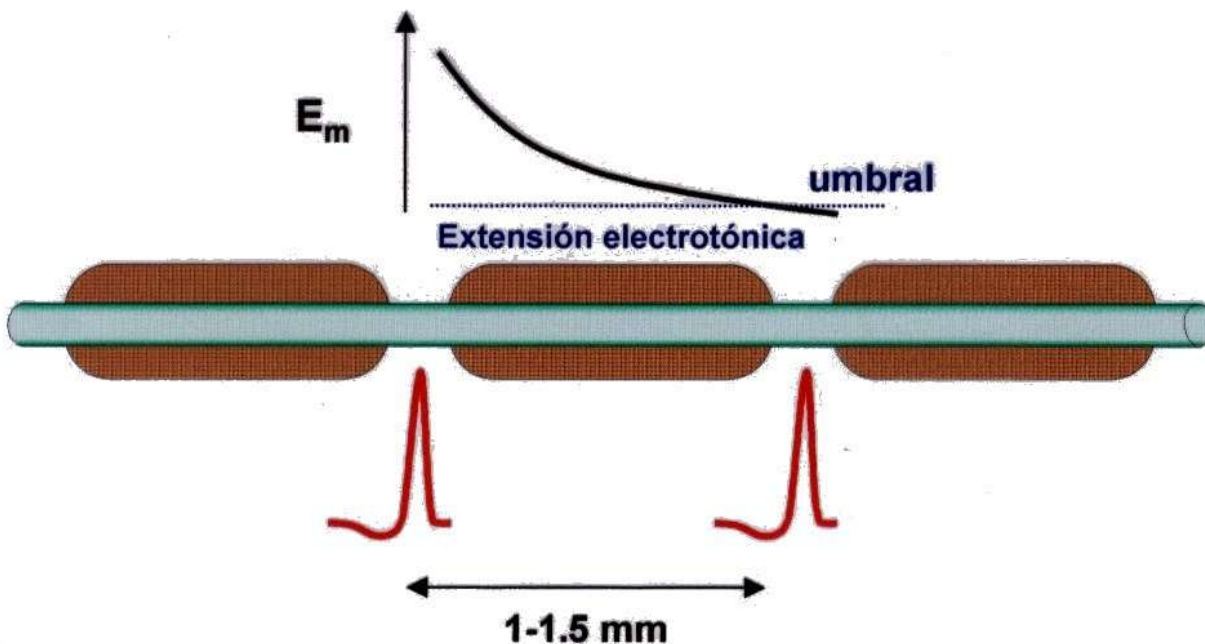
## Funciones de la vaina mielínica



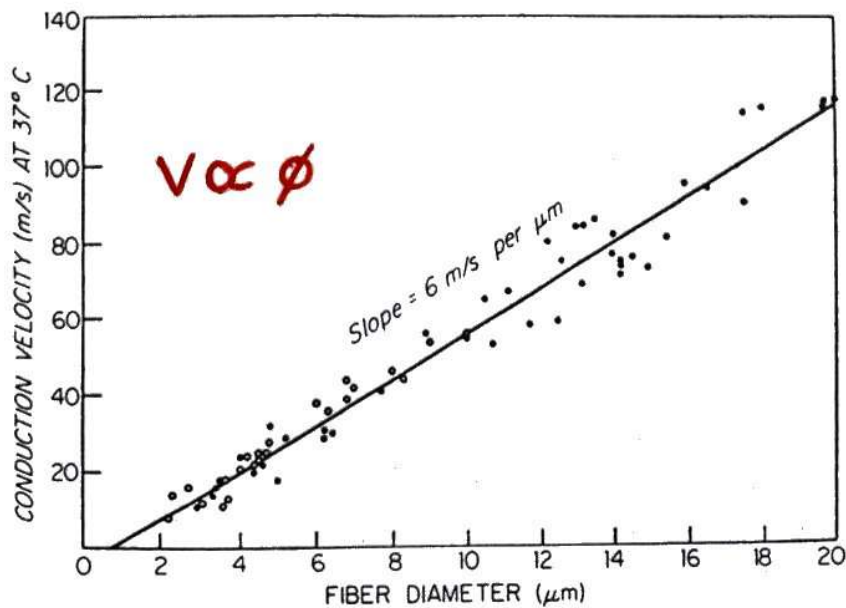
Conducción saltatoria:

velocidad

ahorro energético



# velocidad de propagación del AP



$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i + r_o}}$$

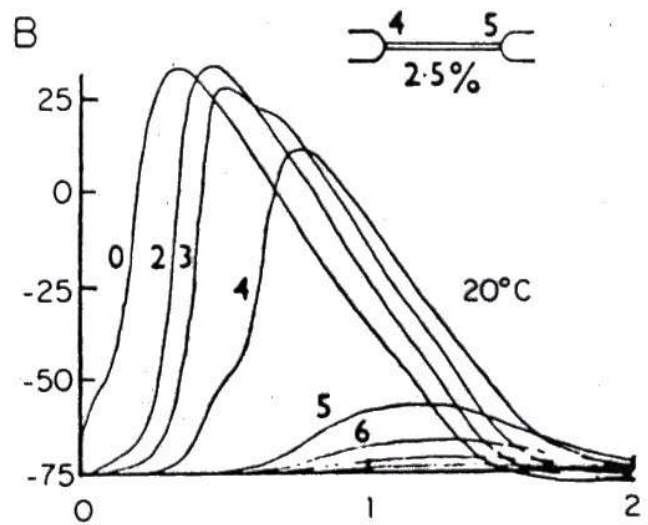
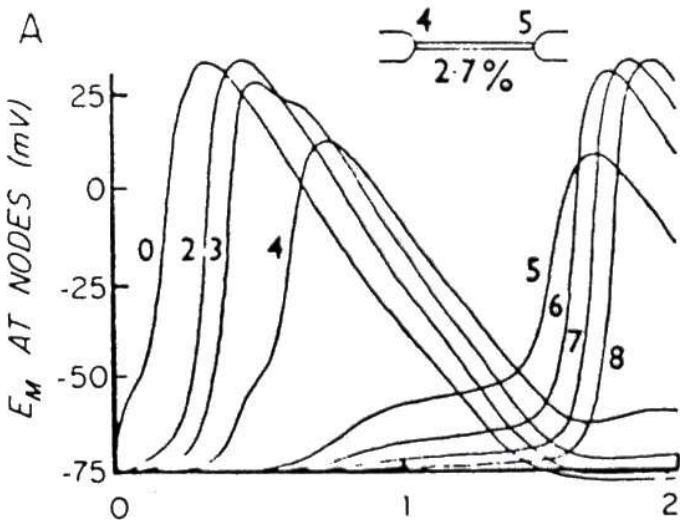
$r_m \propto$  espesor mielina

$g_i \propto \phi$

$C_m$  disminuye con  $\phi$

## Bloqueo por desmielinización

Esclerosis múltiple  
S. Guillain-Barre'

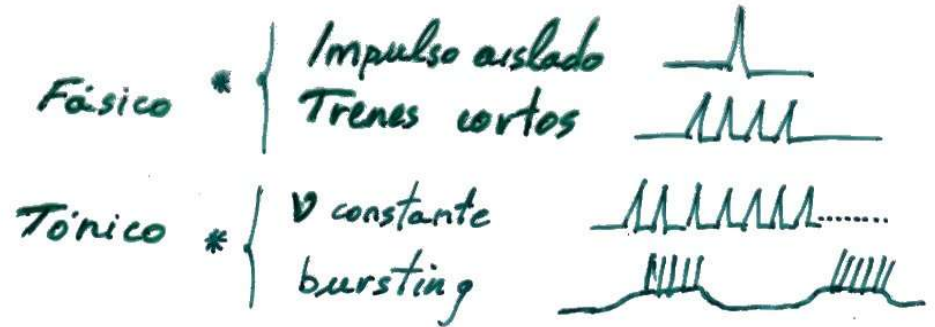


Fiebre acorta P.A  
(10% por 1°C)

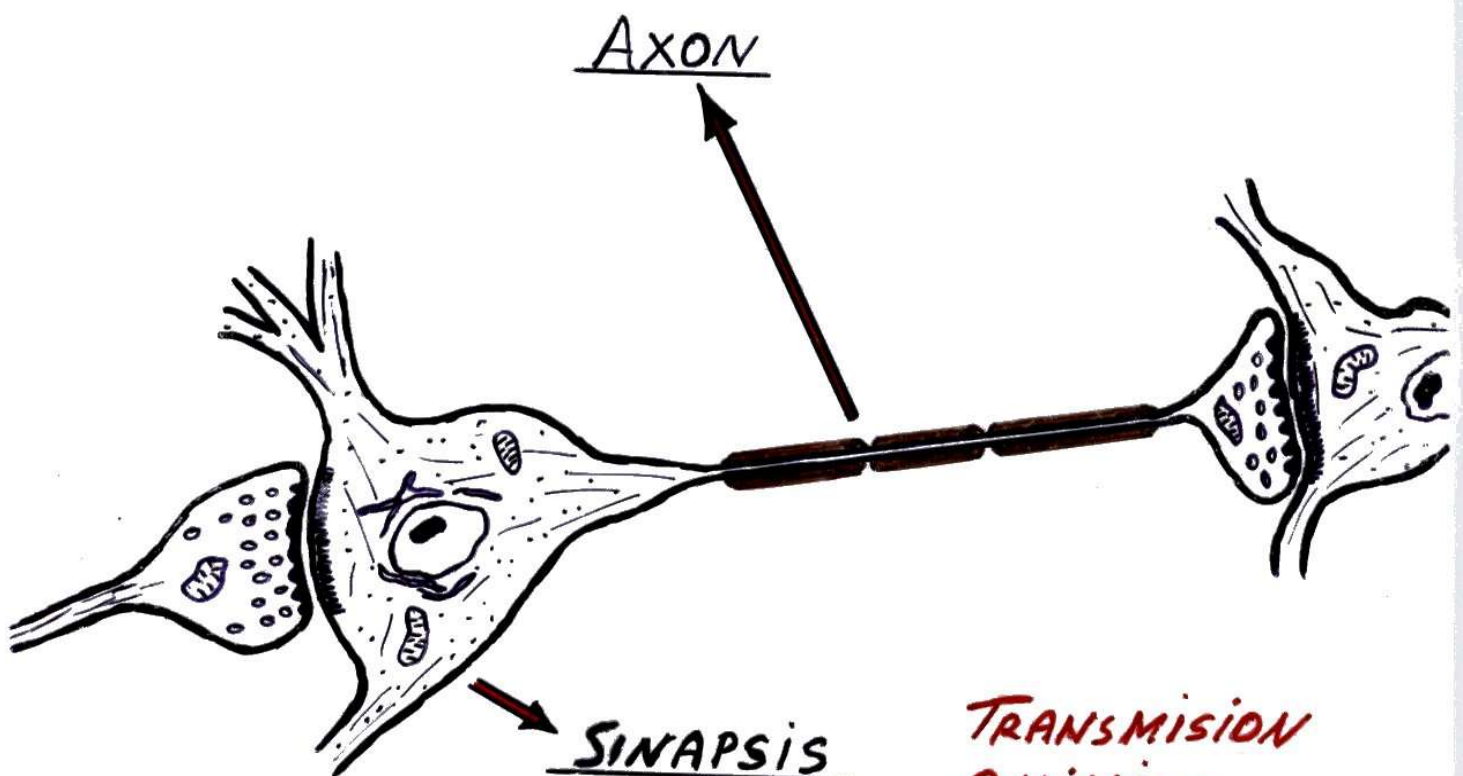
# Fisiología Molecular: Mecanismos neurales

- **Potencial de membrana**
  - Difusión: ecuación de Nernst
  - Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz
- **Potencial de acción**
  - Definición y características
  - Bases iónicas: Fases y cambios de conductancia
  - Canales iónicos dependientes de voltaje
- **Propiedades electrotónicas y conducción**
  - Extensión electrotónica:  $\tau$  y  $\lambda$  y velocidad
  - Mielina y conducción saltatoria
  - Bloqueos de conducción
- **Transmisión sináptica**
  - Tipos y clasificación de sinapsis
  - Ciclo del neurotransmisor:  
almacenamiento, liberación y recaptura
  - Receptores ionotrópicos
- **Mecanismos sinápticos**
  - Potenciales postsinápticos: bases iónicas
  - Integración sináptica
- **Neurotransmisores**
  - Clasificaciones de neurotransmisores
  - Principio de Dale y co-transmisión
  - Metabolismo de neurotransmisores
- **Sistema Nervioso Autónomo (vegetativo)**
  - Anatomía y distribución
  - Sistemas de neurotransmisión. Cotransmisión.
  - Funciones y mecanismos implicados

# Transmisión sináptica



## TRANSMISION ELECTRICA



## TRANSMISION QUIMICA

### PRESINAPSIS

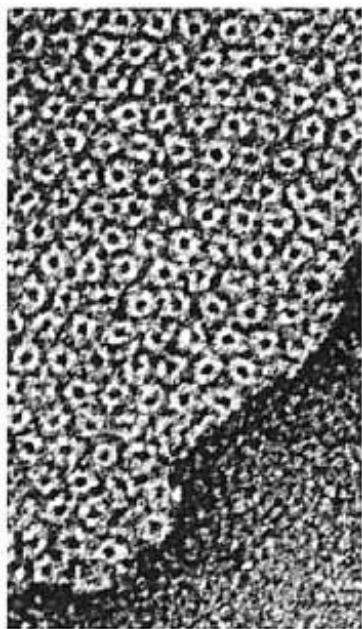
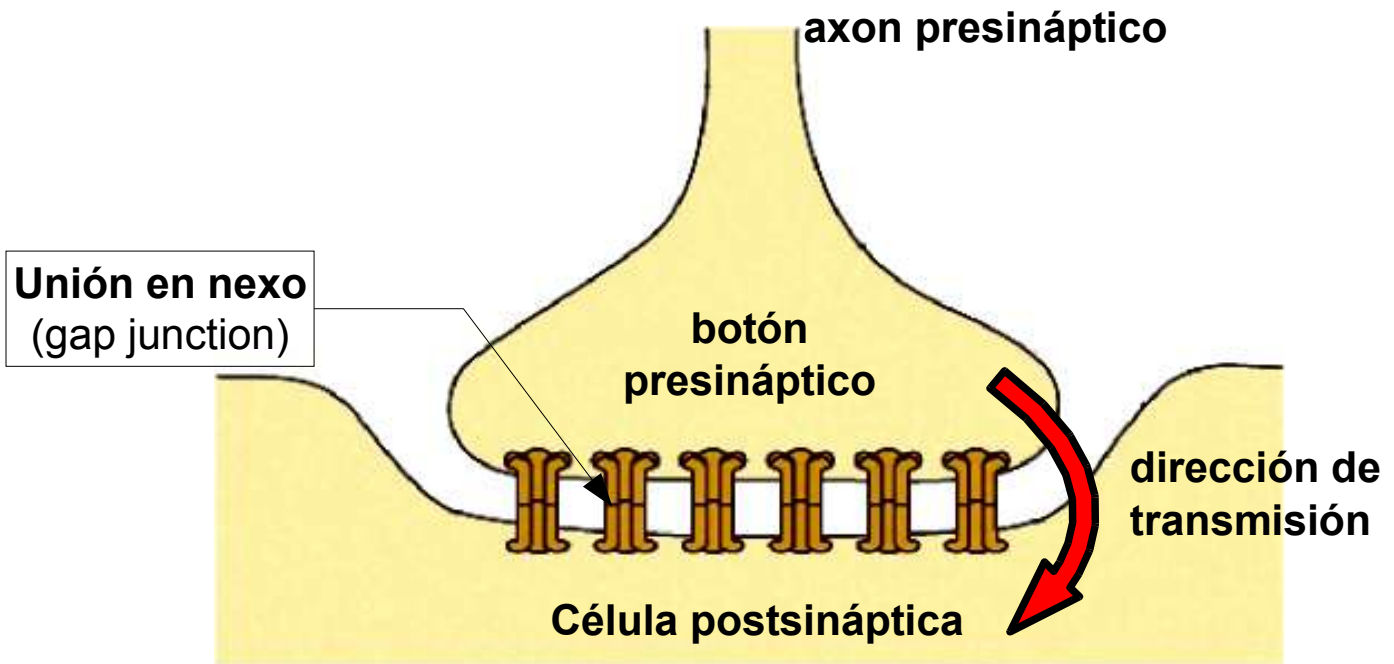
- \* Digital-analógico
- \* Liberación graduada del neurotransmisor

### POSTSINAPSIS

- \* Analógico-digital
- \* Integración input sináptico
- \* Modulación celular de la permeabilidad iónica (Actividad eléctrica)



# Sinapsis eléctricas: estructura

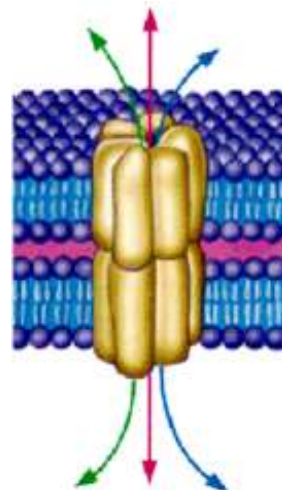


50nm

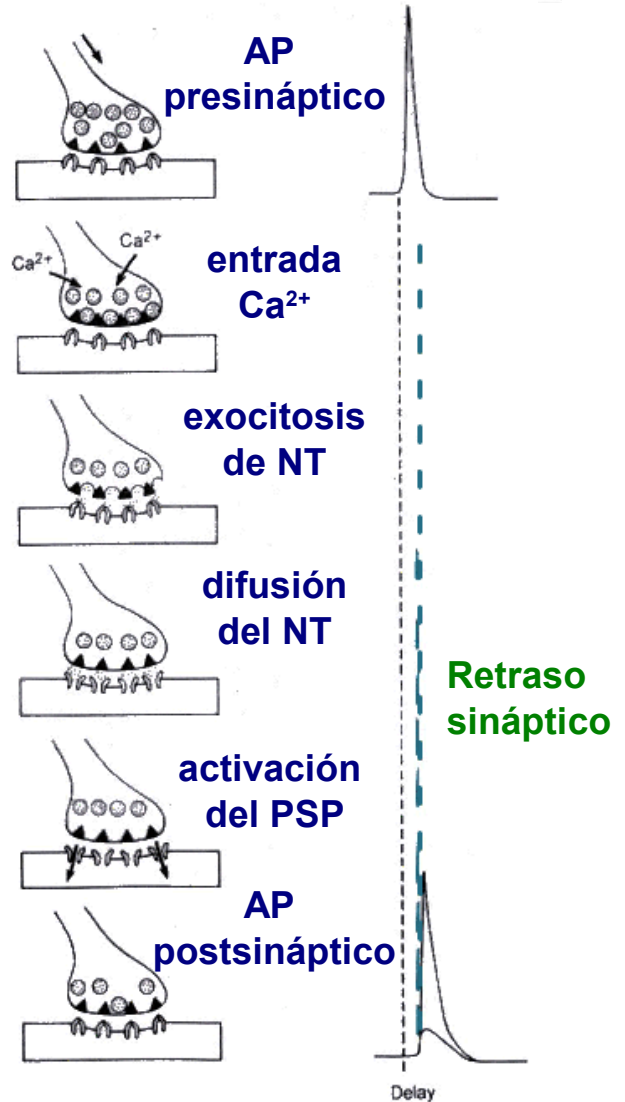
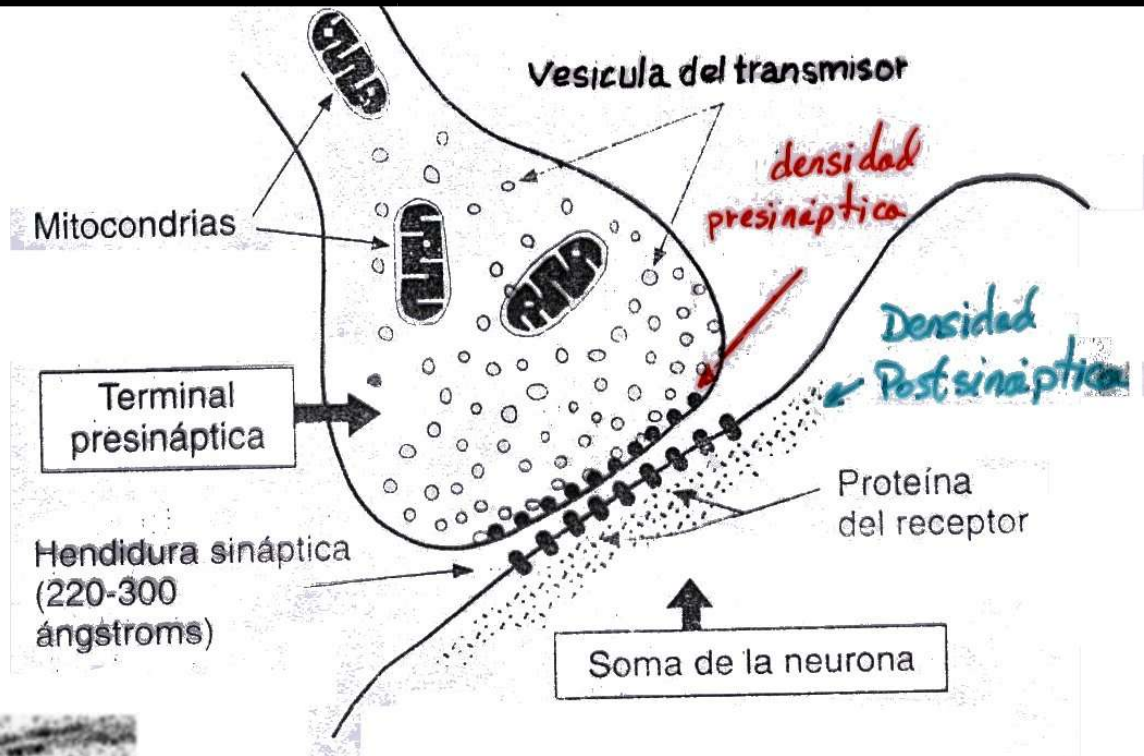
Conexinas empaquetadas densamente en la membrana

## Transmisión:

flujo de corriente por movimiento de iones

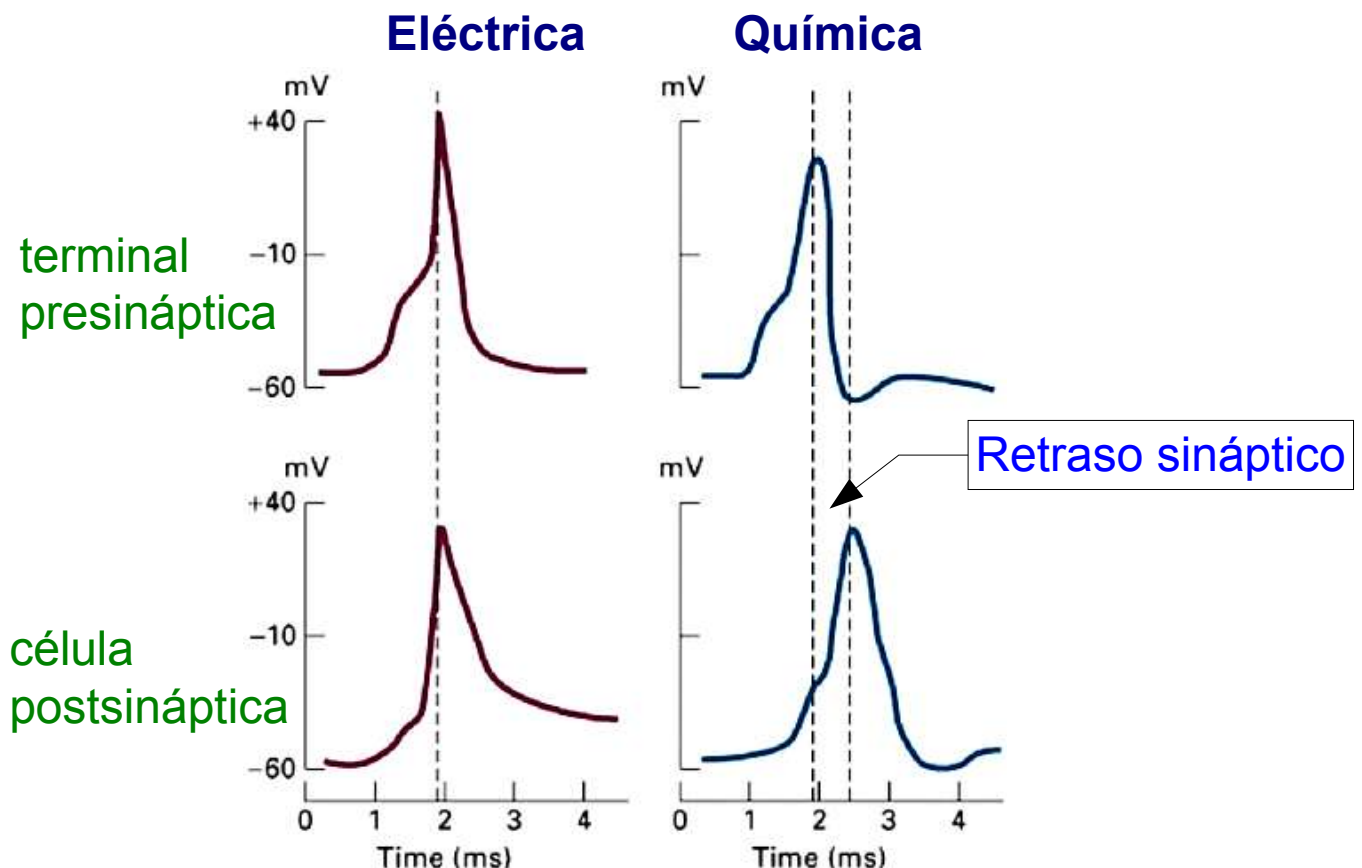


# Sinapsis químicas: estructura y función

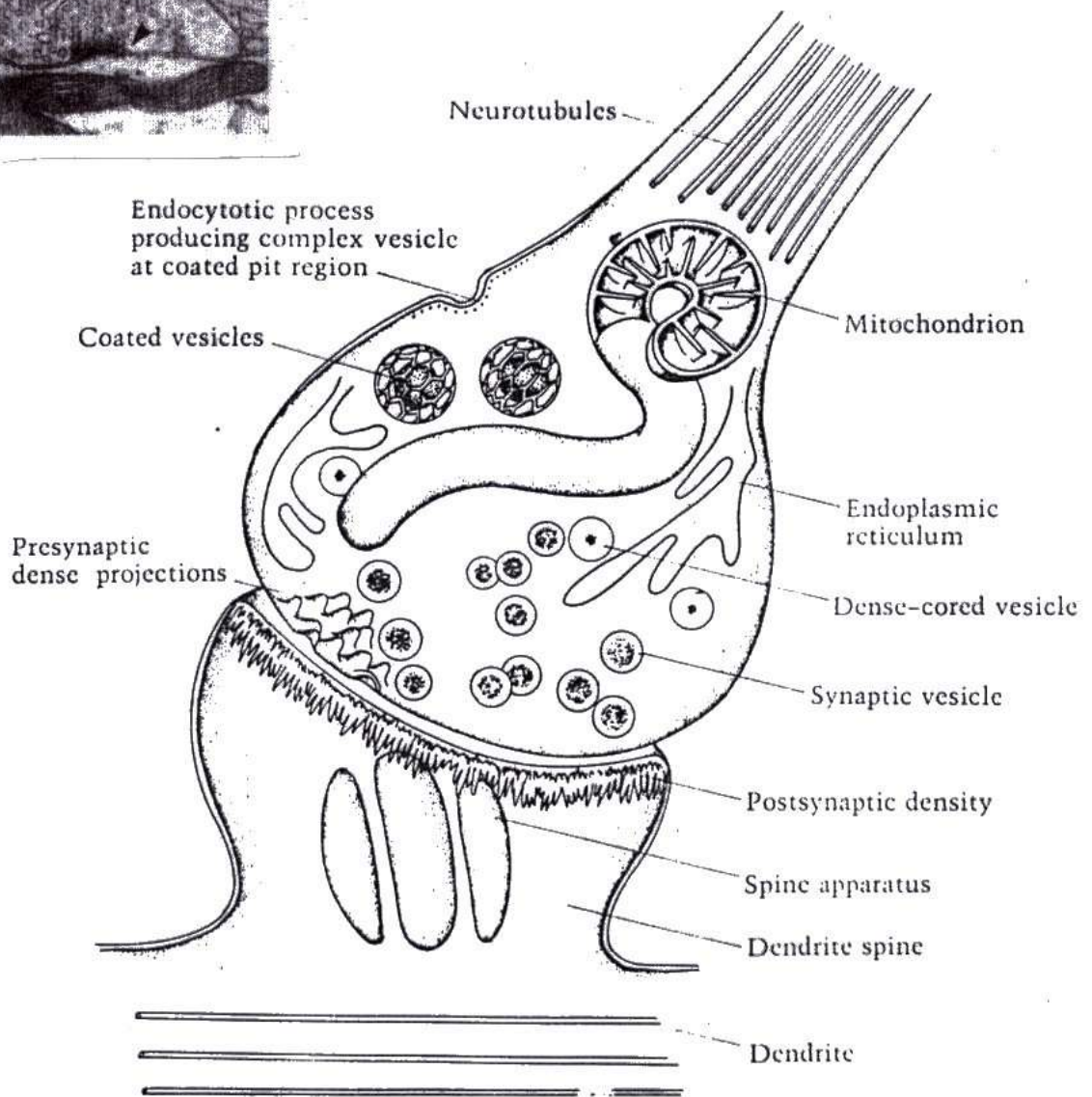
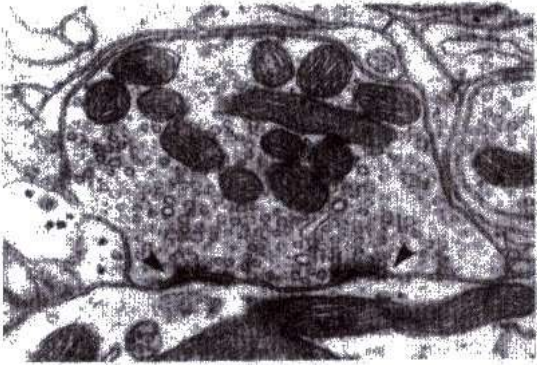


# Características de las sinapsis

	<b>Eléctrica</b>	<b>Química</b>
<b>separación pre/post sináptica</b>	<b>3.5 nm</b>	<b>30-50 nm</b>
<b>Continuidad del citoplasma</b>	<b>si</b>	<b>no</b>
<b>Componentes moleculares</b>	<b>conexinas</b>	<b>zonas activas densidades pre/post receptores de NT</b>
<b>Agente de transmisión</b>	<b>corriente eléctrica axial</b>	<b>molécula difusible</b>
<b>Retraso sináptico</b>	<b>inapreciable</b>	<b>Significativo &gt;0.3ms,usual 1-5 ms</b>
<b>Direccionalidad</b>	<b>bidireccional</b>	<b>unidireccional</b>

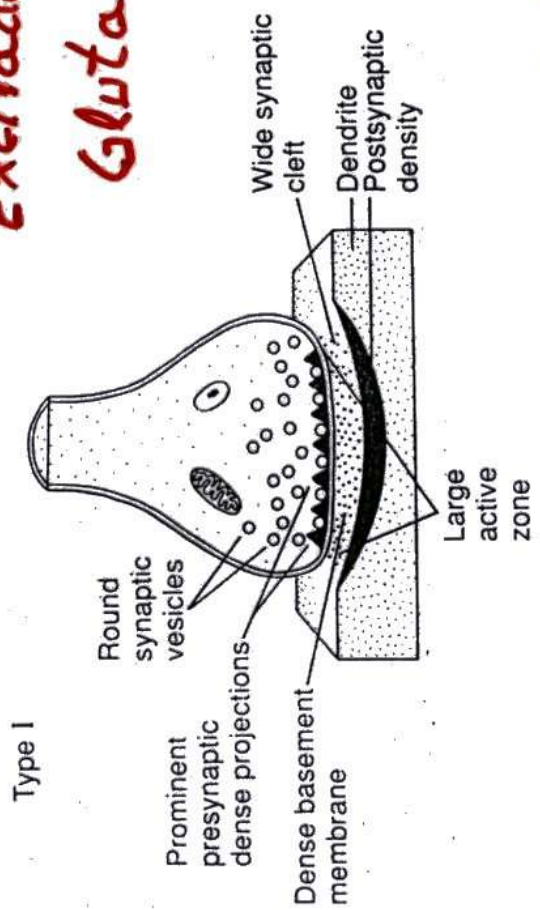


# FORMA Y ULTRAESTRUCTURA DE UNA SINAPSIS CENTRAL



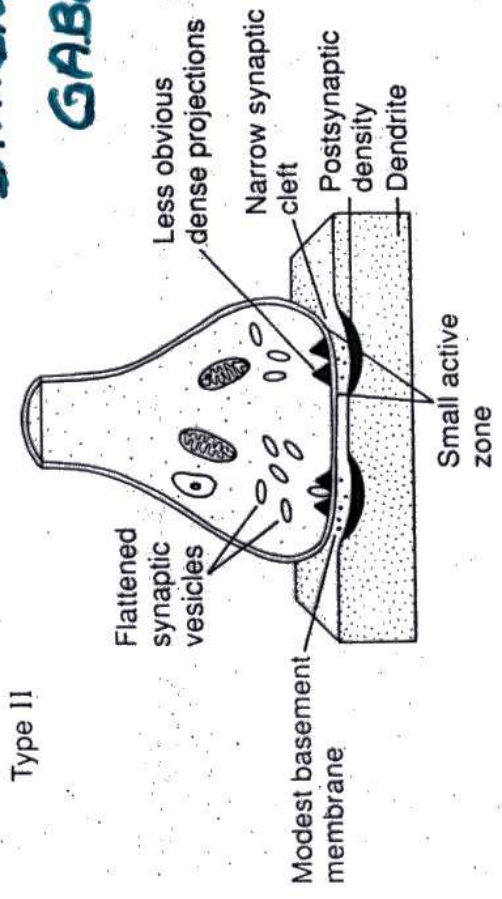
# Sinapsis: clasificación de Gray

**Excitadoras**  
**Glutamato** 60%

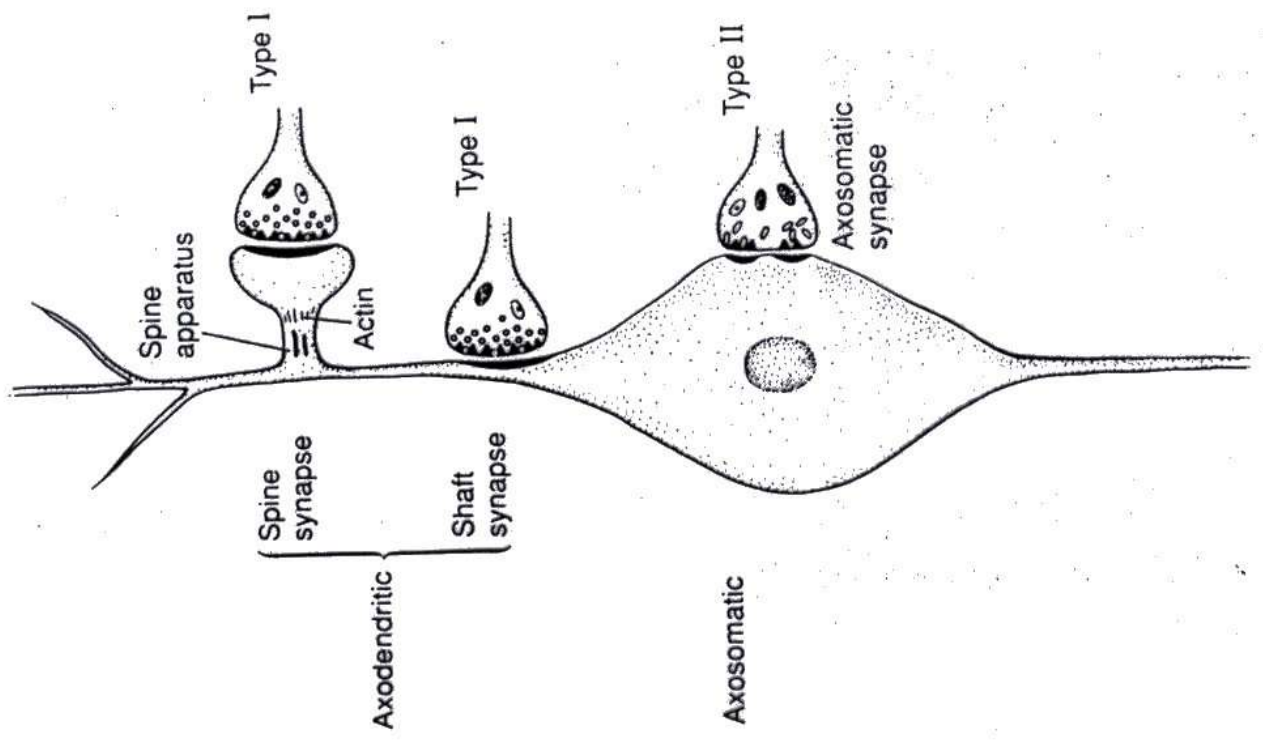


Type I

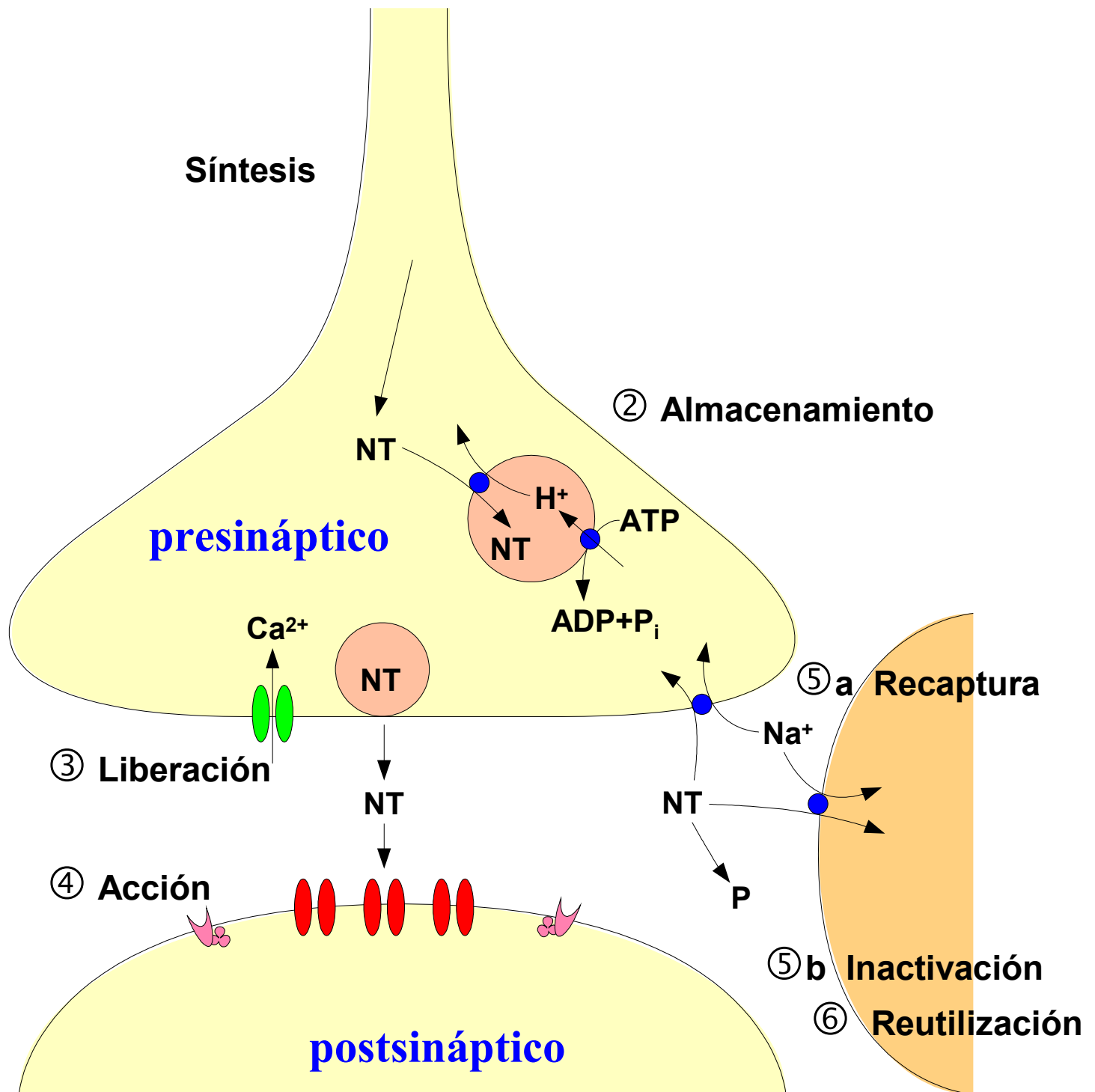
**Inhibidoras**  
**GABA** 40%



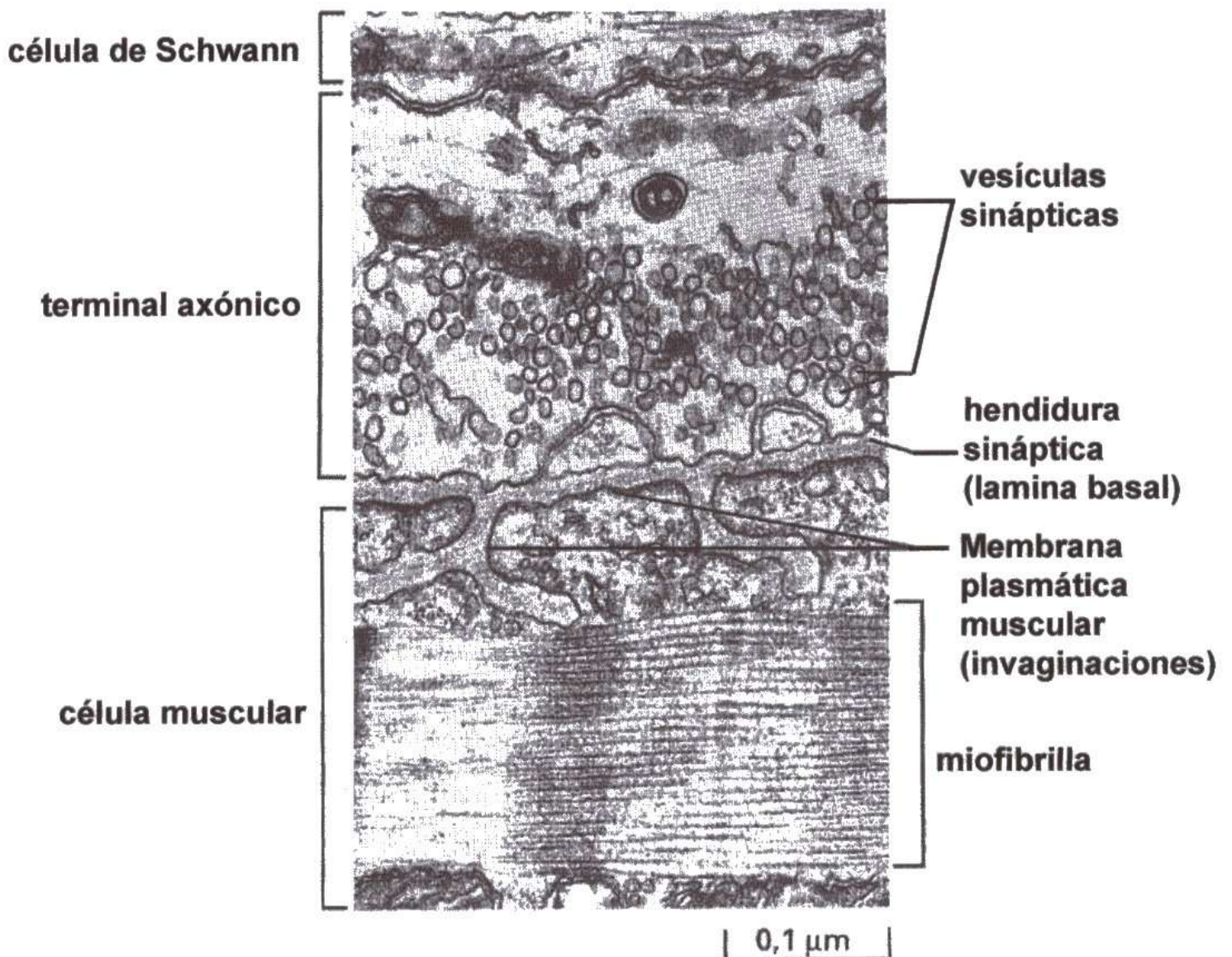
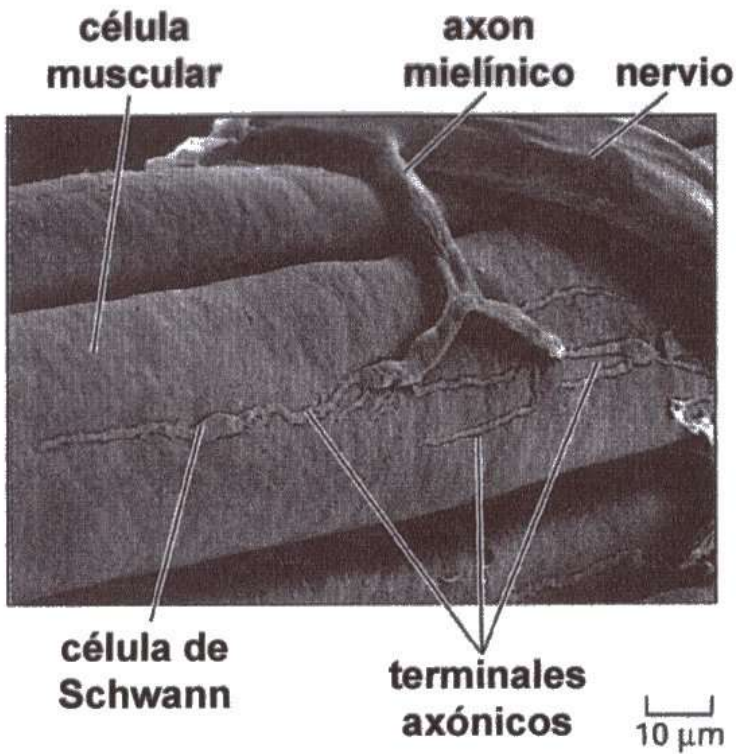
Type II

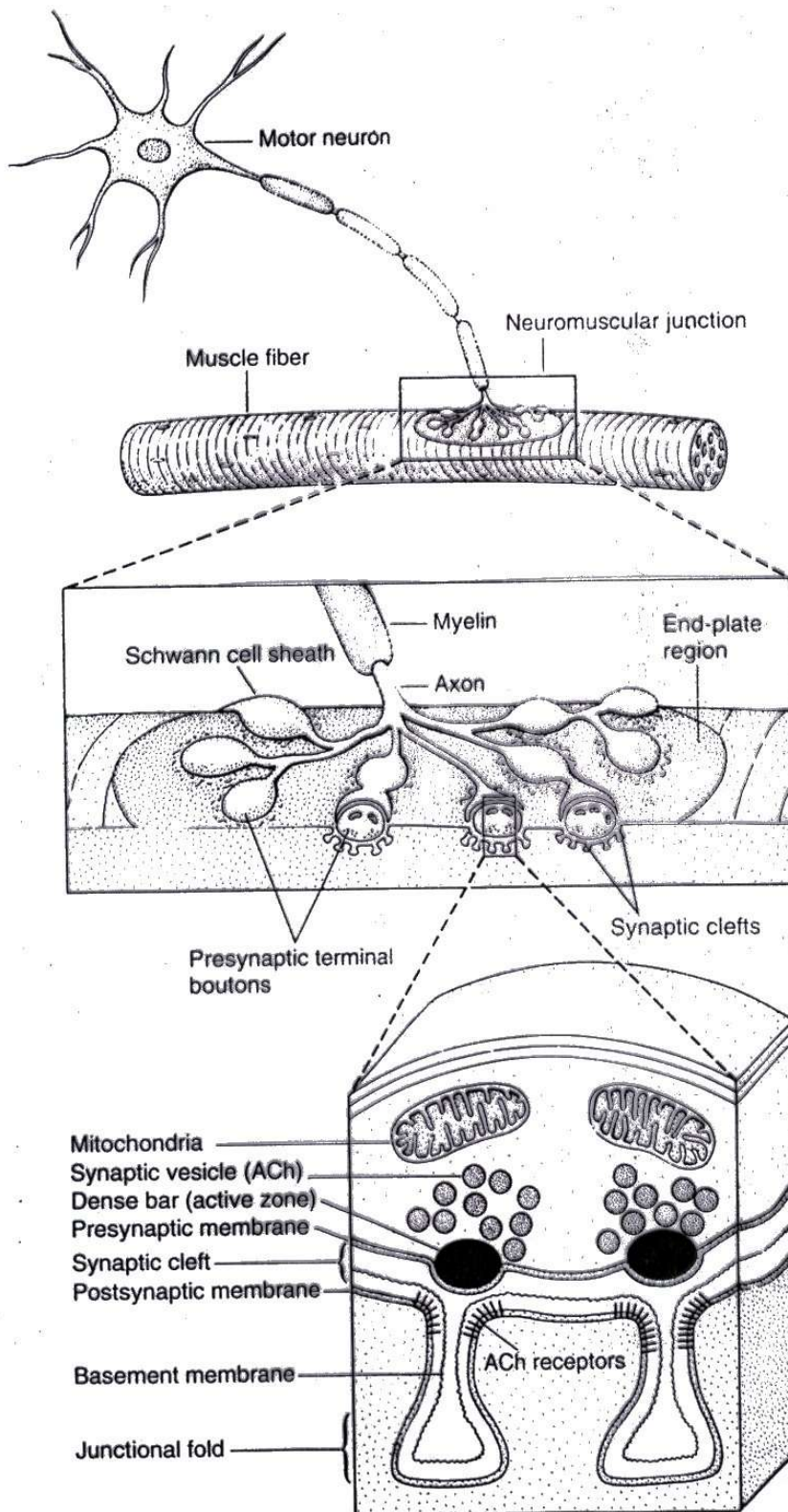


# Ciclo vital del Neurotransmisor



# unión neuromuscular (placa motora)







# Vesículas sinápticas: almacenamiento y liberación de NT

## Propiedades:

- ◆ Pequeñas 50 nm Ø
- ◆ Gradiente de H<sup>+</sup> transmembrana
- ◆ Ciclo exocitosis-endocitosis

Gránulos densos

## Almacenamiento:

- ◆ ATPasa tipo V
- ◆ Transportador H<sup>+</sup>/NT

pH<sub>i</sub> ácido

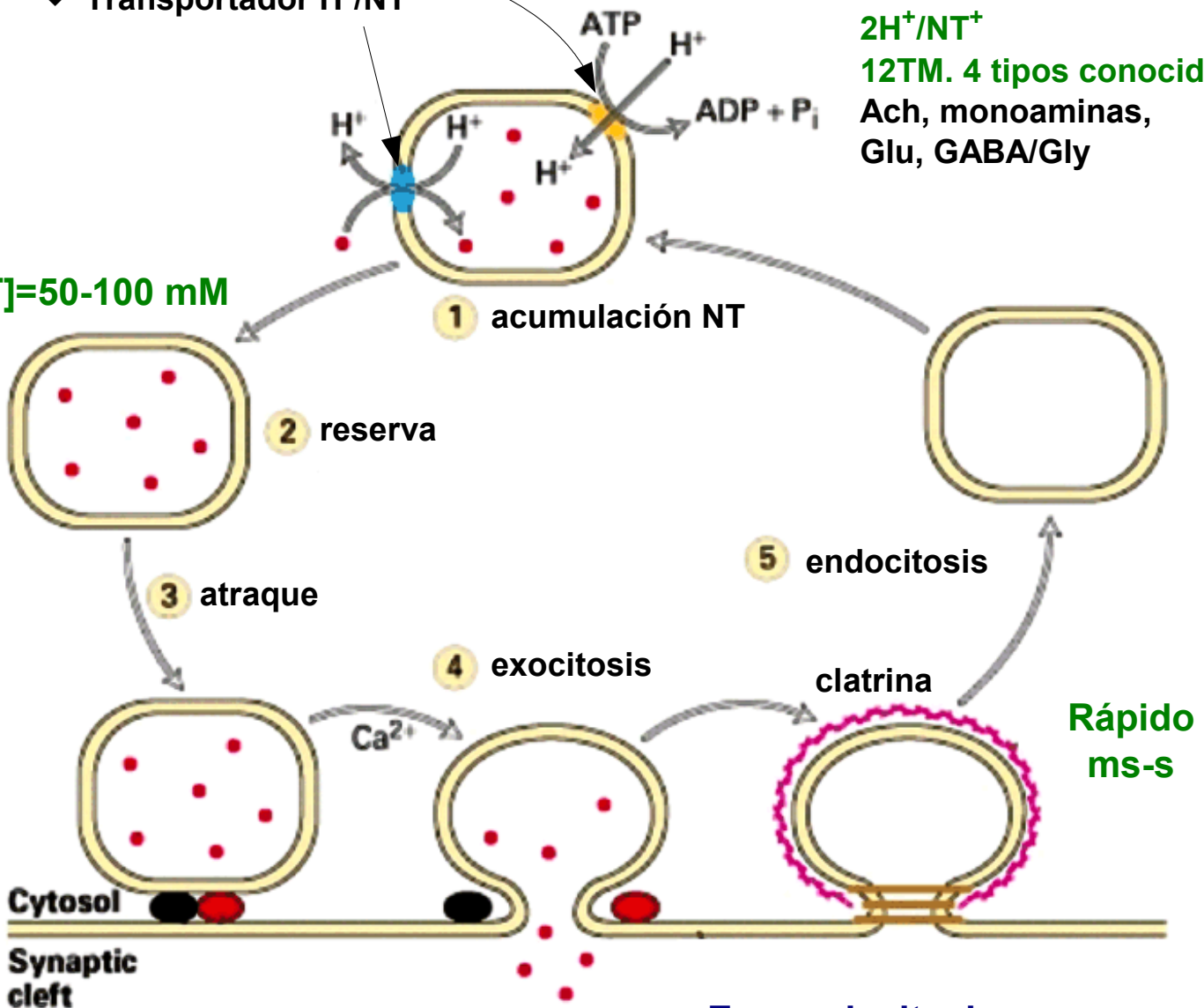
$\Delta\psi$  transmembrana

$2\text{H}^+/\text{NT}^+$

12TM. 4 tipos conocidos

Ach, monoaminas,  
Glu, GABA/Gly

[NT]=50-100 mM



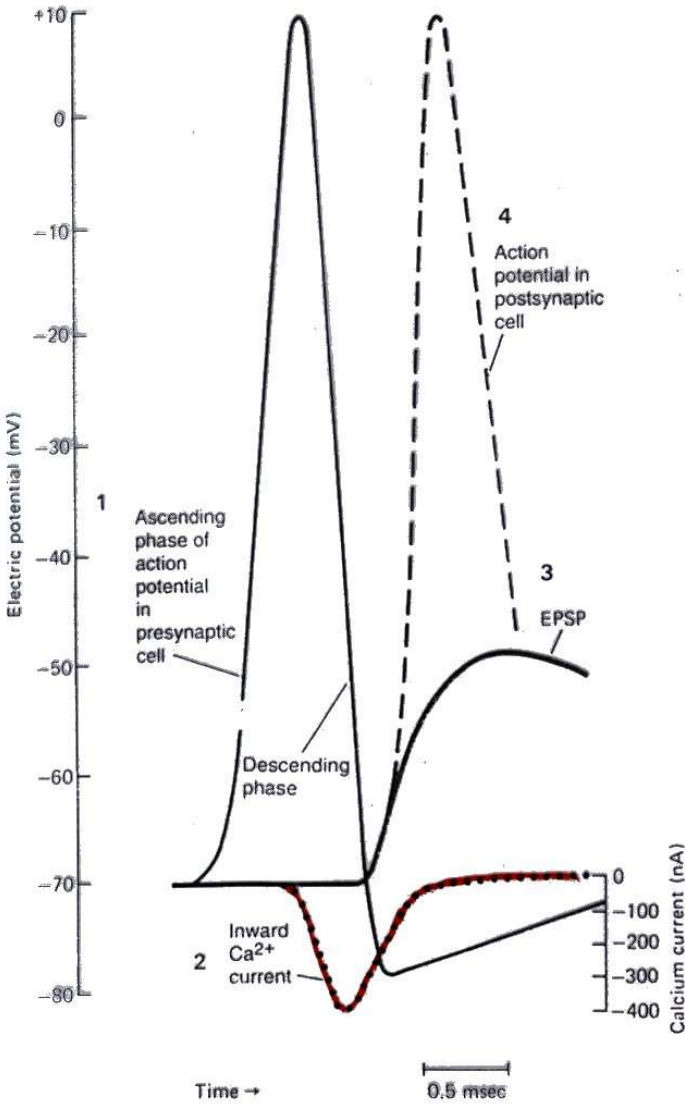
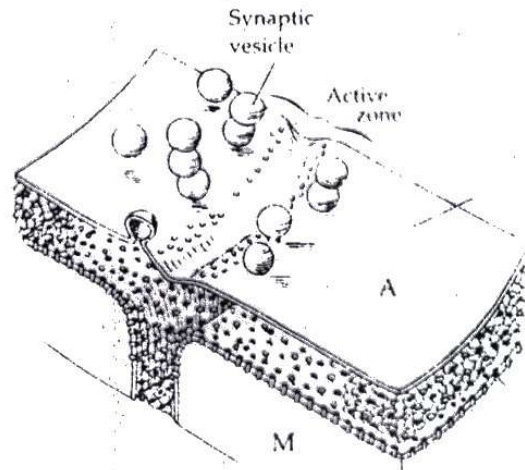
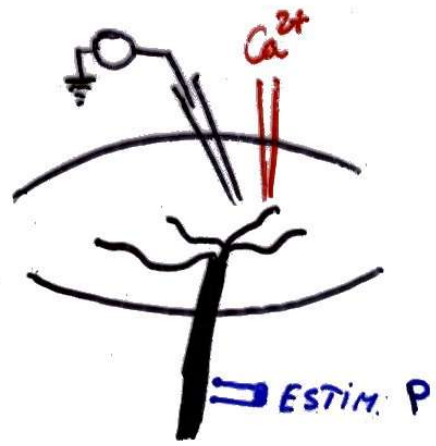
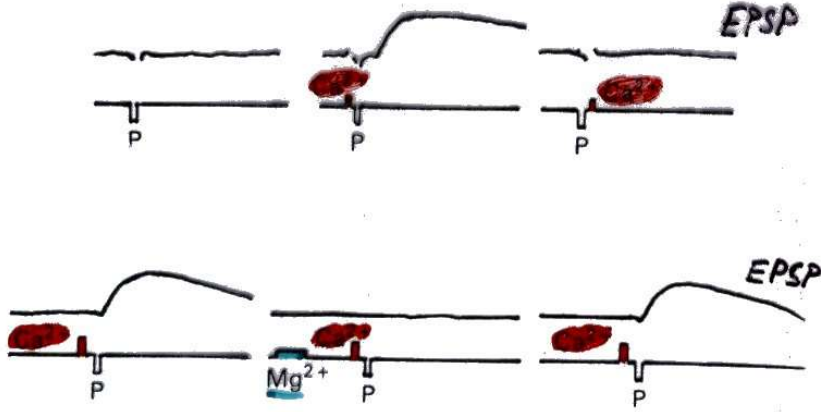
## Atraque:

- ◆ Zona activa
- ◆ Canales Ca<sup>2+</sup>

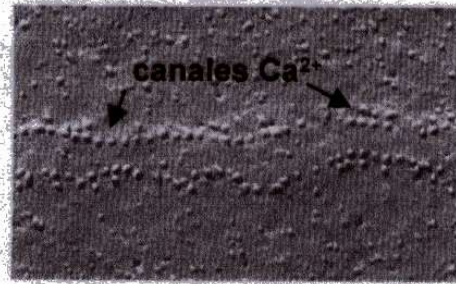
## Exo-endocitosis:

- ◆ Dependiente de Ca<sup>2+</sup>
- ◆ Acoplado 1:1
- ◆ Reciclamiento

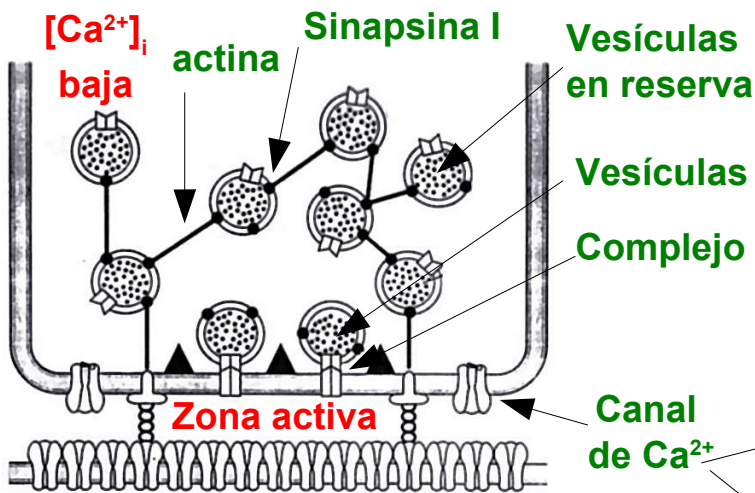
Sin  $Ca^{2+}$



### unión neuromuscular zona activa

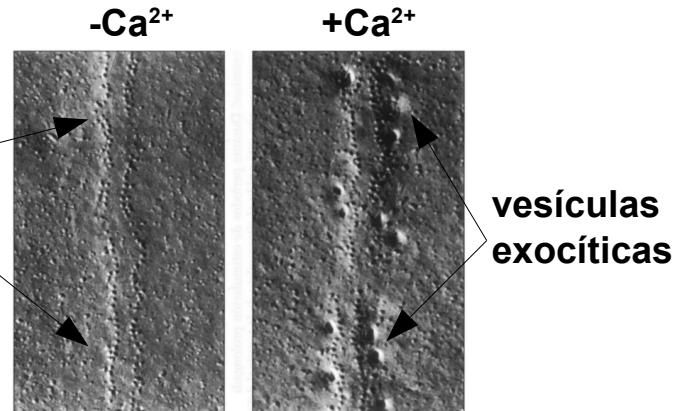


# Exocitosis de NT: papel del $Ca^{2+}$

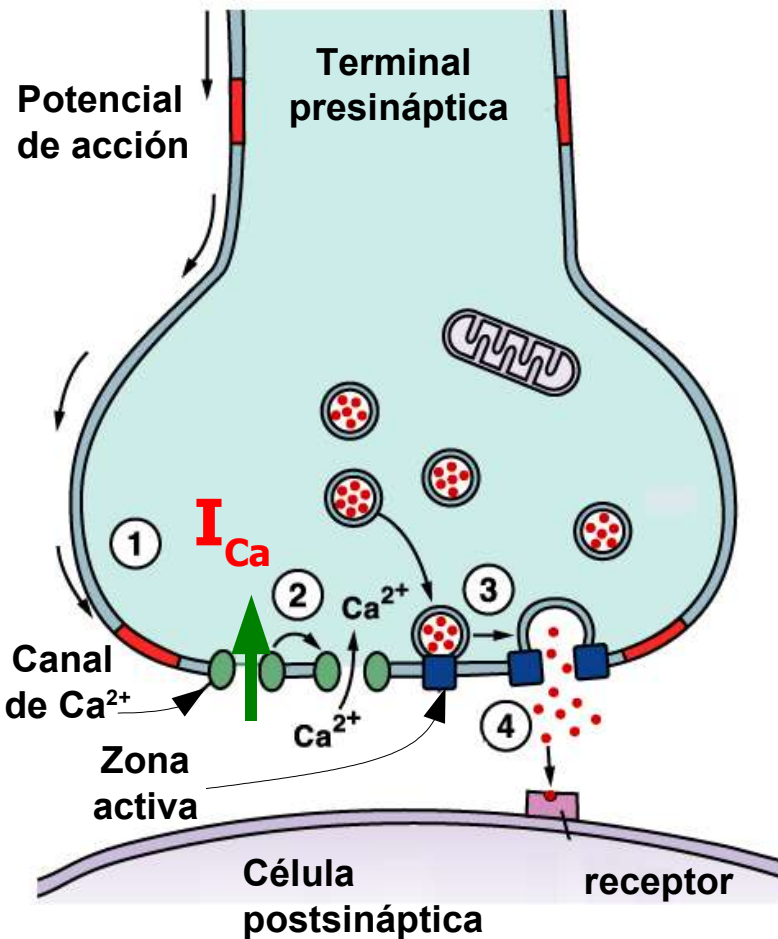


## ➤ Reposo:

- ◆ Red citoesquelética de actina
- ◆ Vesículas inmovilizadas



Zonas activas en la placa motora de rana



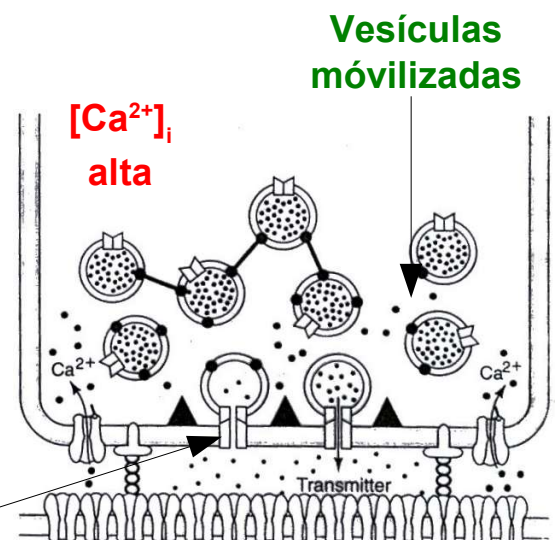
1. Invasión por AP y despolarización presináptica
2. Activación y apertura de  $I_{Ca}$
3. Exocitosis inducida por  $Ca^{2+}$
4. Difusión del NT por la hendidura

$I_{Ca}$  regula la liberación de NT (modulación graduada)

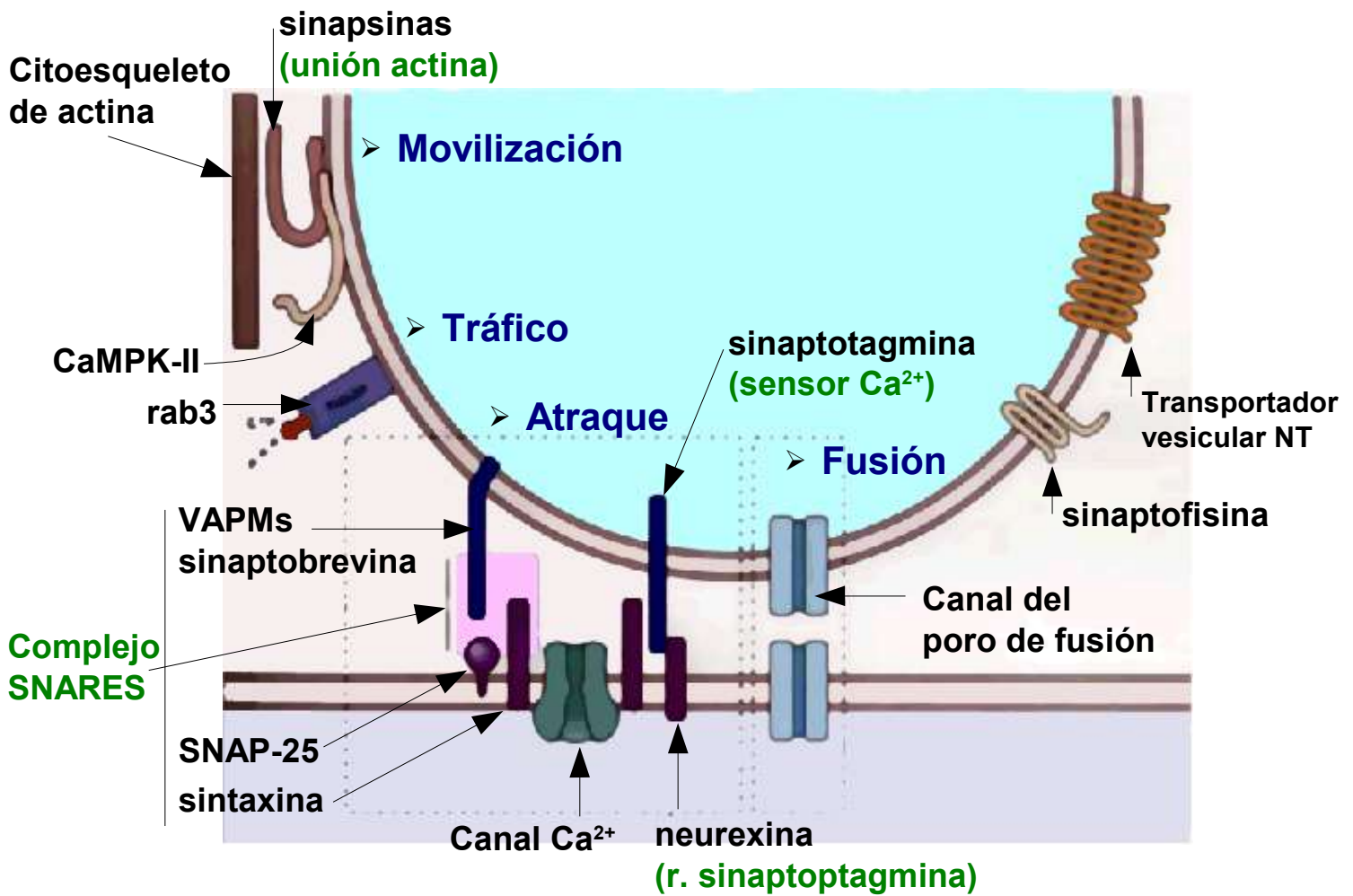
## ➤ Estimulado:

- ◆ **Movilización** (fluidificación del citoesqueleto)
- ◆ **Exocitosis** (fusión y vaciado)

Poros de fusión abiertos



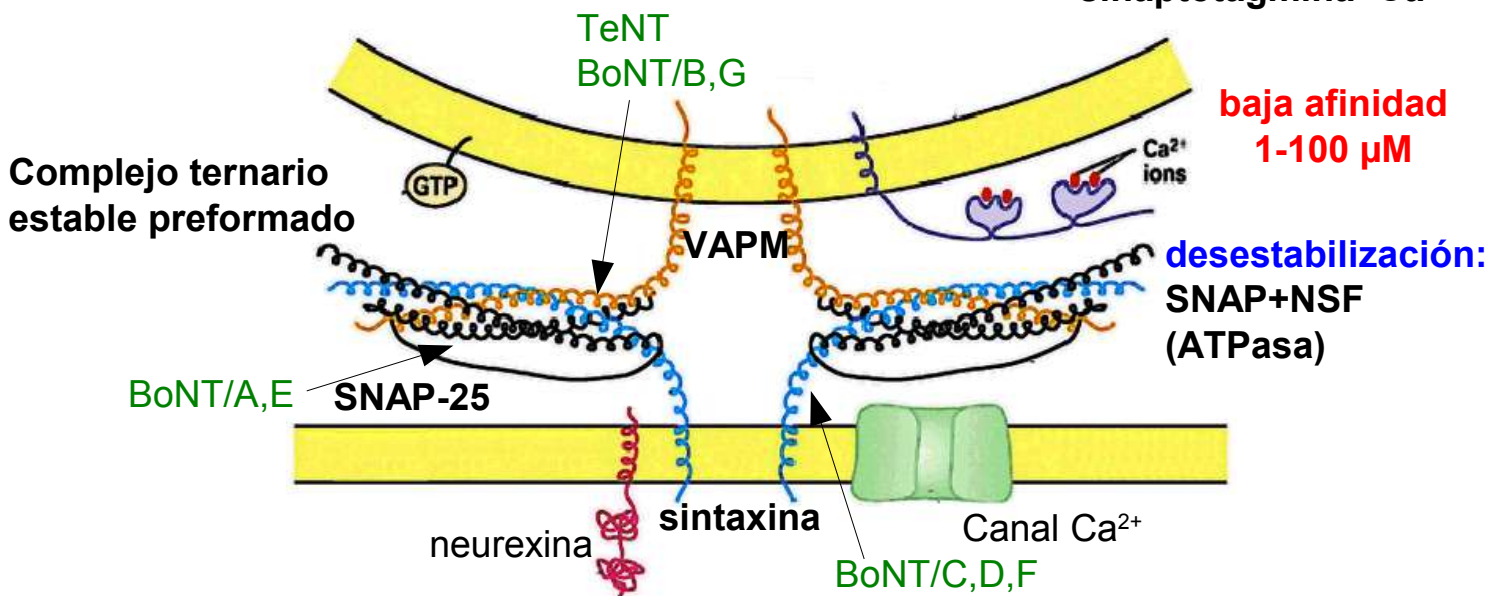
# Exocitosis de neurotransmisores

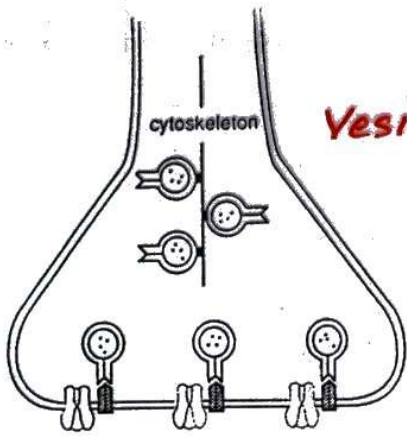


## ➤ Complejo Exocitótico (SNARES):

- ♦ v-SNARE: sinaptobrevina
- ♦ t-SNARE: sintaxina (+SNAP-25)

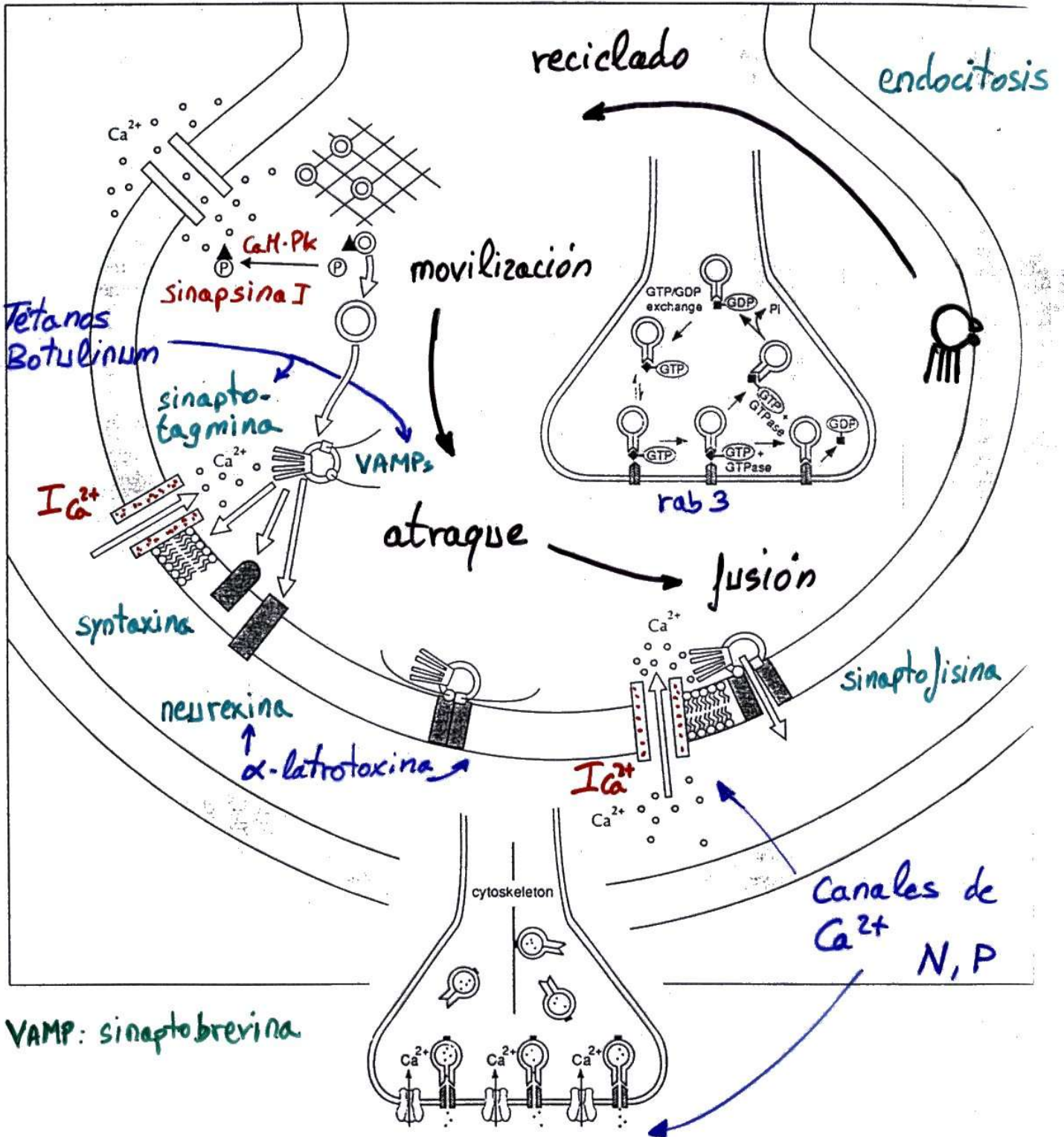
**disparador:**  
sinaptotagmina+Ca<sup>2+</sup>





Vesículas en reserva

Vesículas "atracadas"



reciclado

endocitosis

movilización

atracque

fusión

Tetanos  
Botulinum

CaM-Pk  
sinapsina I

sinapto-  
tagmina

VAMPs

rab 3

$I_{Ca^{2+}}$

syntaxina

neuexina

$\alpha$ -latrotoxina

sinaptojisina

$I_{Ca^{2+}}$

$Ca^{2+}$

Canales de  
 $Ca^{2+}$   
N, P

cytoskeleton

VAMP: sinaptobrevina

$Ca^{2+}$

$Ca^{2+}$

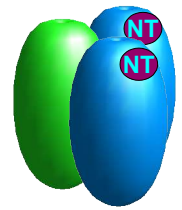
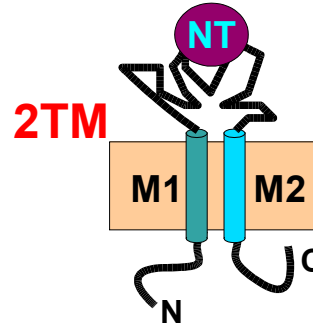
$Ca^{2+}$

$Ca^{2+}$

# Familias de receptores ionotrópicos

## ➤ Familia P2X:

- ◆ 2 TM
- ◆ N y C citosólicos
- ◆ Triméricos (2A+B)
- ◆ Cationes, no específico ( $\text{Ca}^{2+}$ )

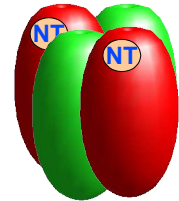
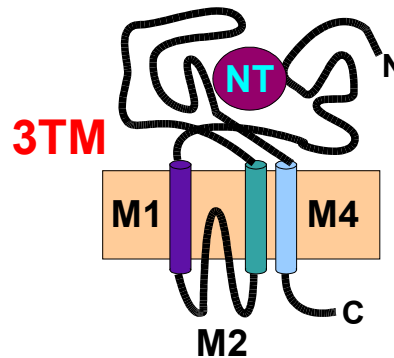


trímeros

ATP  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ( $\text{Ca}^{2+}$ )

## ➤ Familia iGluR:

- ◆ 3 TM
- ◆ N extracelular
- ◆ Tetraméricos (2A+2B)
- ◆ cationes no específico ( $\text{Ca}^{2+}$ )



tetrámeros

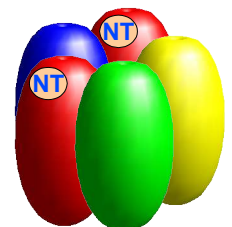
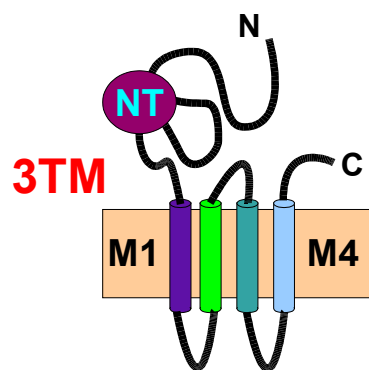
$\text{Glu}_{(\text{AMPA})}$   $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$

$\text{Glu}_{(\text{cainato})}$   $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$

$\text{Glu}_{(\text{NMDA})}$   $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ( $\text{Ca}^{2+}$ )

## ➤ Familia nAChR:

- ◆ 4 TM
- ◆ N y C extracelular
- ◆ Pentaméricos ( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ )
- ◆ Cationes o aniones



pentámeros

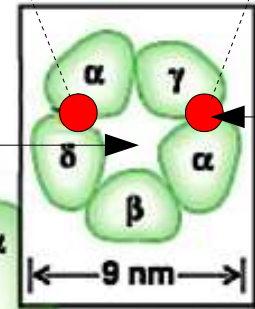
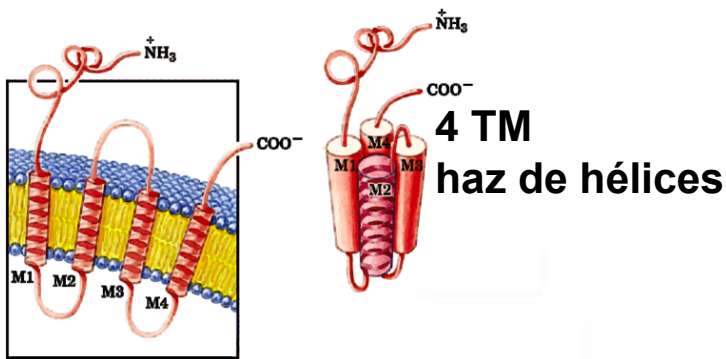
nAChR  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ( $\text{Ca}^{2+}$ )

5-HT<sub>3</sub>  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$

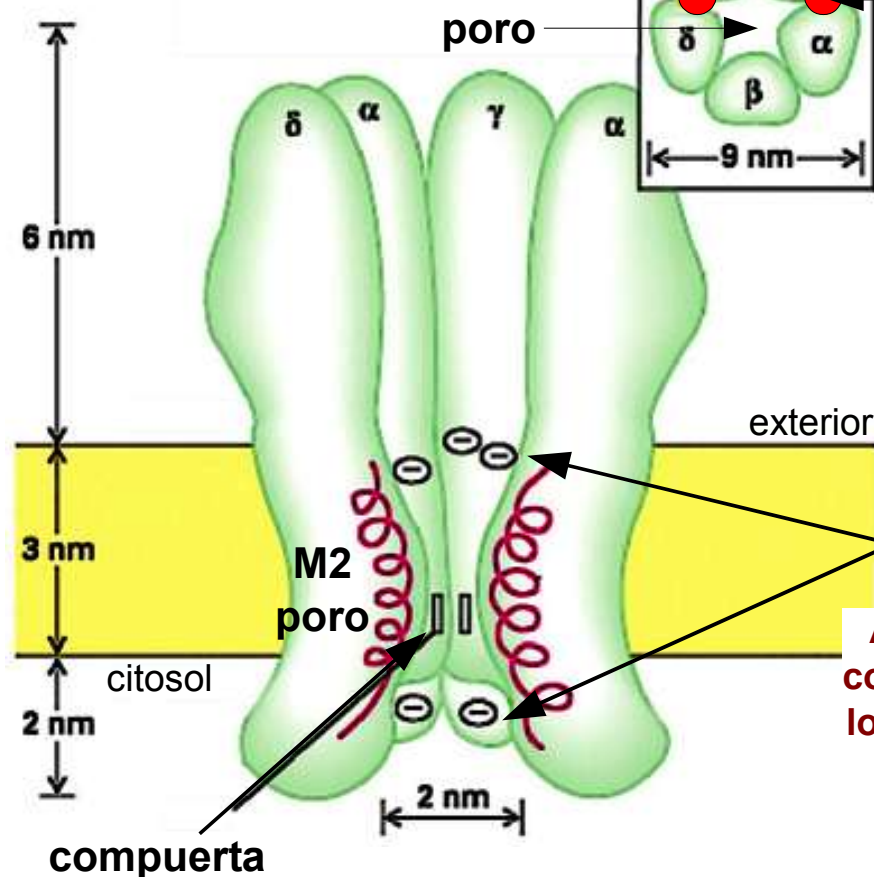
GABA<sub>A</sub>  $\text{Cl}^-$

GlyR  $\text{Cl}^-$

# Estructura del canal nAChR



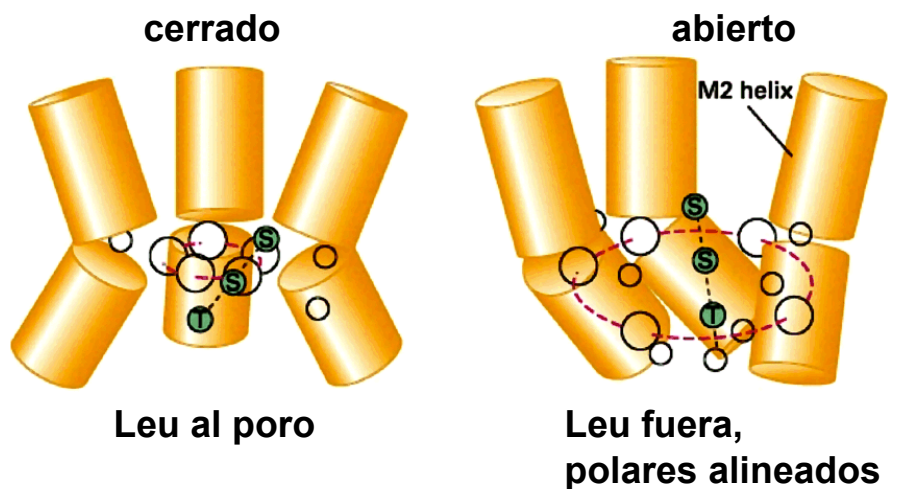
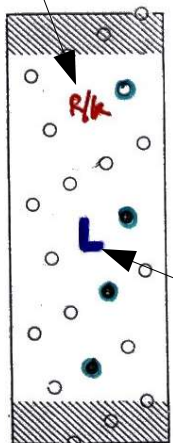
**5 subunidades homólogas**  
 $\alpha_2\beta\gamma\delta$  (otras)



**M2 tapiza el poro:**

- anfipática
- con codo

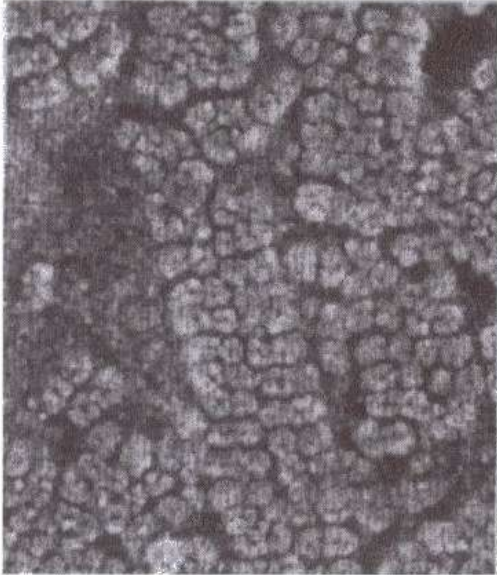
Carga bloqueo



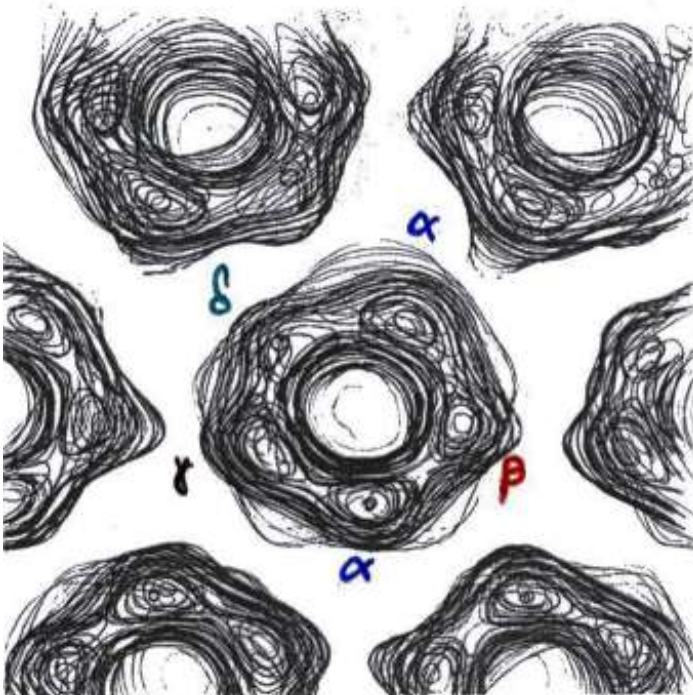
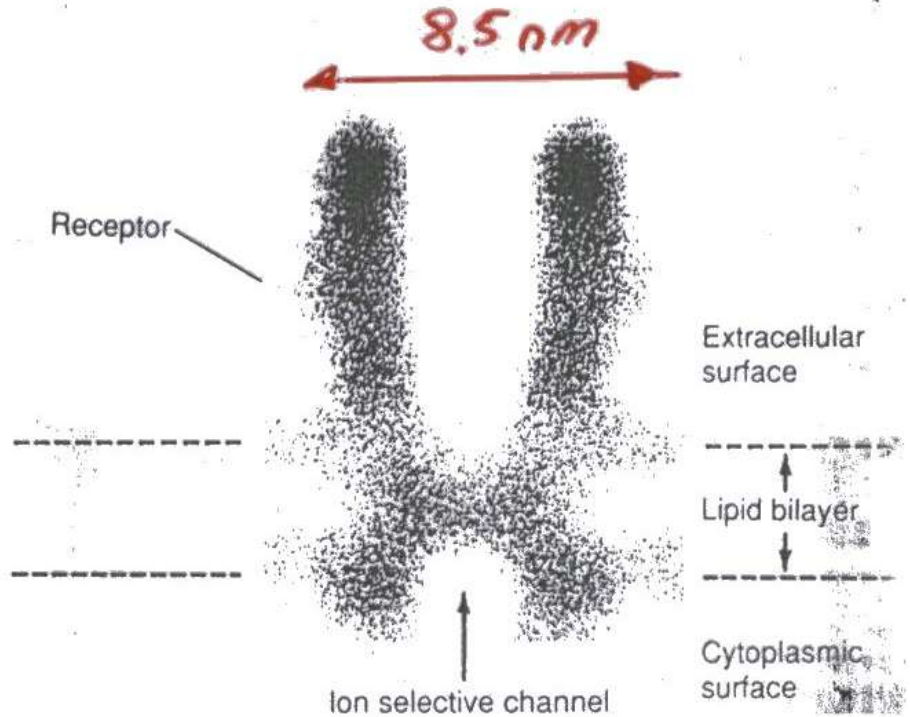
**Giro inducido por Ach**

# Visualización molecular del nAChR

nAChR

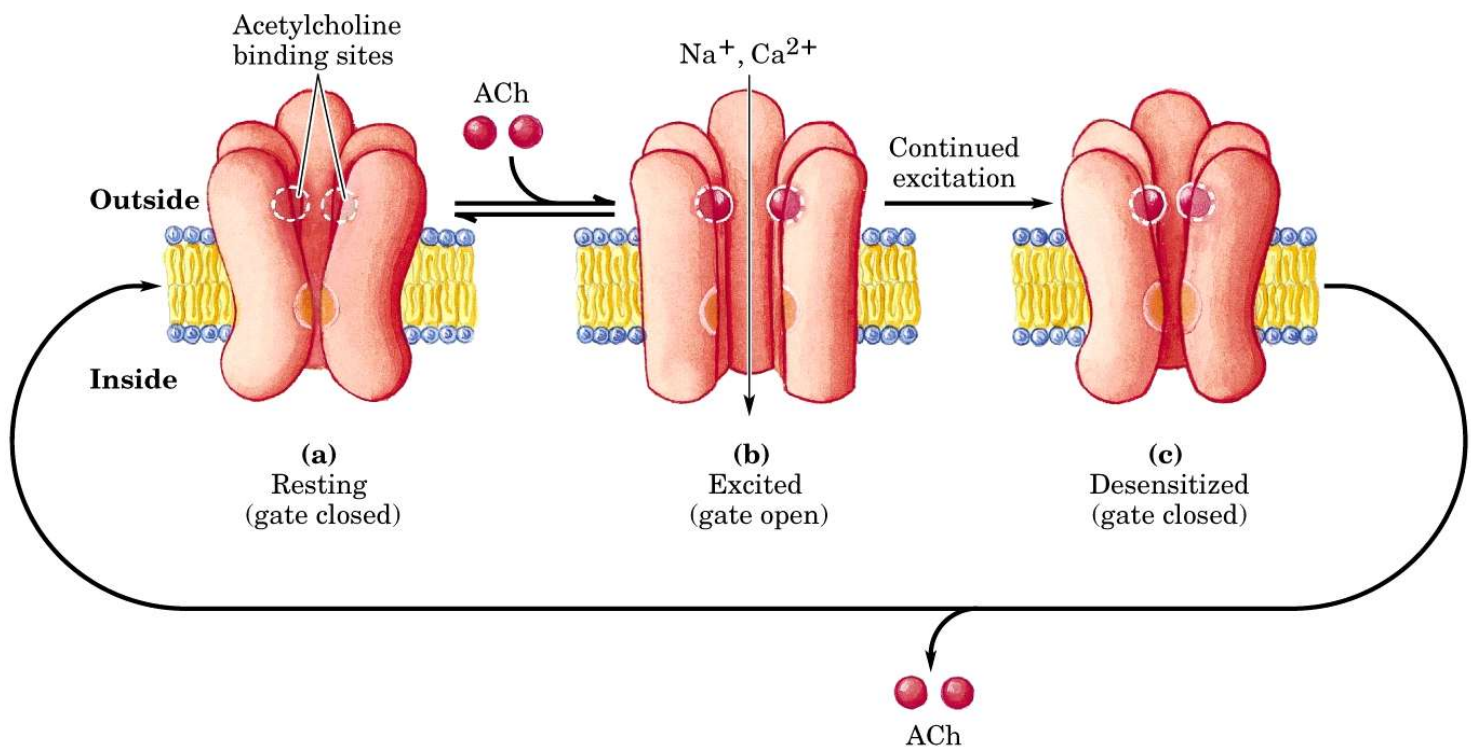


órgano eléctrico de Torpedo.

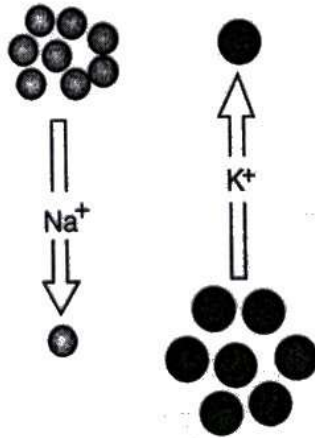
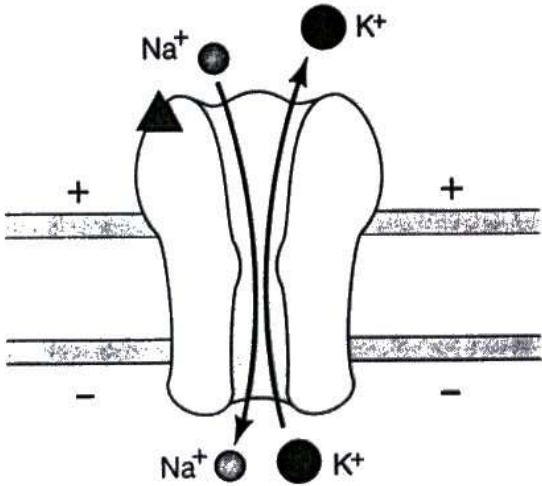




# nAChR: Función



# Permeabilidad de R. Ionotrópicos: potencial de reversión



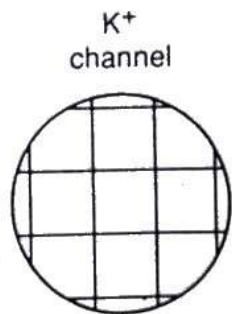
$$I_{Na} = g_{Na} (E_m - E_{Na})$$

$$I_K = g_K (E_m - E_K)$$

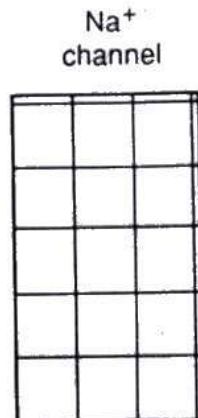
$$E_m = E_{rev} \Rightarrow I_{Na} + I_K = 0$$

$$E_{rev} = E_{EPSP} = \frac{g_{Na} \cdot E_{Na} + g_K \cdot E_K}{g_{Na} + g_K}$$

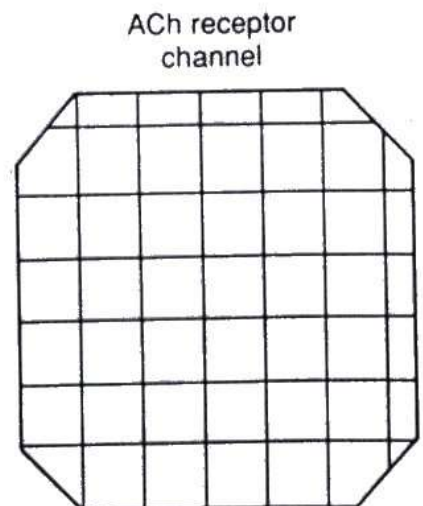
$$\frac{g_{Na}}{g_K} = \frac{(E_{rev} - E_K)}{(E_{Na} - E_{rev})} \approx 1.5$$



0.33 x 0.33 nm  
area = .086 nm<sup>2</sup>



0.31 x 0.51 nm  
area = .158 nm<sup>2</sup>



0.65 x 0.65 nm  
area = .403 nm<sup>2</sup>

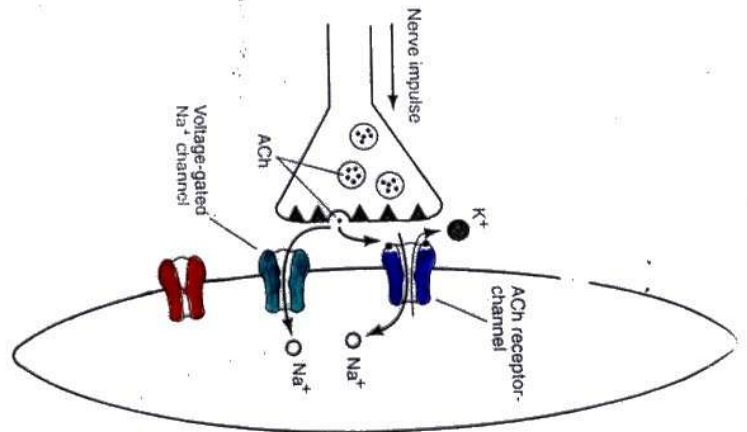
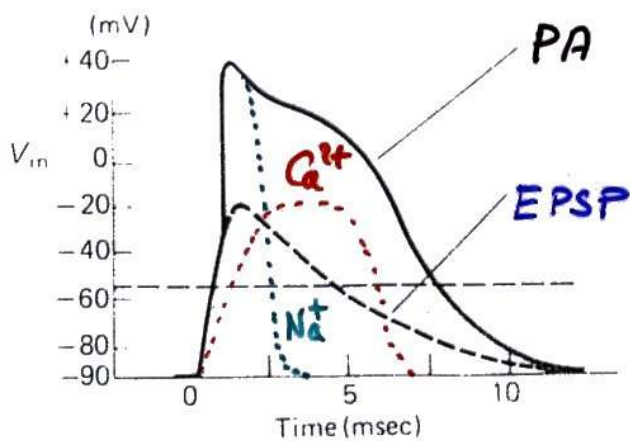
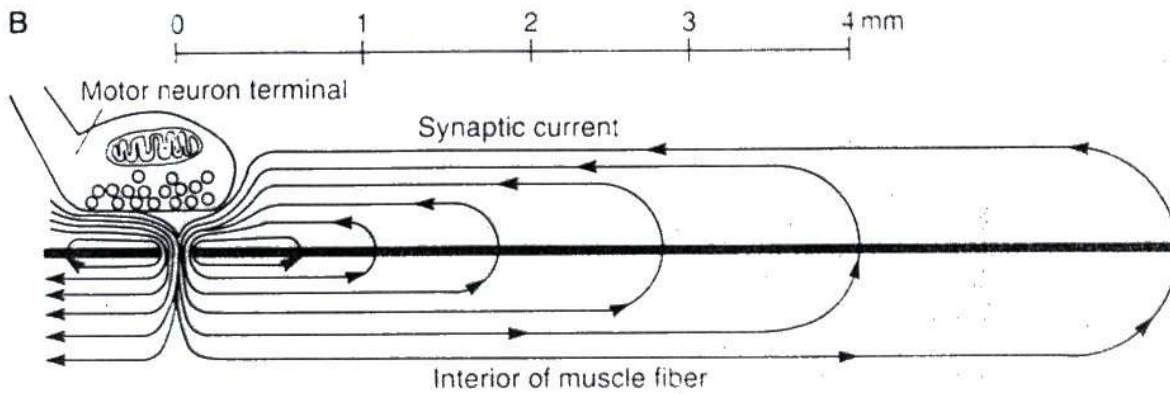
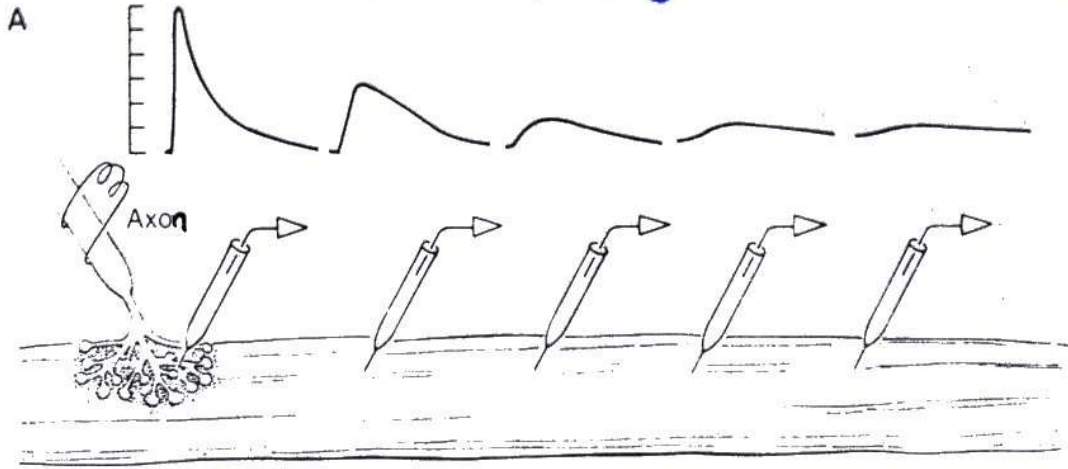
# Fisiología Molecular: Mecanismos neurales

- **Potencial de membrana**
  - Difusión: ecuación de Nernst
  - Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz
- **Potencial de acción**
  - Definición y características
  - Bases iónicas: Fases y cambios de conductancia
  - Canales iónicos dependientes de voltaje
- **Propiedades electrotónicas y conducción**
  - Extensión electrotónica:  $\tau$  y  $\lambda$  y velocidad
  - Mielina y conducción saltatoria
  - Bloqueos de conducción
- **Transmisión sináptica**
  - Tipos y clasificación de sinapsis
  - Ciclo del neurotransmisor: almacenamiento, liberación y recaptura
  - Receptores ionotrópicos
- **Mecanismos sinápticos**
  - Potenciales postsinápticos: bases iónicas
  - Integración sináptica
- **Neurotransmisores**
  - Clasificaciones de neurotransmisores
  - Principio de Dale y co-transmisión
  - Metabolismo de neurotransmisores
- **Sistema Nervioso Autónomo (vegetativo)**
  - Anatomía y distribución
  - Sistemas de neurotransmisión. Cotransmisión.
  - Funciones y mecanismos implicados

# Potencial de placa motora

EPSP: propagación electrofónica

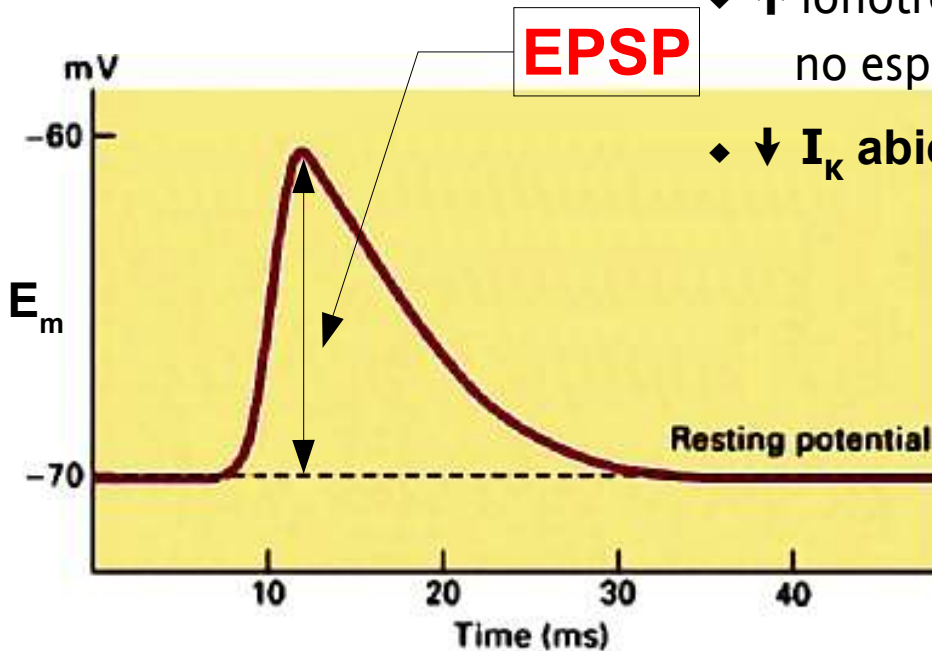
pasiva  
decremental



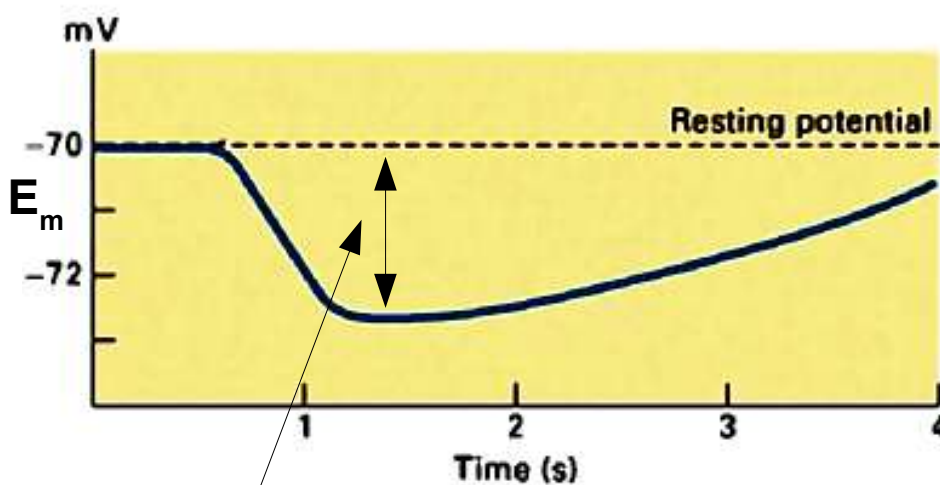
# Potenciales postsinápticos (PSPs)

## ➤ Excitatorio

- ◆ ↑ ionotrópicos no específicos para cationes
- ◆ ↓  $I_K$  abiertos en reposo



- pequeños
- graduados
- pasivos
- aditivos



## ➤ Inhibitorio

- ◆ ↑ ionotrópicos  $Cl^-$
- ◆ ↑  $I_K$  cerrados en reposo

# Potencial de acción y PSPs

## Potencial Postsináptico

## Potencial de acción

Amplitud

pequeño  
0.1 - 10 mV

grande 70-110 mV

Duración

breve a largo  
5 ms - 20 min

muy breve 1-5 ms

Sumación

graduado

Todo o Nada

Señal

Hiperpolarizante  
o despolarizante

despolarizante

Propagación

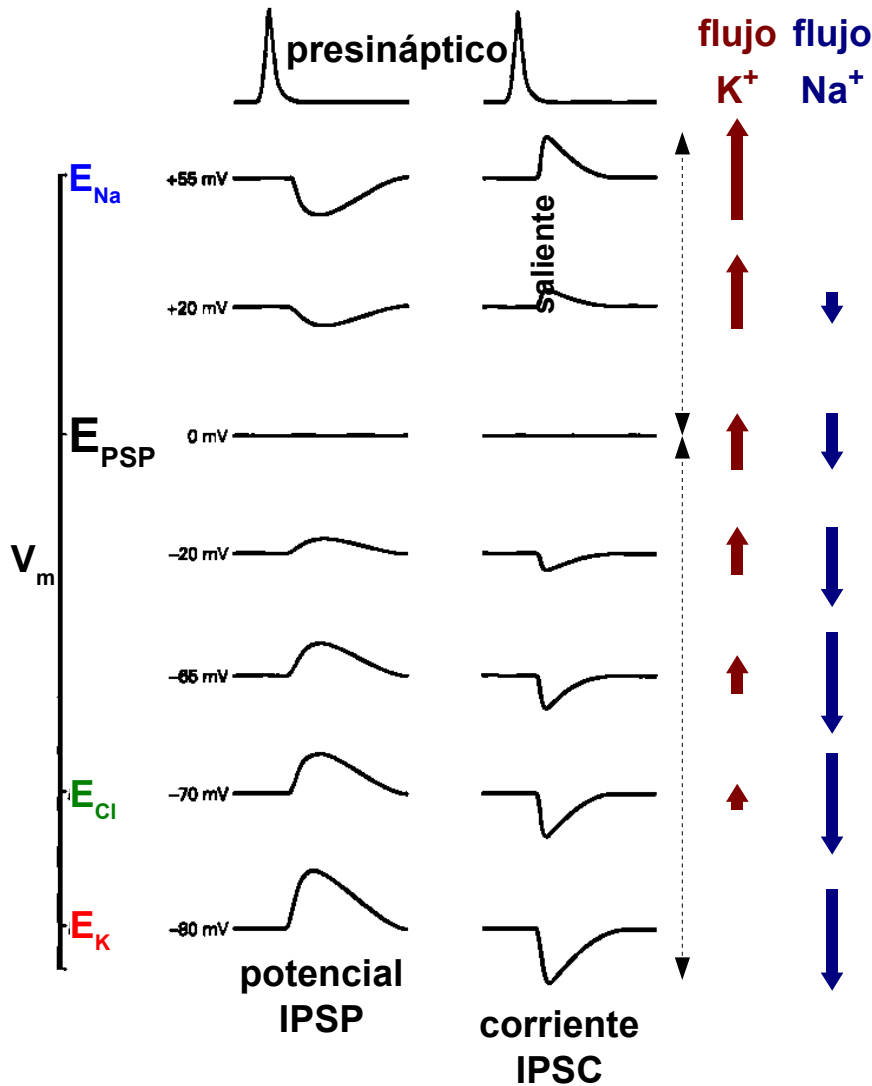
Pasivo  
Electrotónico

Activo  
Regenerativo

Inyección  
localizada  
corriente  
iónica

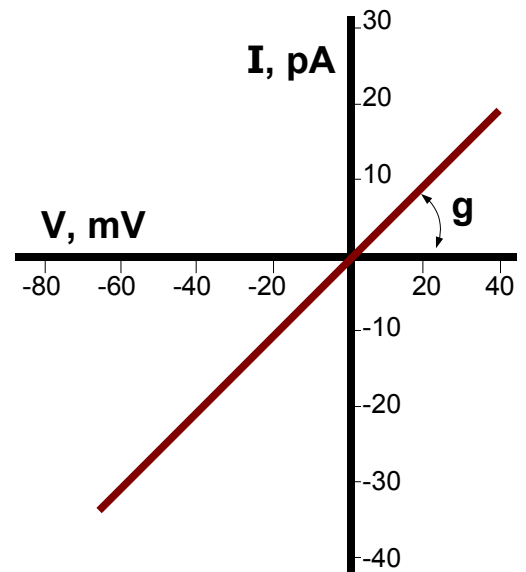
onda  
activa  
propagada

# PSPs: potencial de reversión



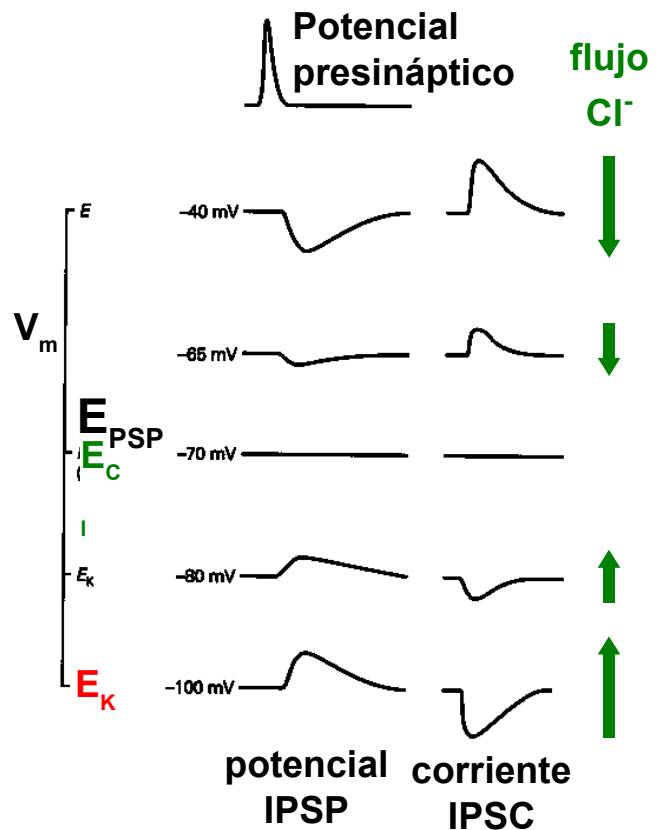
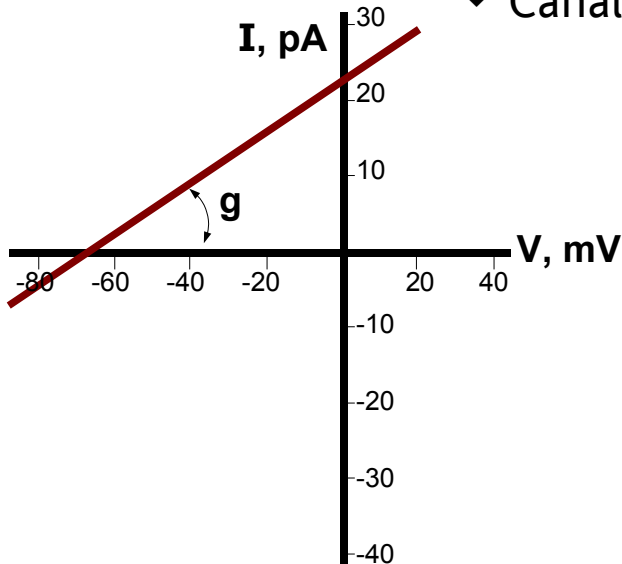
## ➤ Excitatorio

- ◆ Canal no específico para cationes



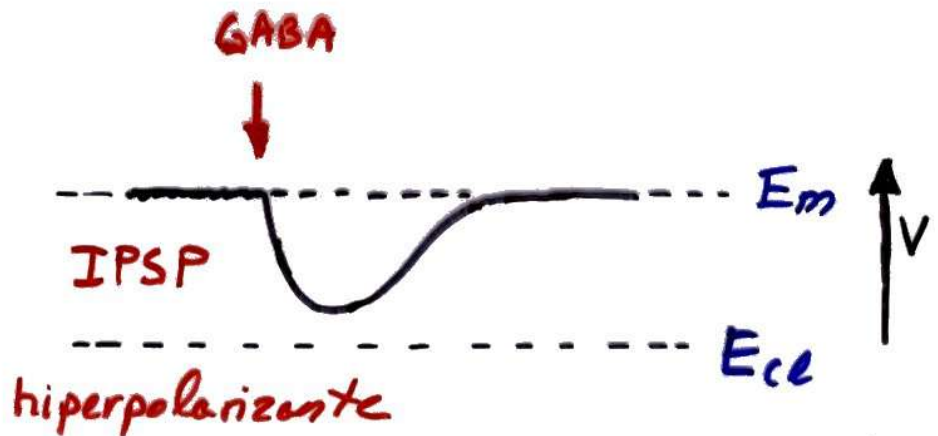
## ➤ Inhibitorio

- ◆ Canal de  $Cl^-$



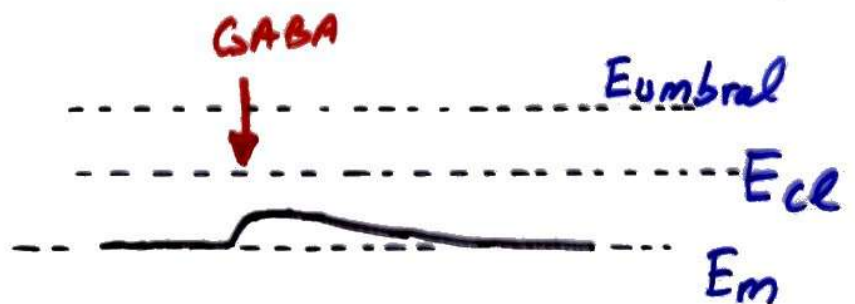
# PSPs inhibitorios despolarizantes

$E_m > E_{cl}$  :



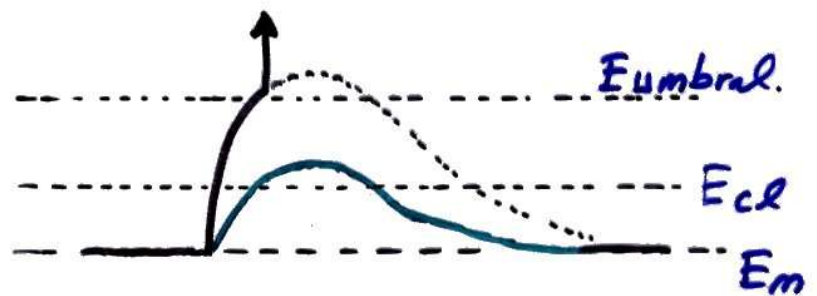
$E_m \leq E_{cl}$  :

IPSP despolarizante



$$I = g \cdot V$$

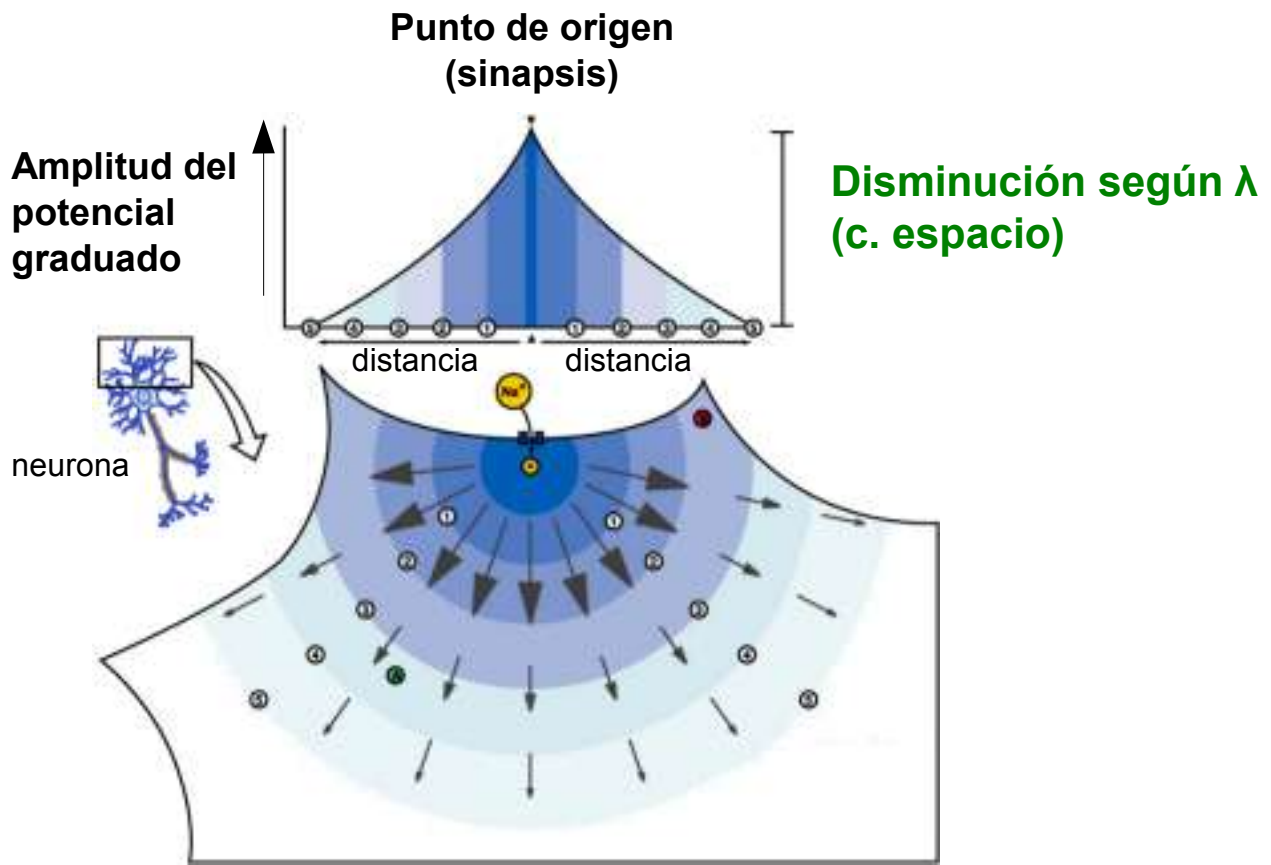
$$V_{EPSP} = \frac{I_{EPSP}}{g}$$



$$V_{EPSP}^I = \frac{I_{EPSP}}{g + g_{GABA}} < V_{EPSP}$$



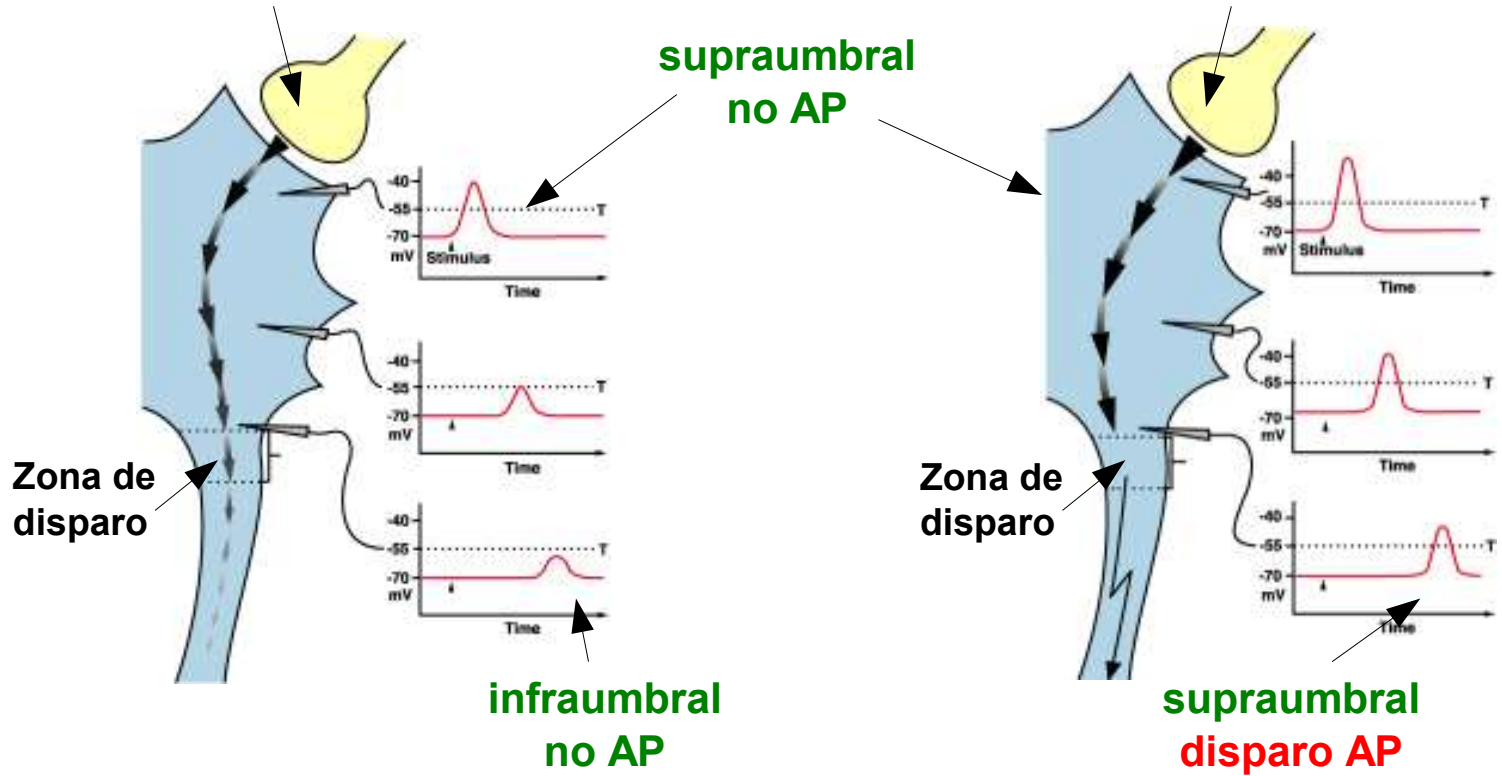
# Extensión electrotónica de PSPs



**El PSP se atenúa con la distancia (y el tiempo)**

Estímulo débil

Estímulo fuerte



# Integración sináptica

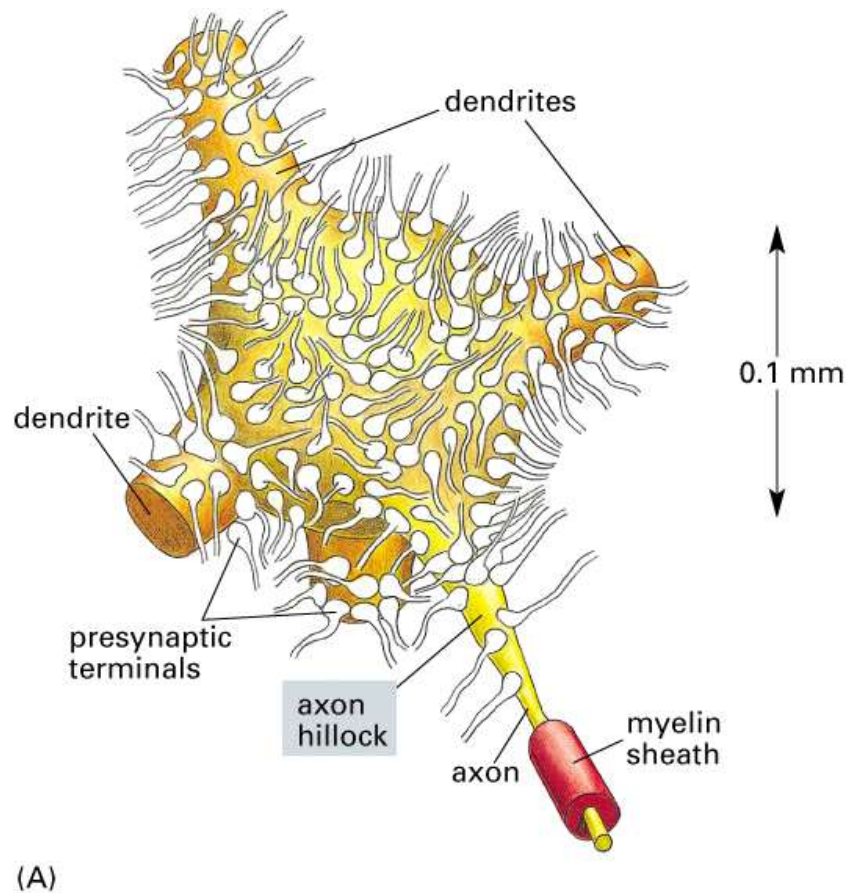
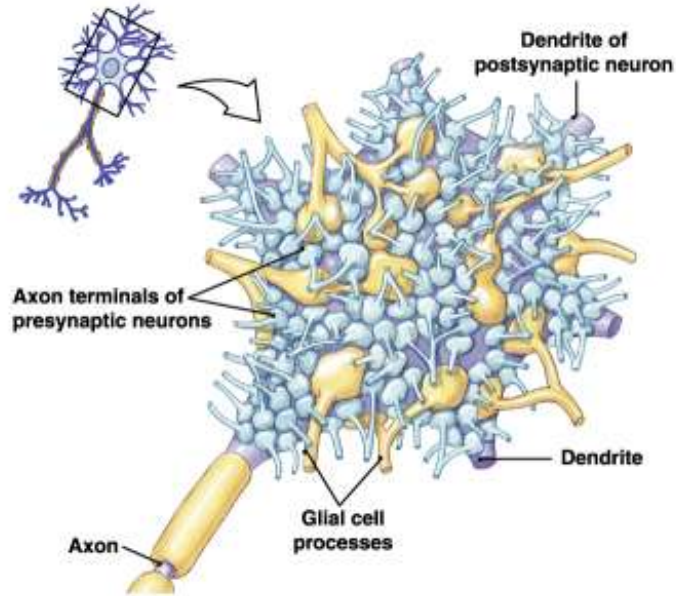
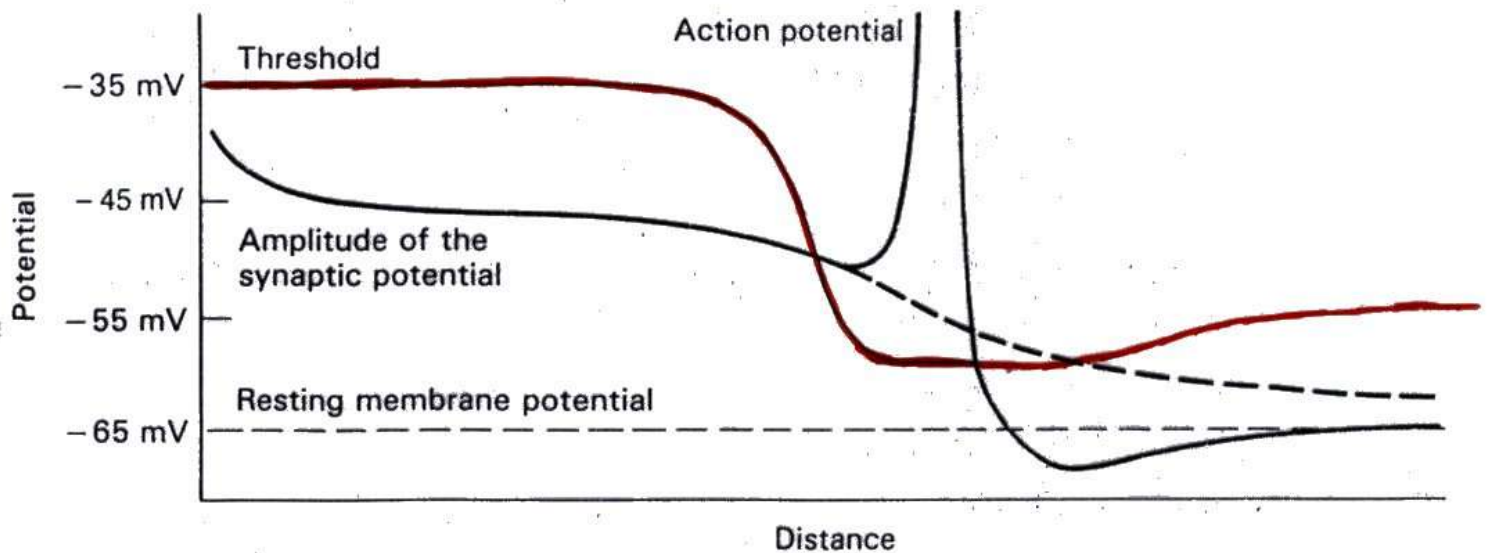
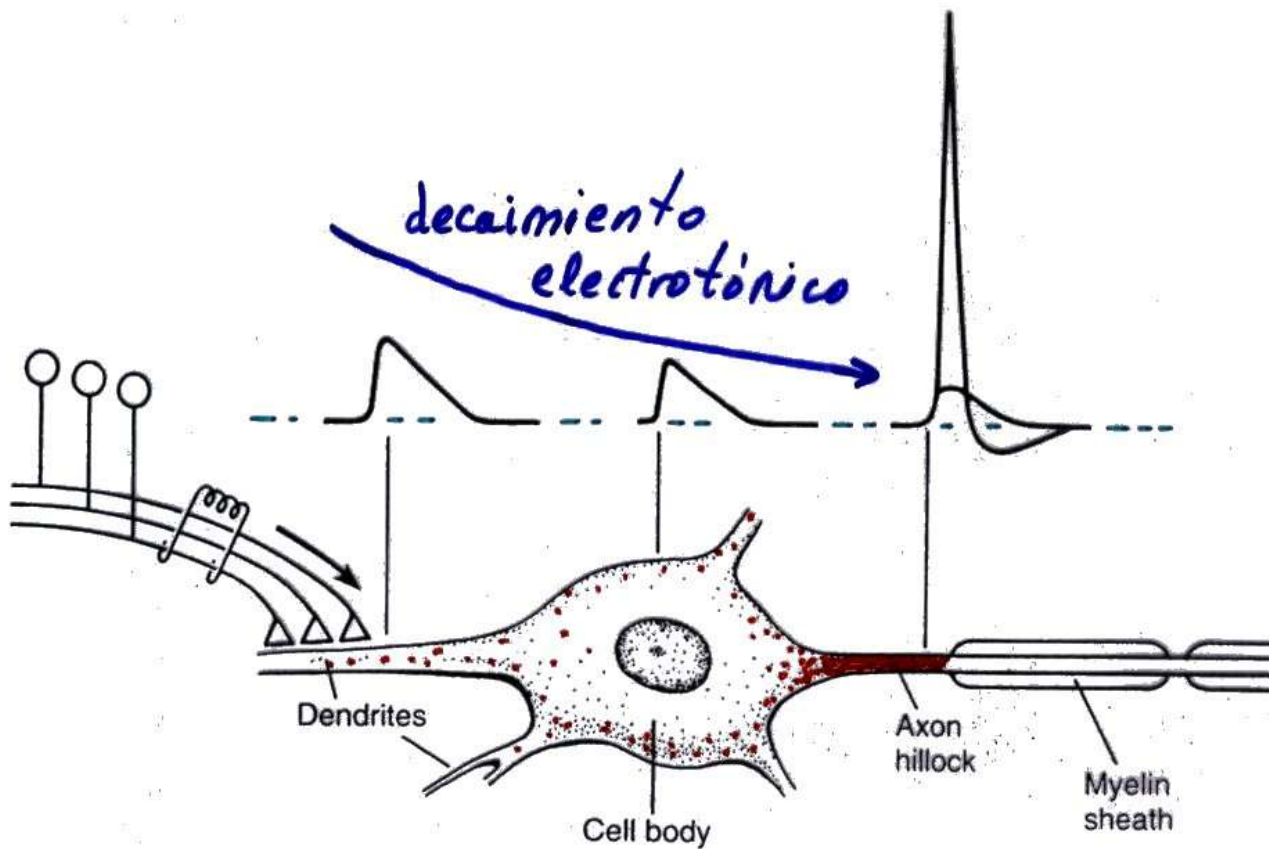


Figure 11-38 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

# Integración sináptica: codificación de espigas

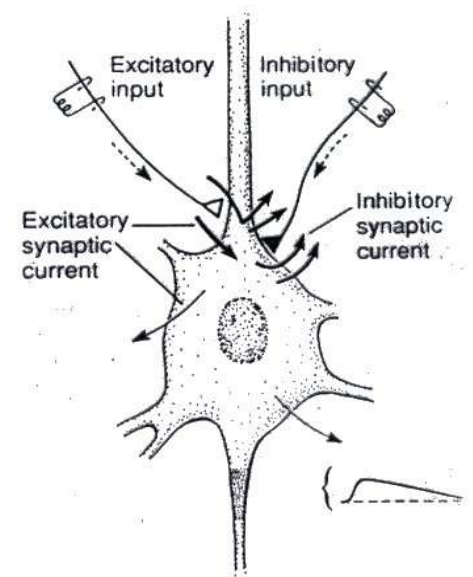
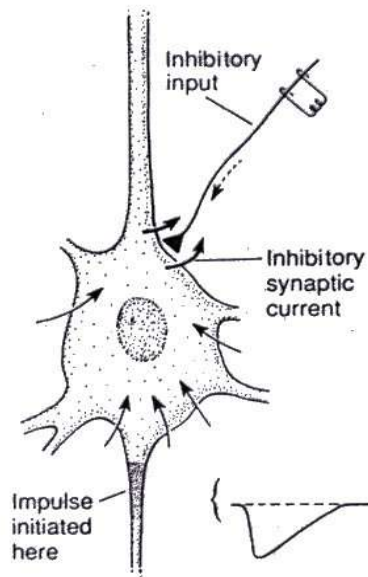
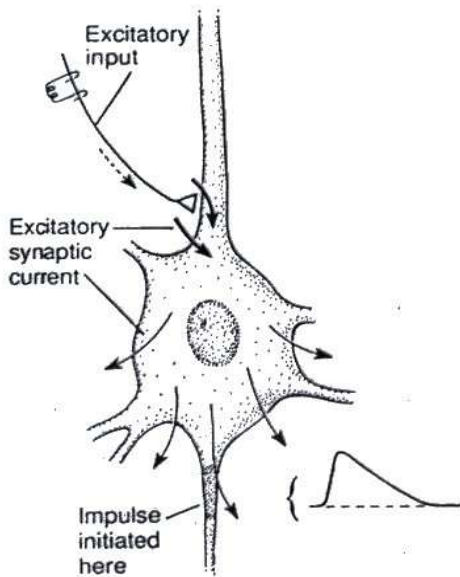


Frecuencia  
de descarga

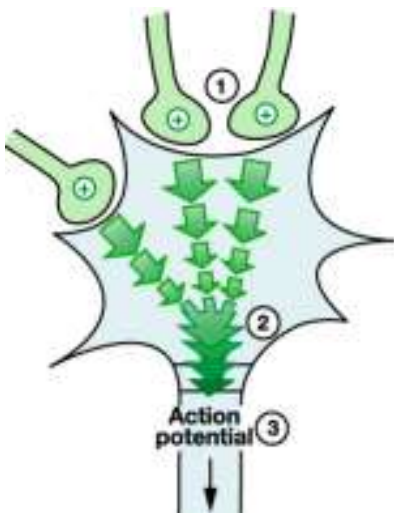
$\propto$

Magnitud  
del estímulo

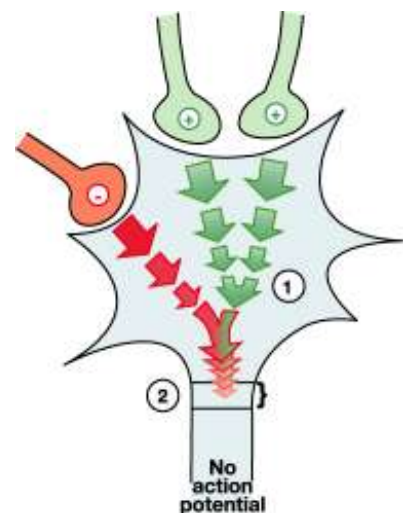
# Integración sináptica: SUMACIÓN EPSP+IPSP



*Excitación* + *Inhibición* = *intermedio*



- (1) Tres neuronas excitadoras disparan (los PSP individuales no alcanzan el umbral)
- (2) Los PSP se suman en la zona iniciadora
- (3) La neurona dispara un AP

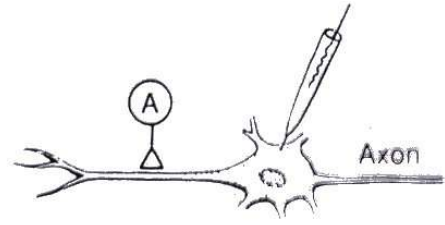


- (1) Una neurona inhibidora dispara (+2 excitadoras)
- (2) Los PSP se suman en la zona iniciadora (el IPSP aborta los EPSP)

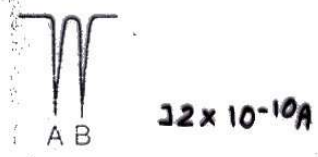
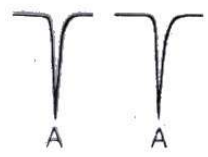
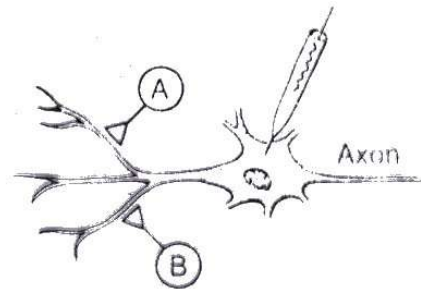
La neurona NO dispara un AP

# Integración sináptica: sumaación EPSPs

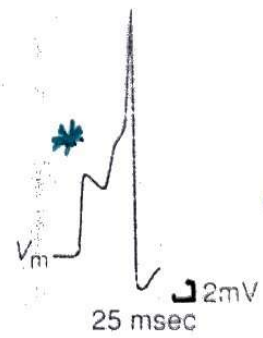
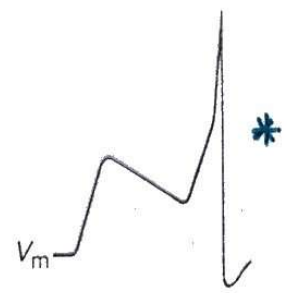
sumaación temporal



sumaación espacial

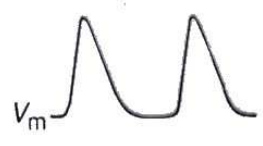


$\tau$  larga



$\lambda$  larga

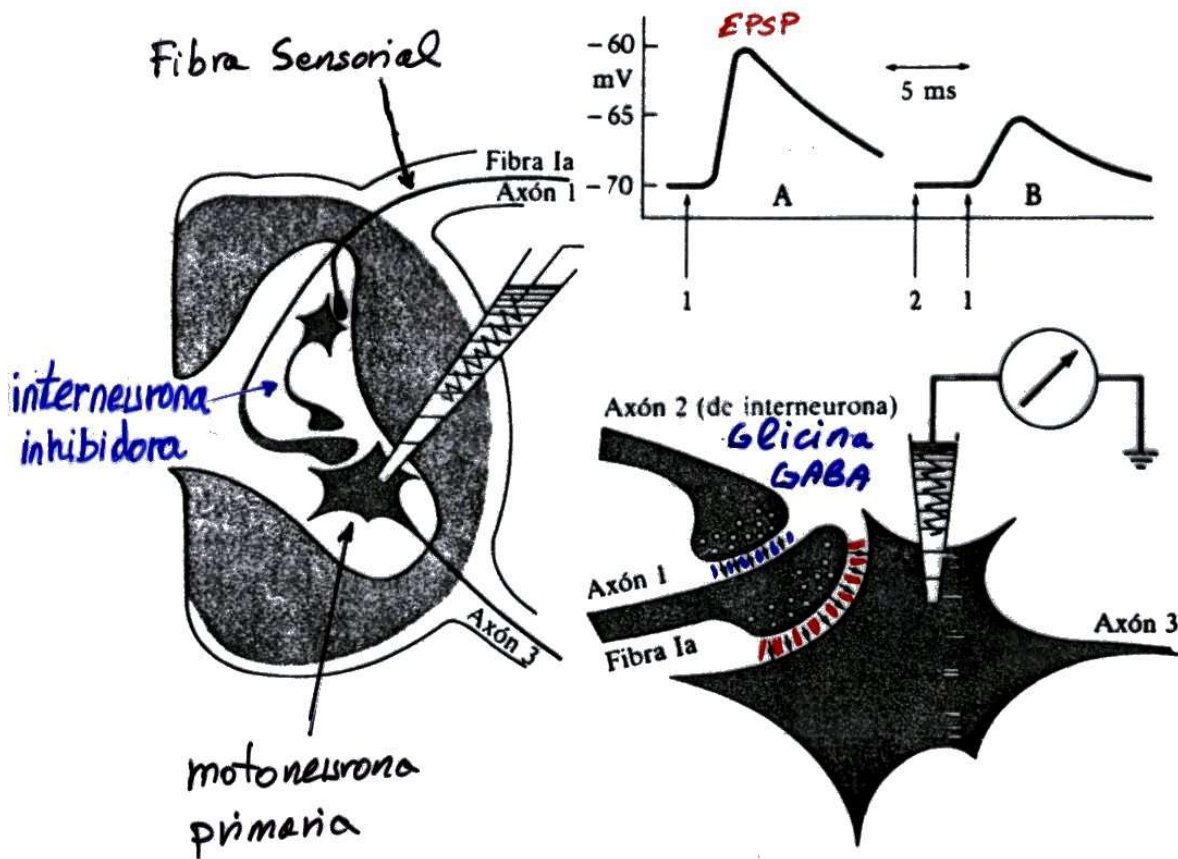
$\tau$  breve



$\lambda$  corta

expansion electrotonica  
EPSP  
IPSP

# Inhibición pre-sináptica

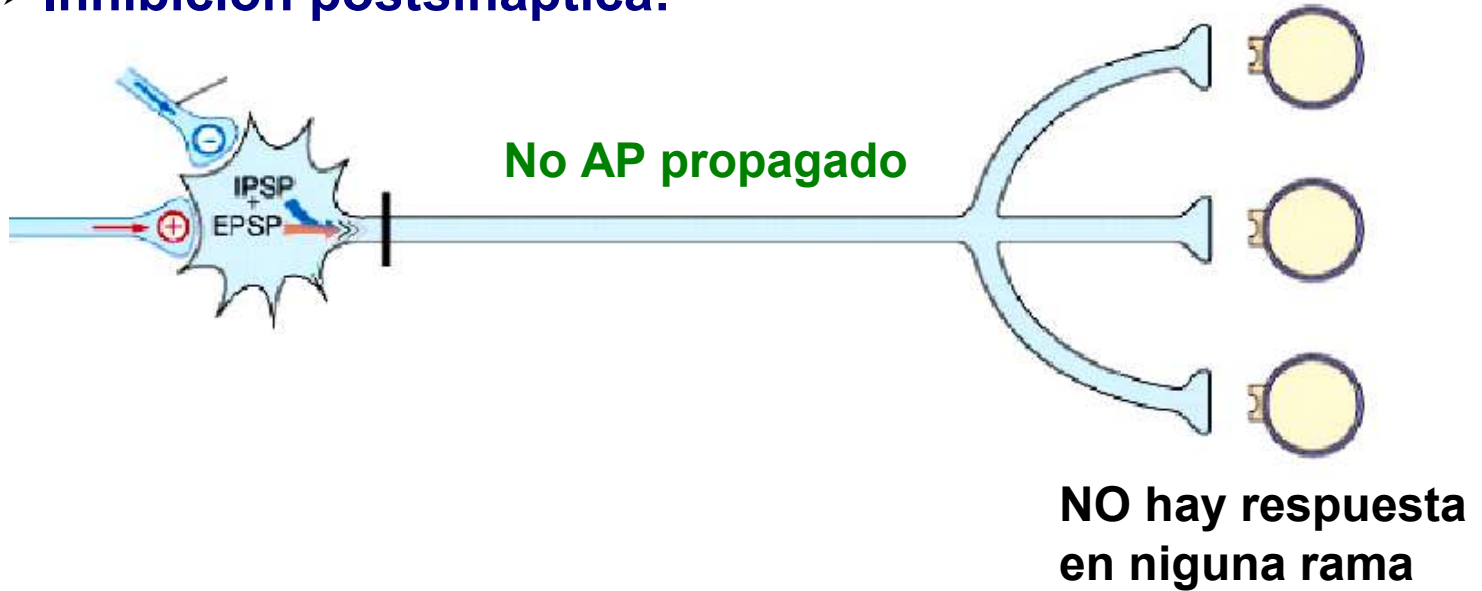


\*  $\uparrow g \rightarrow \downarrow \Delta V$  en el potencial de acción

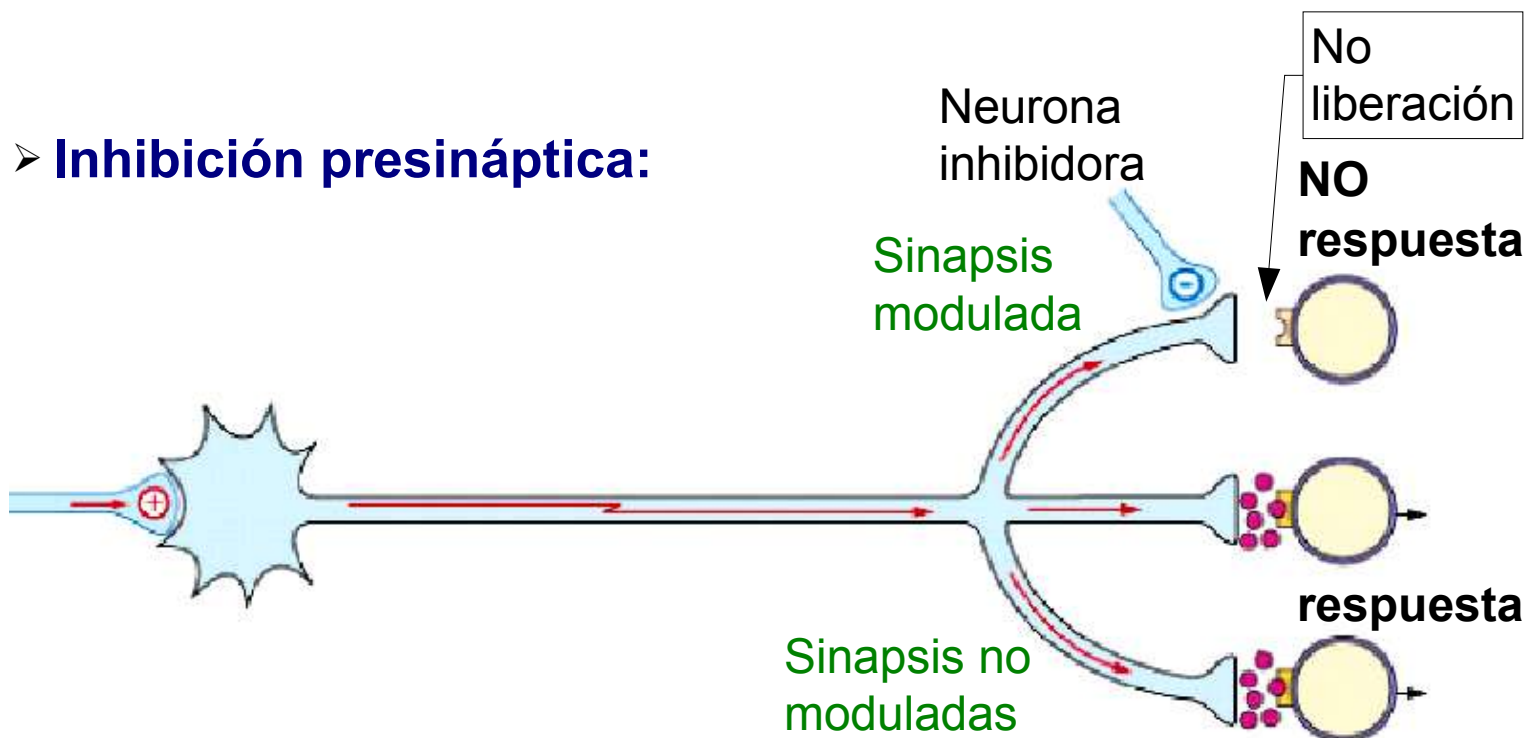
\* Despolarización  $\rightarrow$  Inactivación  $I_{Ca}$

# Modulación presináptica: especificidad de aferencia

## ➤ Inhibición postsináptica:

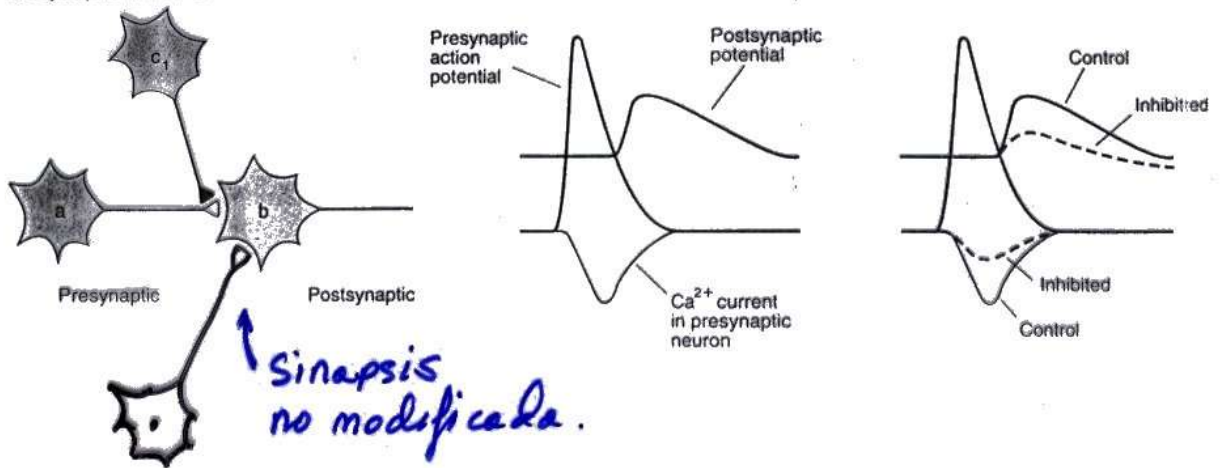


## ➤ Inhibición presináptica:



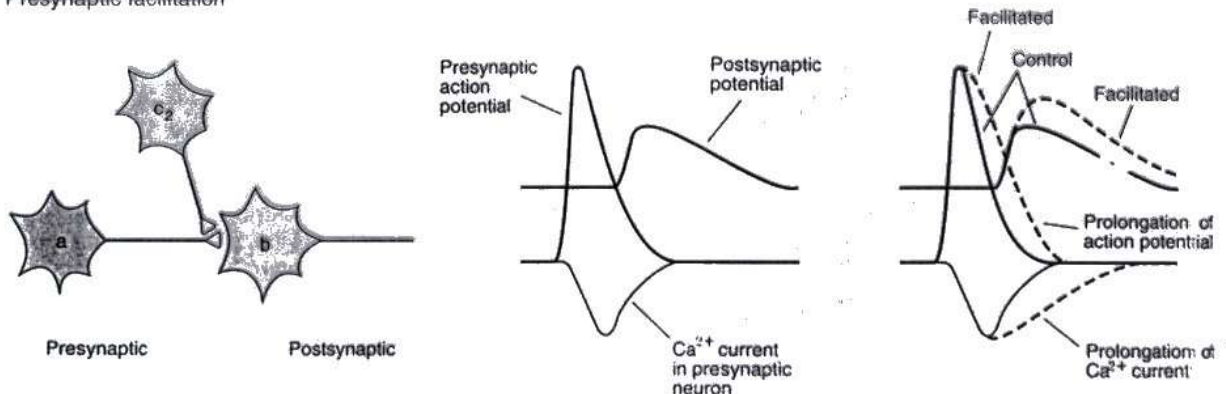
# Modulación presináptica

## A Presynaptic inhibition



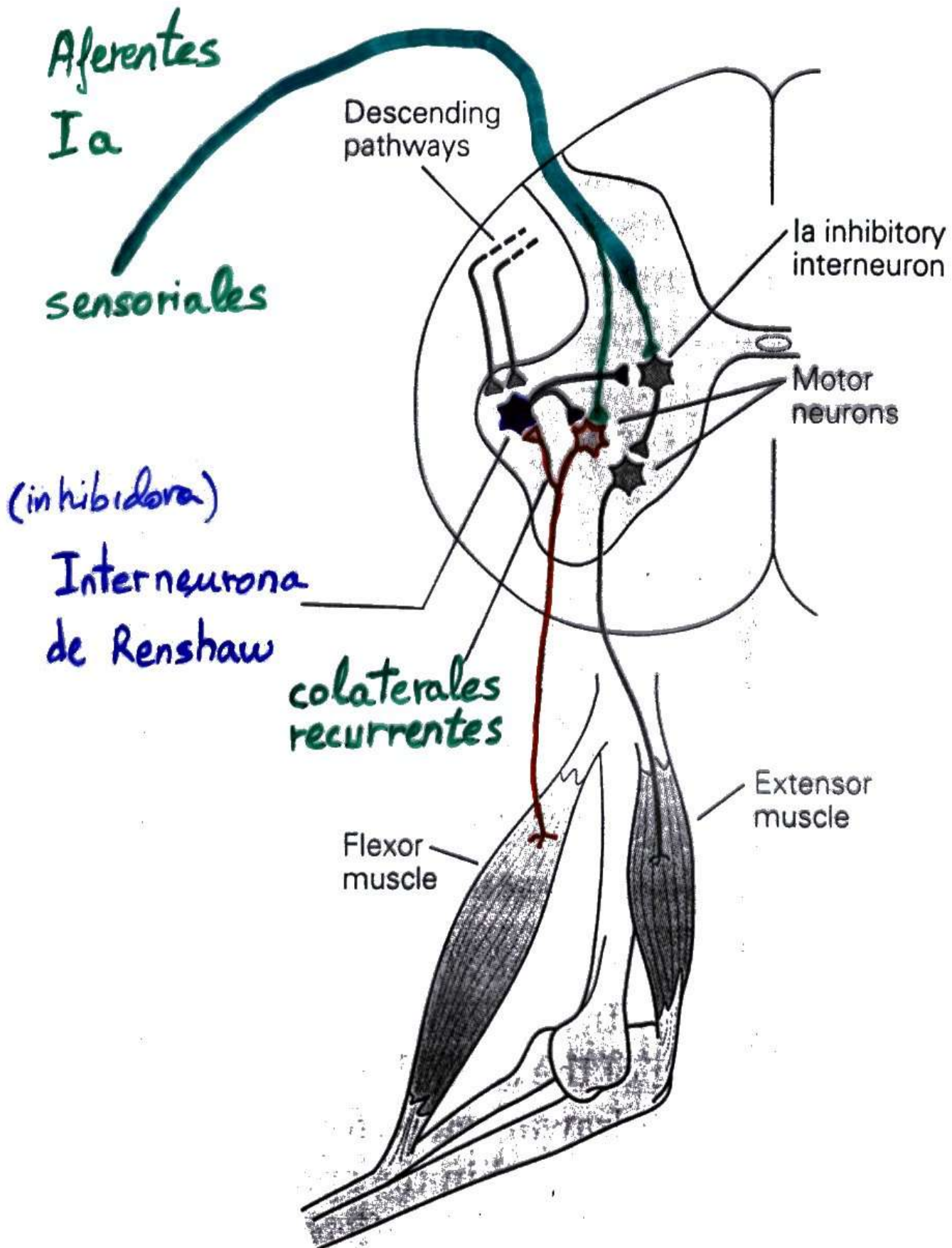
## modulación específica de la aferencia

## B Presynaptic facilitation





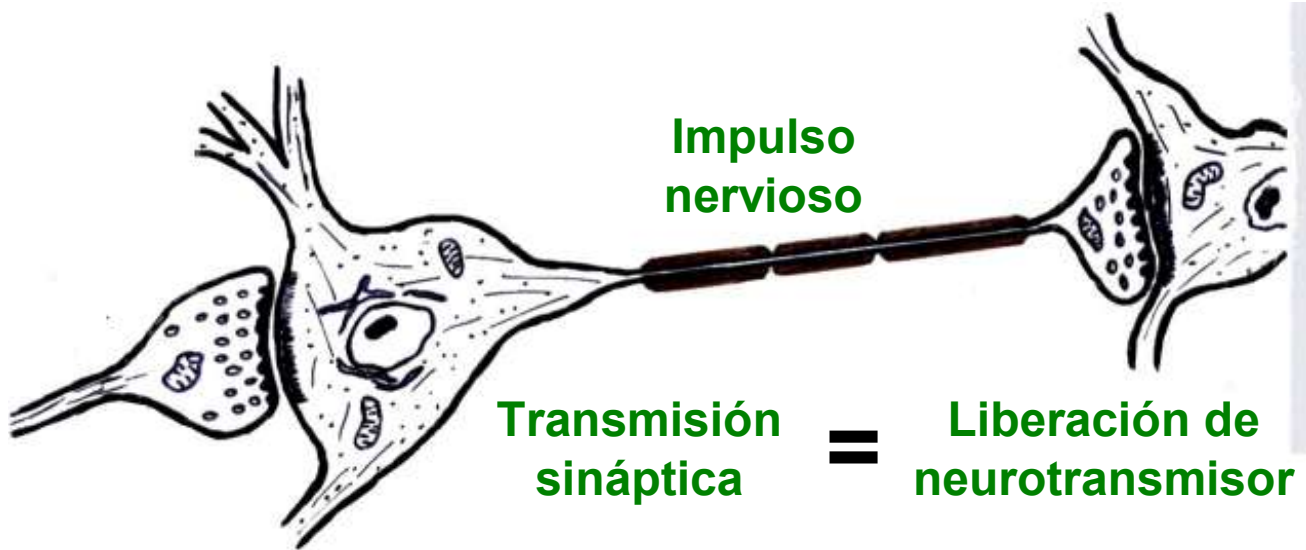
# Inhibición de Renshaw



# Fisiología Molecular: Mecanismos neurales

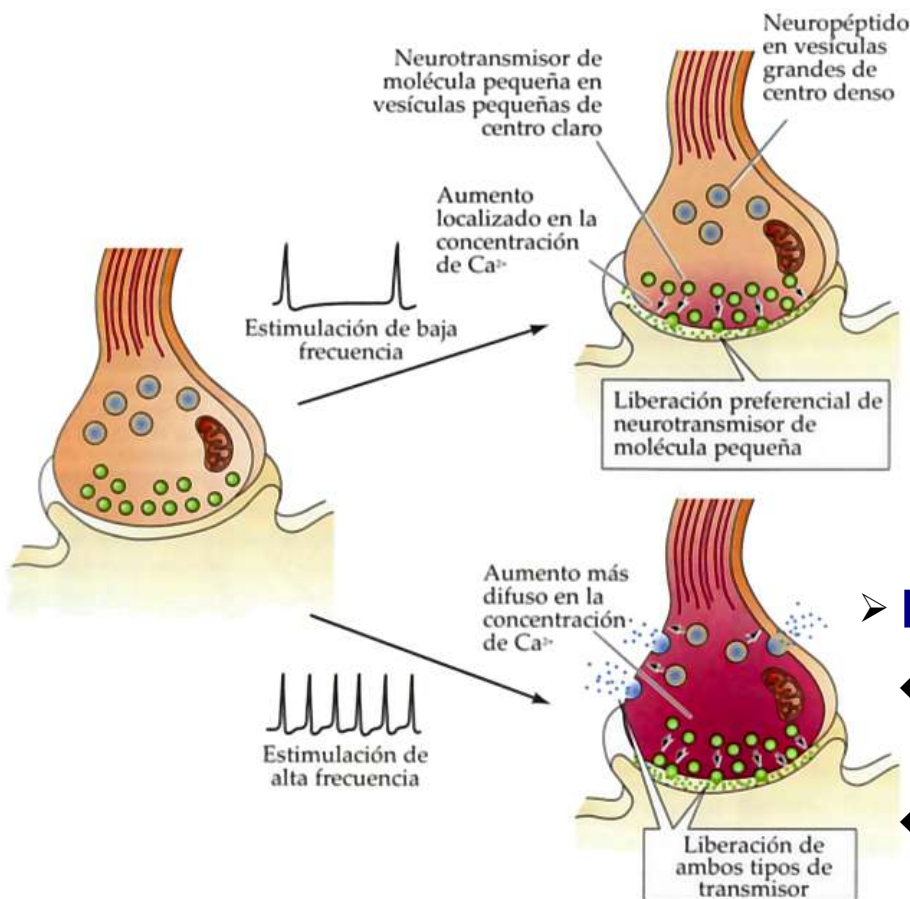
- **Potencial de membrana**
  - Difusión: ecuación de Nernst
  - Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz
- **Potencial de acción**
  - Definición y características
  - Bases iónicas: Fases y cambios de conductancia
  - Canales iónicos dependientes de voltaje
- **Propiedades electrotónicas y conducción**
  - Extensión electrotónica:  $\tau$  y  $\lambda$  y velocidad
  - Mielina y conducción saltatoria
  - Bloqueos de conducción
- **Transmisión sináptica**
  - Tipos y clasificación de sinapsis
  - Ciclo del neurotransmisor: almacenamiento, liberación y recaptura
  - Receptores ionotrópicos
- **Mecanismos sinápticos**
  - Potenciales postsinápticos: bases iónicas
  - Integración sináptica
- **Neurotransmisores**
  - Clasificaciones de neurotransmisores
  - Principio de Dale y co-transmisión
  - Metabolismo de neurotransmisores
- **Sistema Nervioso Autónomo (vegetativo)**
  - Anatomía y distribución
  - Sistemas de neurotransmisión. Cotransmisión.
  - Funciones y mecanismos implicados

# NT: principio de Dale



Principio de Dale = 1 neurona, 1 neurotransmisor

falso



Regla:

1 clásico  
+  
1 neuropéptido

➤ Liberación:

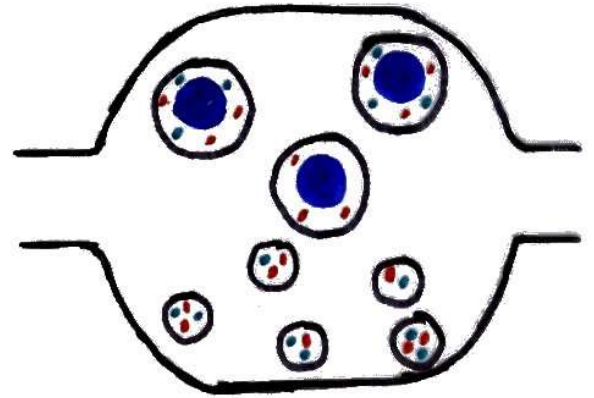
- ◆ concurrente (coalmacenado)
- ◆ diferencial (vesículas segregadas)

# Co-transmisión

Co-almacenamiento



Segregación



ATP  
+  
ACh

ATP  
+  
NA

Clásico

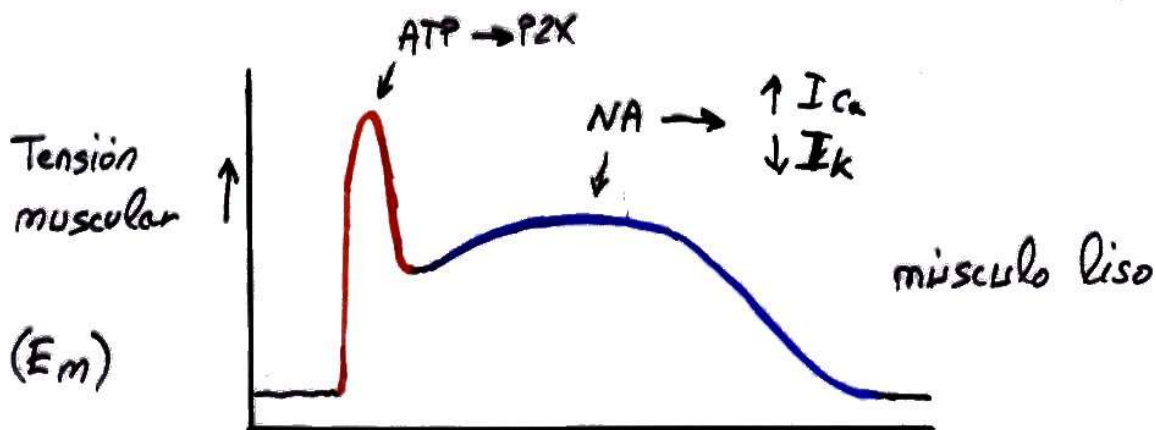
Clásico + Peptido

Paras.

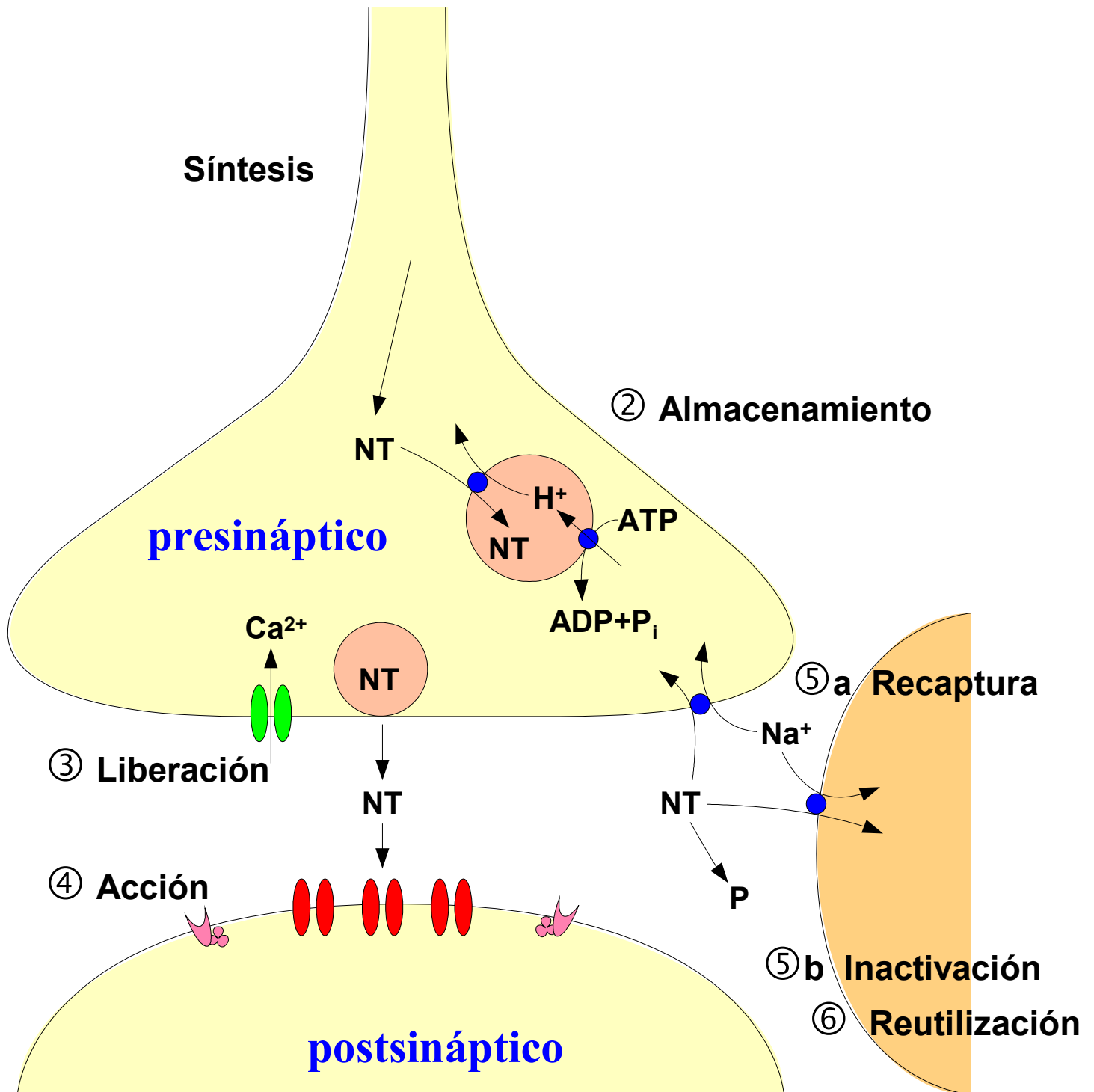
Simp.

Liberación  
simultánea

Liberación  
diferencial



# Ciclo vital del Neurotransmisor



# Neurotransmisores: clasificación

## ➤ Funcional

- ◆ Rápidos: R. ionotrópicos
- ◆ Lentos: R. Metabotrópicos

Transmisión sináptica

Modulación sináptica

## ➤ Estructural (química)

	trópicos	trópicos		
<b>aminoácidos</b>				
glutamato	glutaminasa	iGluR	mGluR <sub>1-7</sub>	Transp. Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup>
GABA	GAD	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	Transp. Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>
glicina	Serina TH	GlyR		Transp. Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>
<b>purinas</b>				
ATP		P2X <sub>n</sub>	P2Y <sub>n</sub>	ATPasas
adenosina	5'NTasa		A <sub>1-3</sub>	Transp. Facil.
<b>aminas simples</b>				
Acetilcolina	ChAT	nAChR	mAChRs	AchE
<b>aminas biógenas</b>				
Dopamina	TH		D <sub>1</sub> -D <sub>5</sub>	Transp. Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>
Noradrenalina	TH, DβH		αARs	Transp. Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>
			βAR	
Serotonina (5-HT)	TrpH	5-HT <sub>3</sub>	5-HT <sub>n</sub>	Transp. Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>
Histamina	HDC		H1-H2	Transp. Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>
<b>péptidos</b>				
encefalinas			x	peptidasas
dinorfina			x	peptidasas
Neuropéptido Y	gránulos densos		x	peptidasas
TRH, LHRH, MSH	no reciclados		x	peptidasas
Taquiquinas (SP)	neuromoduladores		x	peptidasas
Gastrina, VIP, CCK			x	peptidasas
somatostatina			x	peptidasas

# NT: relevancia médica

## ➤ Glutamato

- ◆ Excitotoxicidad

Ictus cerebral  
neurodegenerativas

## ➤ GABA

- ◆ Barbitúricos
- ◆ Benzodiazepinas

hipnóticos

ansiolíticos

## ➤ ATP

- ◆ Dolor

## ➤ Acetilcolina

- ◆ Acciones parasimpáticas
- ◆ Control músculo liso

Reacción vagal

Dolor de espasmo  
diarrea/estreñimiento

## ➤ Dopamina:

- ◆ Sist. extrapiramidal
- ◆ Humor

Parkinson

alucinógenos/neurolépticos

## ➤ Noradrenalina

- ◆ Humor
- ◆ Acciones simpáticas

AD tricíclicos/anfetaminas

Estrés, lucha/huída  
control cardiovascular

## ➤ Serotonina

- ◆ Humor

Antidepresivos (fluoxetina)

Emociones  
Humor  
Comportamiento

# NT: síntesis

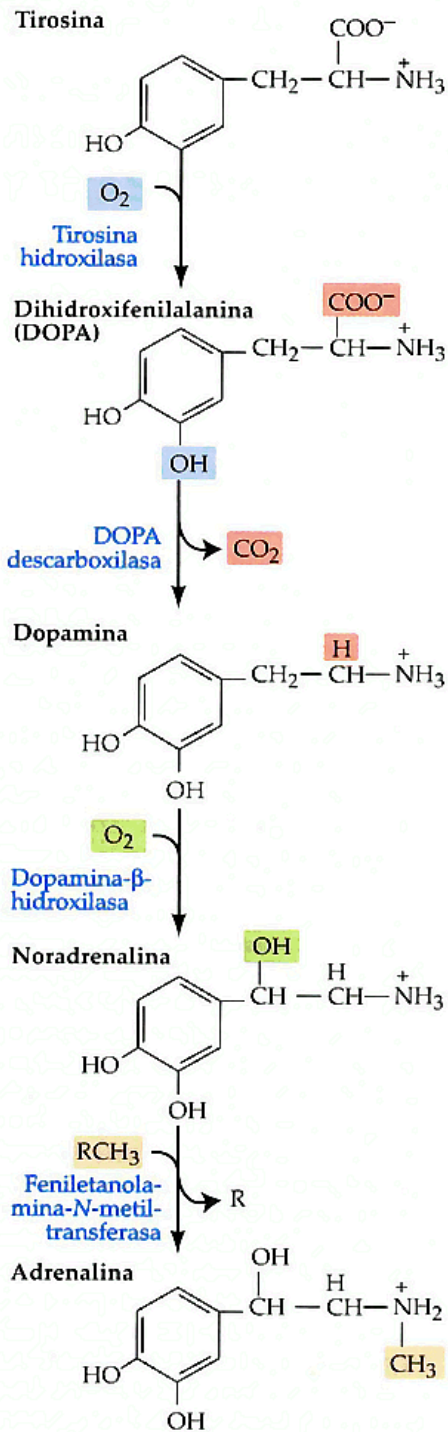
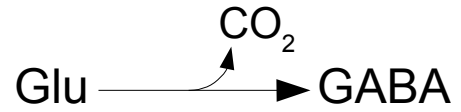
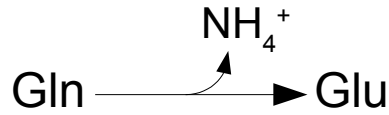


Fig. 6-10. Vía biosintética de las catecolaminas neurotransmisoras. El aminoácido tirosina es el precursor de las tres catecolaminas. El primer paso en esta vía de reacción, catalizado por la tirosina hidroxilasa, es limitante de la velocidad.

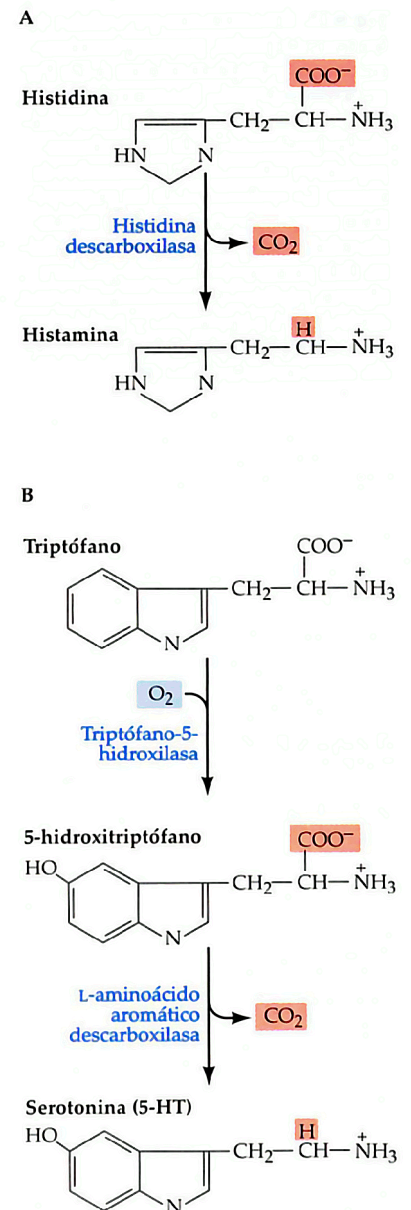
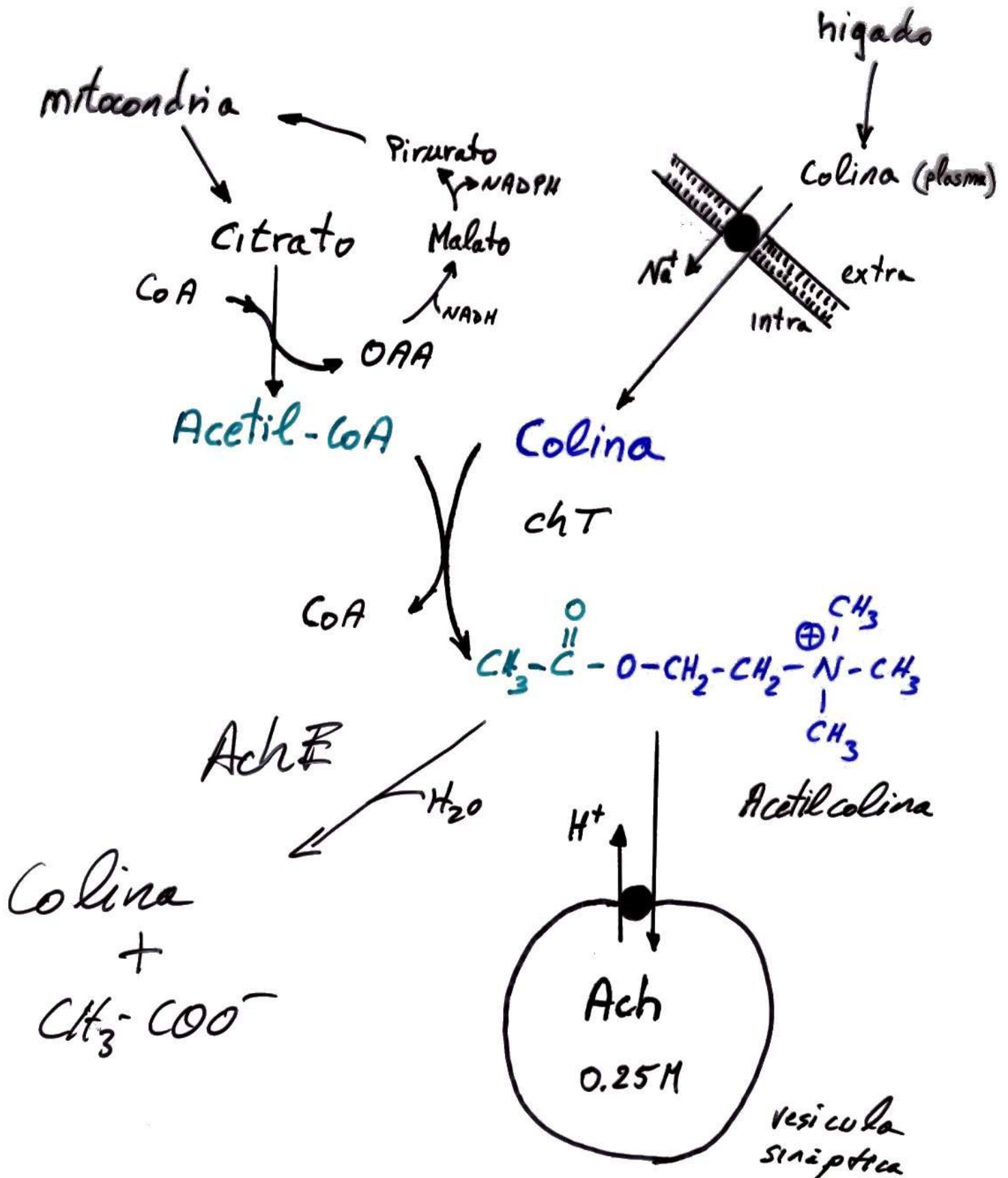


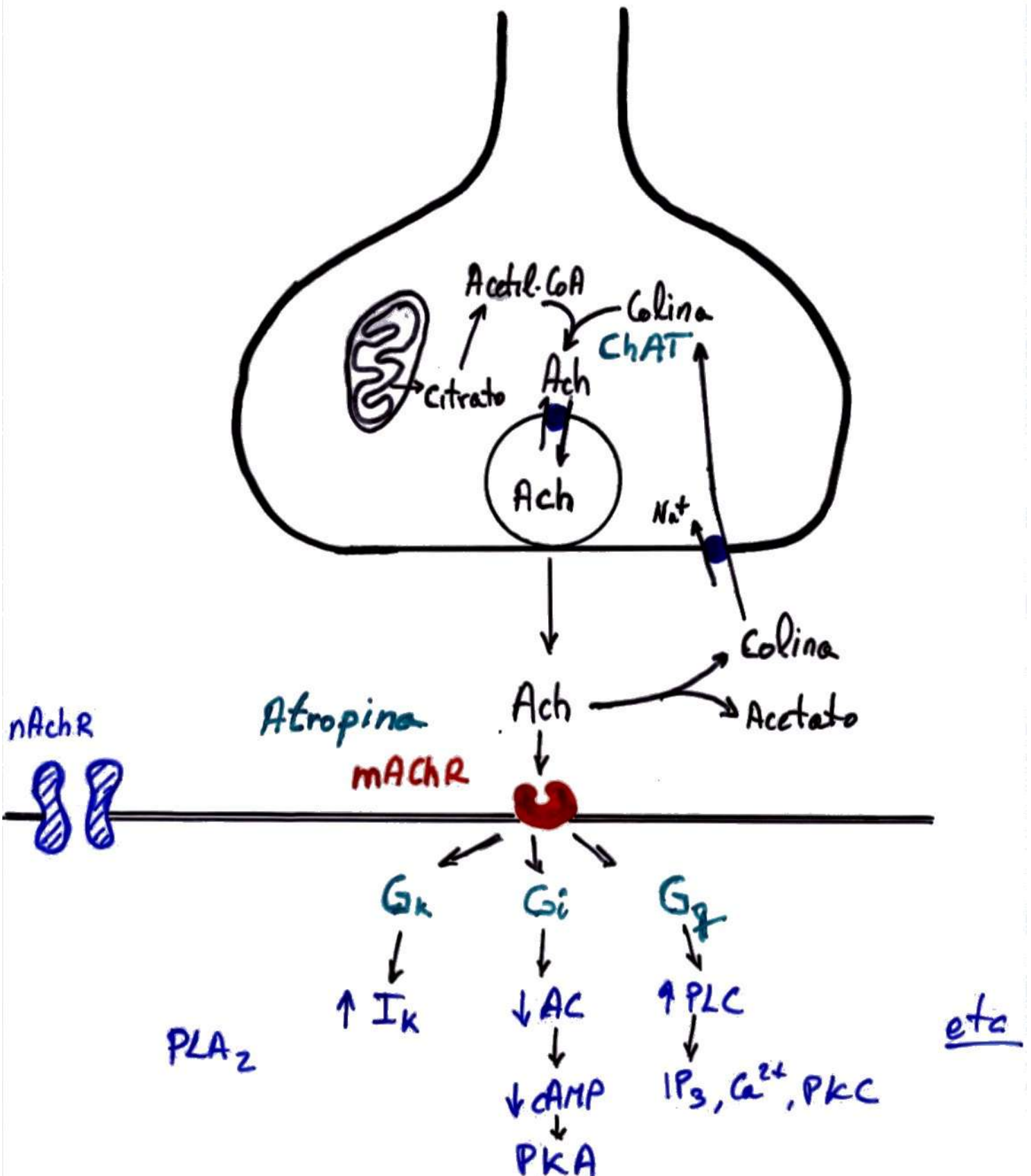
Fig. 6-11. Síntesis de histamina y serotonina. A. La histamina es sintetizada a partir del aminoácido histidina. B. La serotonina deriva del aminoácido triptófano por un proceso de dos pasos que necesita las enzimas triptófano-5-hidroxilasa y una descarboxilasa.



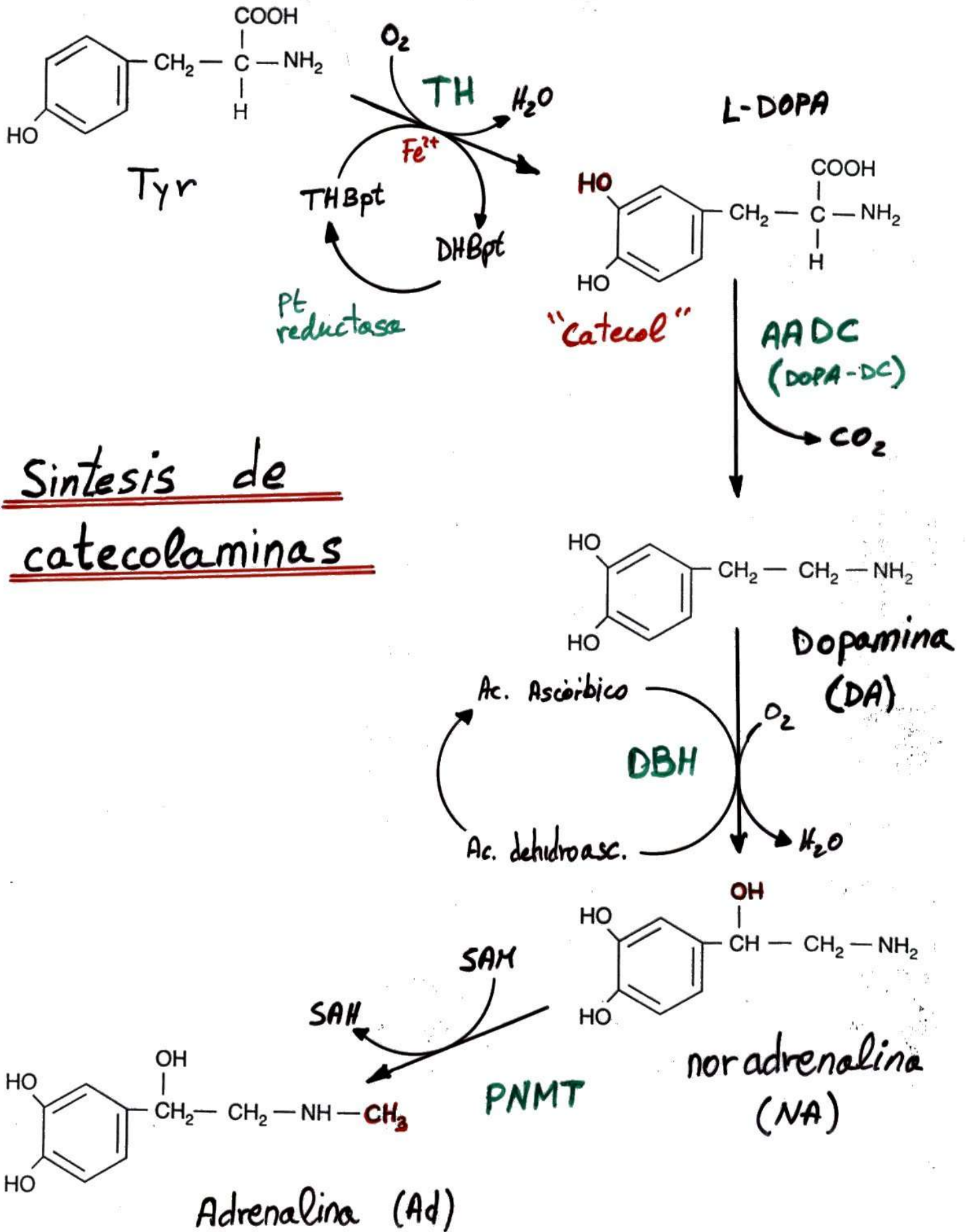
# Mecanismos colinérgicos: síntesis y almacenamiento



# Mecanismos colinérgicos: receptores y funciones



# catecolaminas

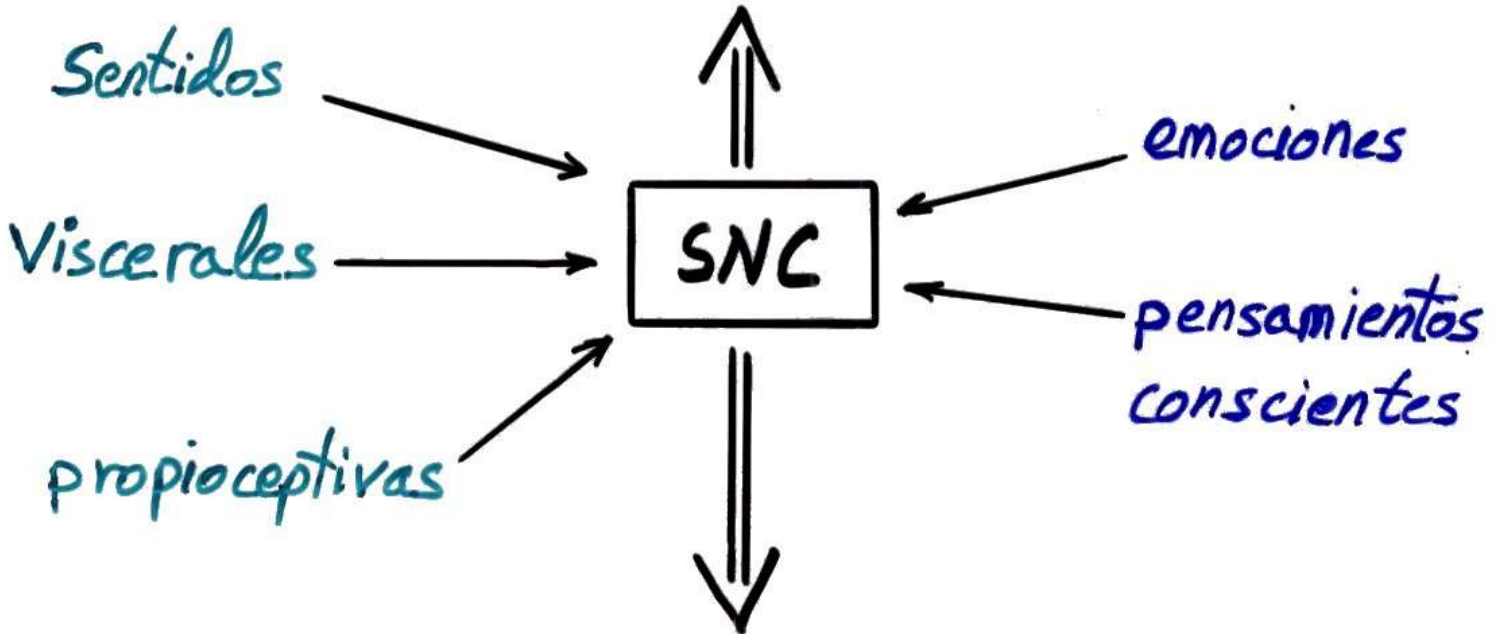


## Síntesis de catecolaminas

# Fisiología Molecular: Mecanismos neurales

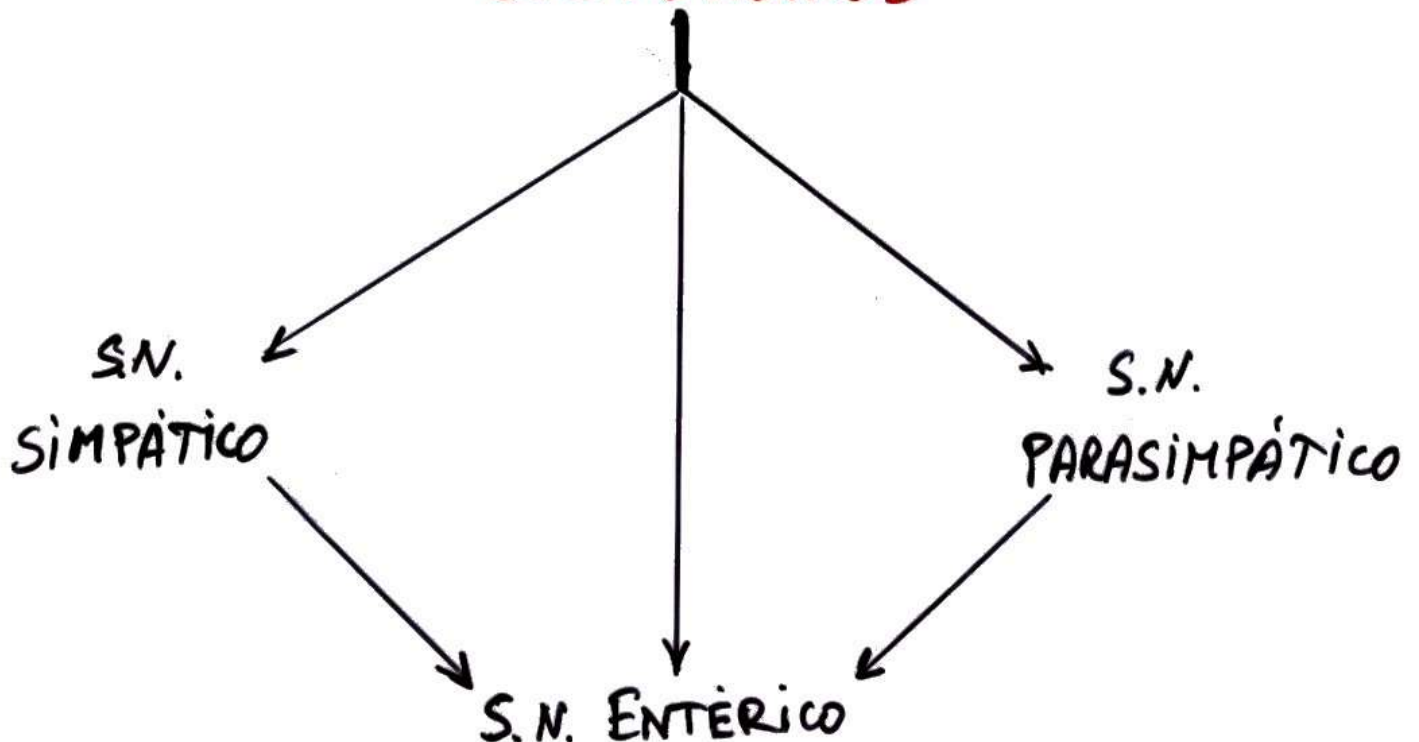
- **Potencial de membrana**
  - Difusión: ecuación de Nernst
  - Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz
- **Potencial de acción**
  - Definición y características
  - Bases iónicas: Fases y cambios de conductancia
  - Canales iónicos dependientes de voltaje
- **Propiedades electrotónicas y conducción**
  - Extensión electrotónica:  $\tau$  y  $\lambda$  y velocidad
  - Mielina y conducción saltatoria
  - Bloqueos de conducción
- **Transmisión sináptica**
  - Tipos y clasificación de sinapsis
  - Ciclo del neurotransmisor: almacenamiento, liberación y recaptura
  - Receptores ionotrópicos
- **Mecanismos sinápticos**
  - Potenciales postsinápticos: bases iónicas
  - Integración sináptica
- **Neurotransmisores**
  - Clasificaciones de neurotransmisores
  - Principio de Dale y co-transmisión
  - Metabolismo de neurotransmisores
- **Sistema Nervioso Autónomo (vegetativo)**
  - Anatomía y distribución
  - Sistemas de neurotransmisión. Cotransmisión.
  - Funciones y mecanismos implicados

# actividad voluntaria

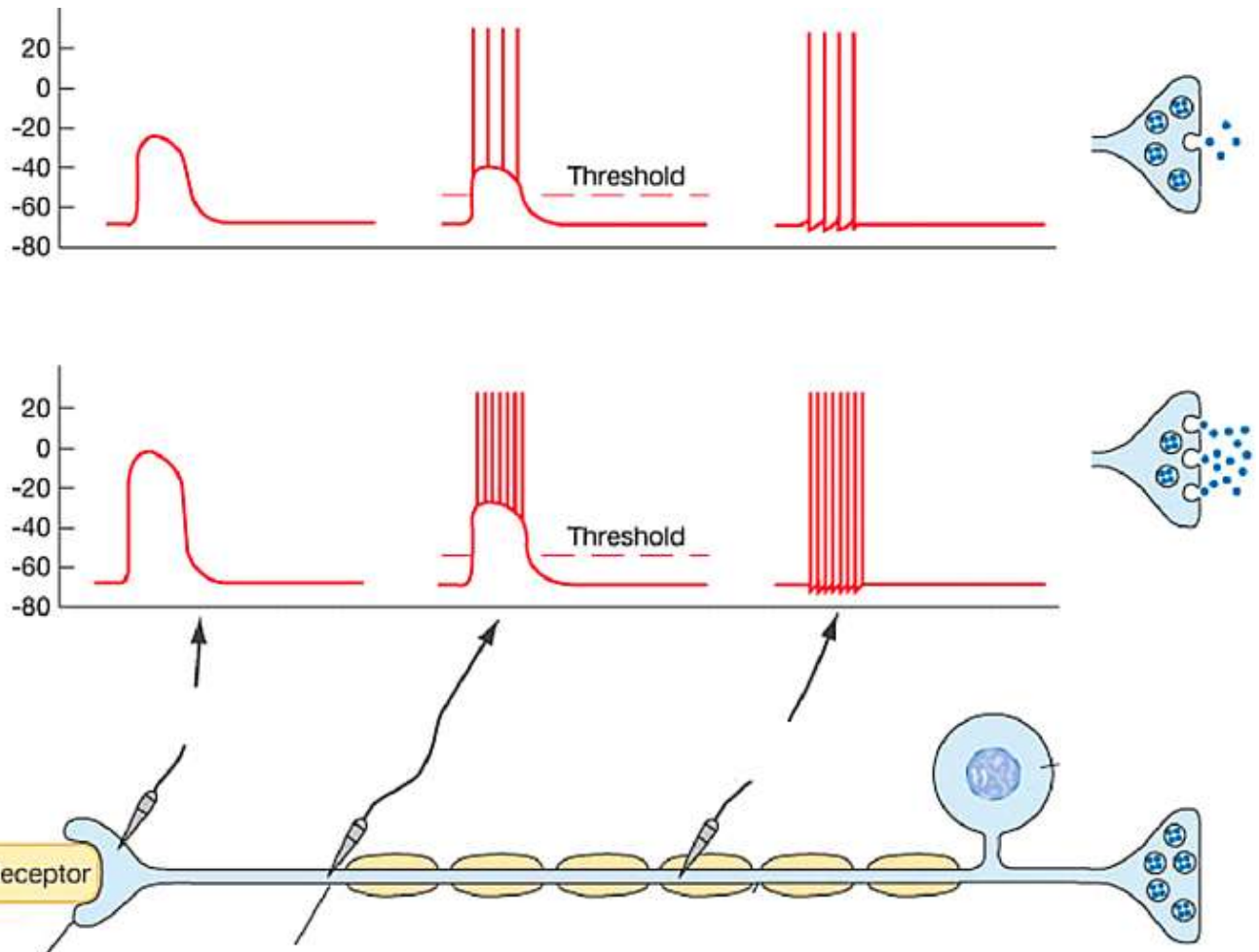


# Reflejos autónomos

(inconscientes)



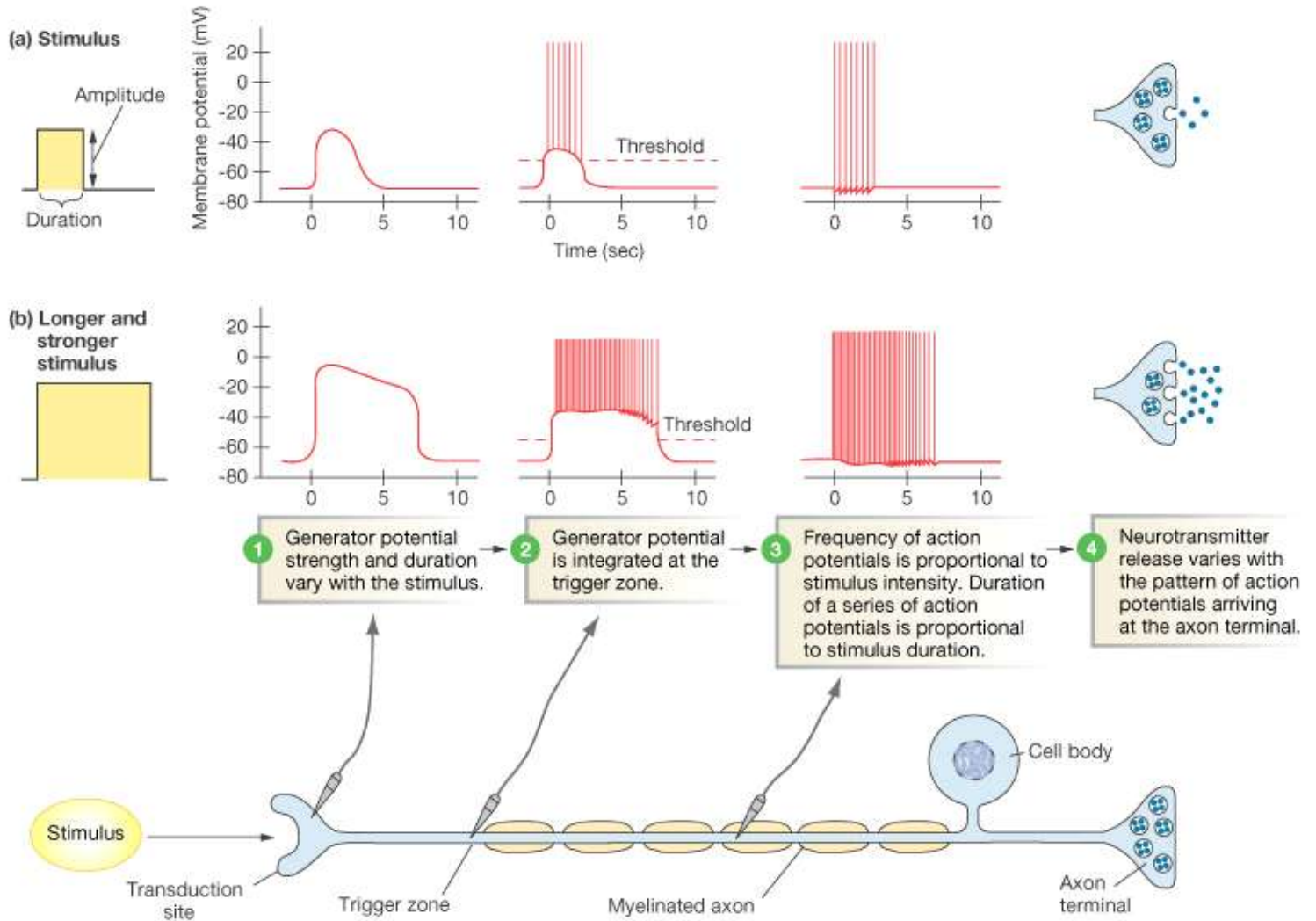
# Mecanismo sensorial: potencial receptor



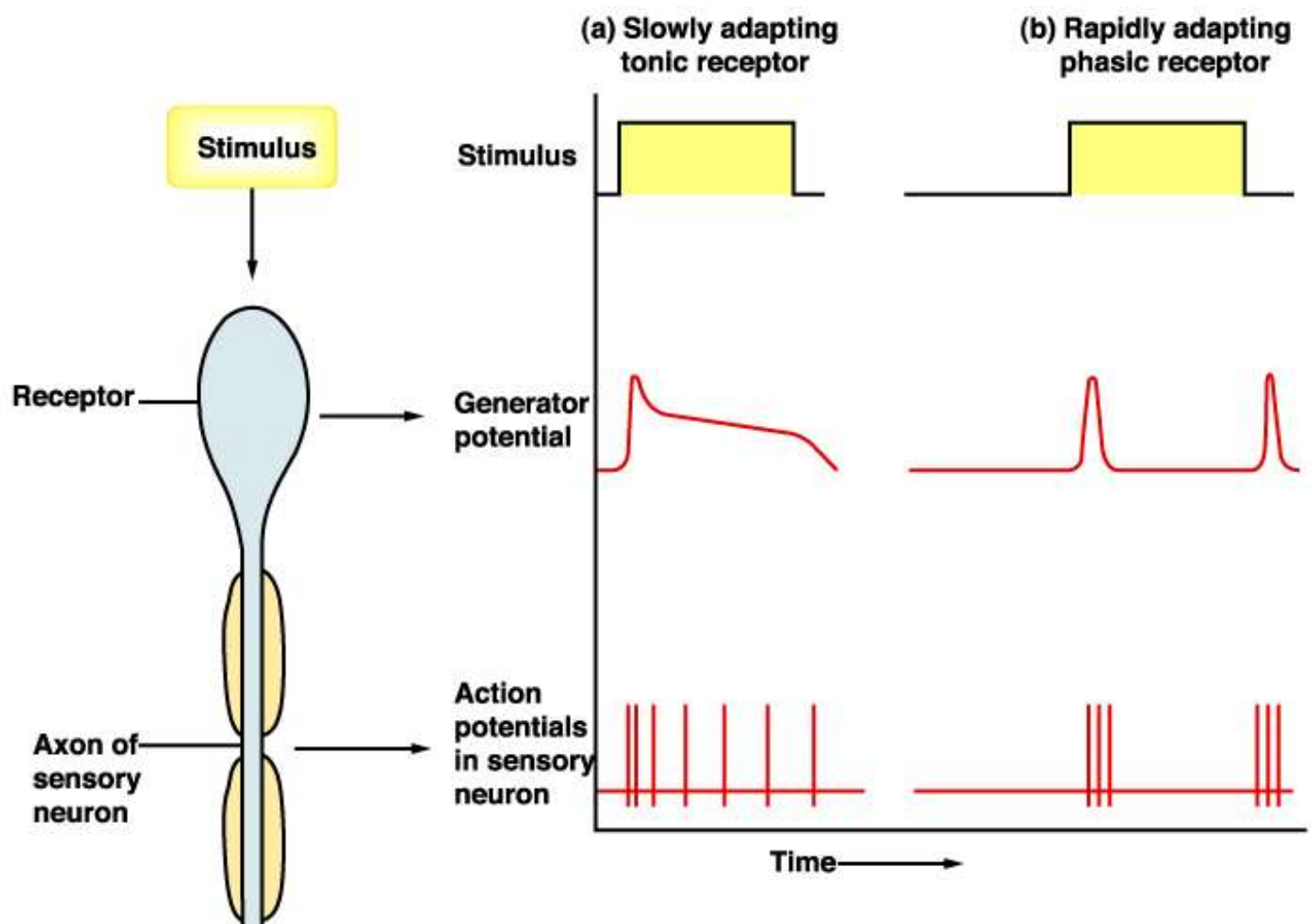
## ➤ **Potencial receptor**

- ◆ Canales mecanosensibles  
(tacto, propiocepción, oído)
- ◆ Canales cNMP  
(gusto, olfato, vista)
- ◆ Ligandos químicos  
(nocicepción)

# Codificación sensorial

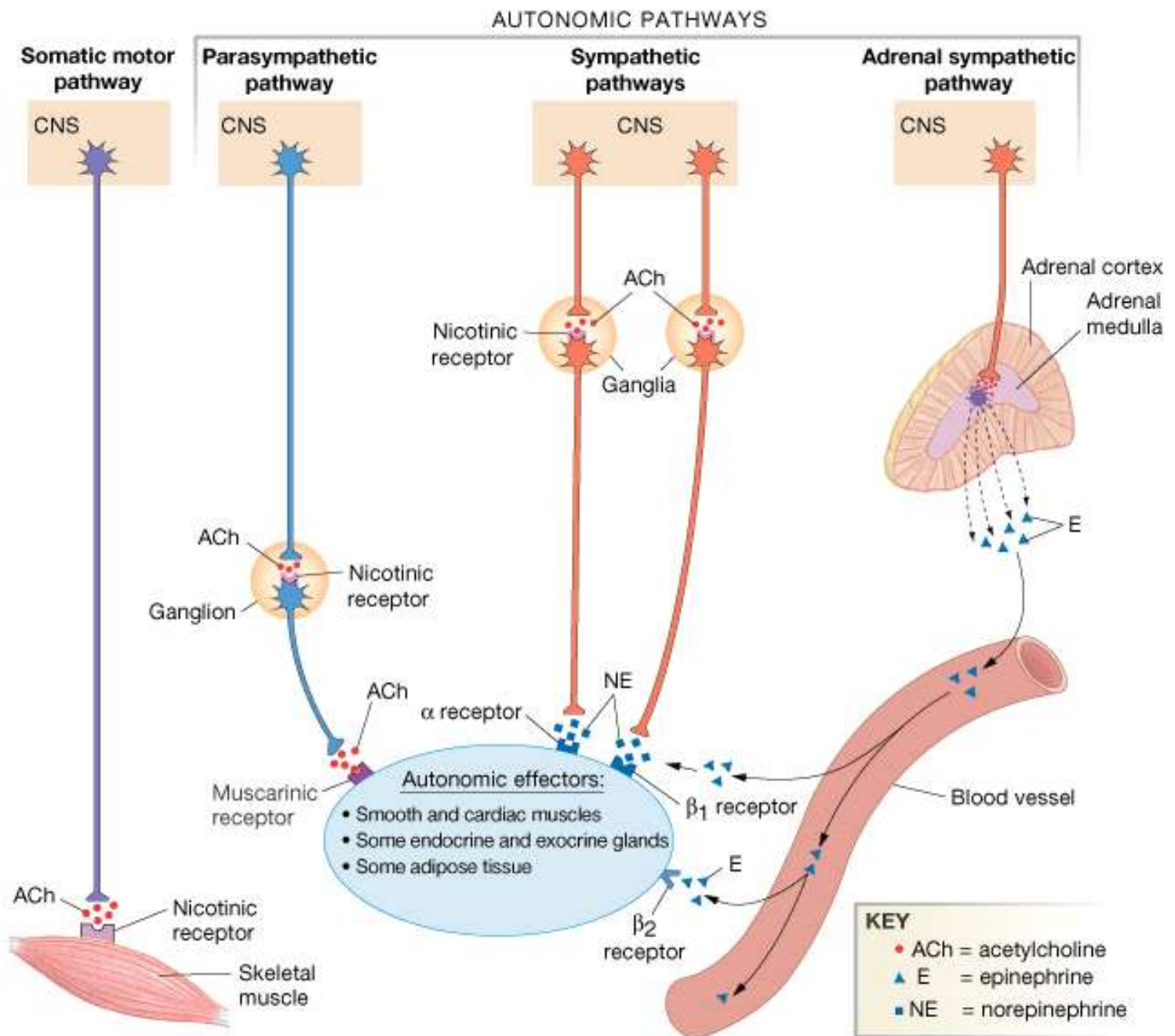


# Cod. sensorial: adaptación

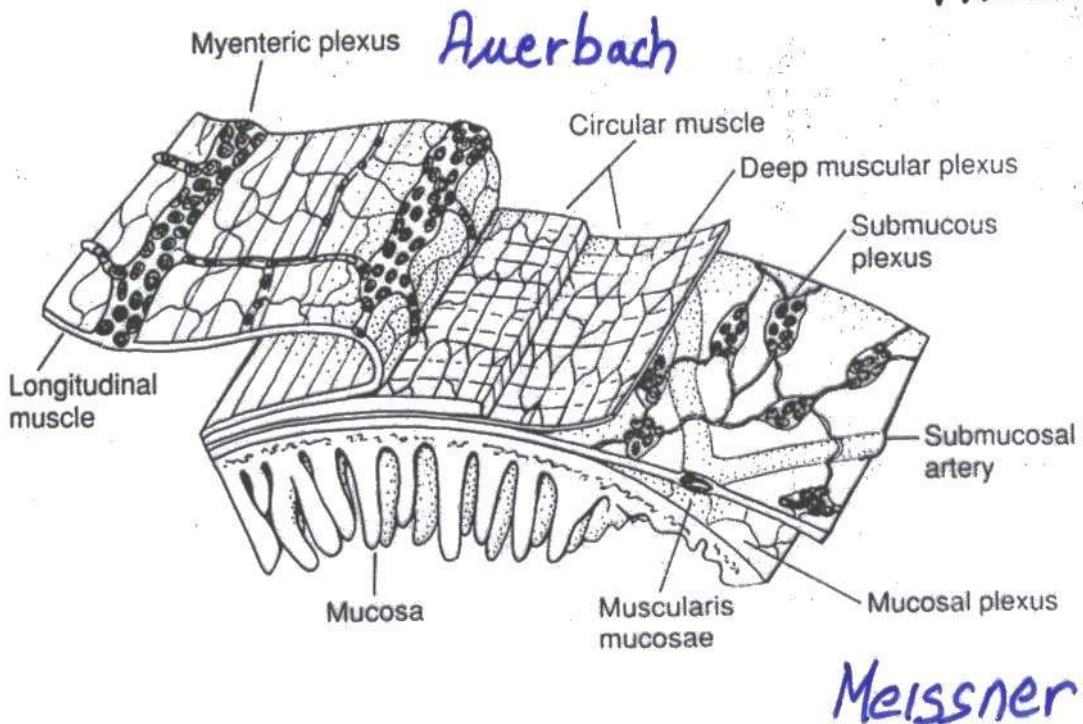
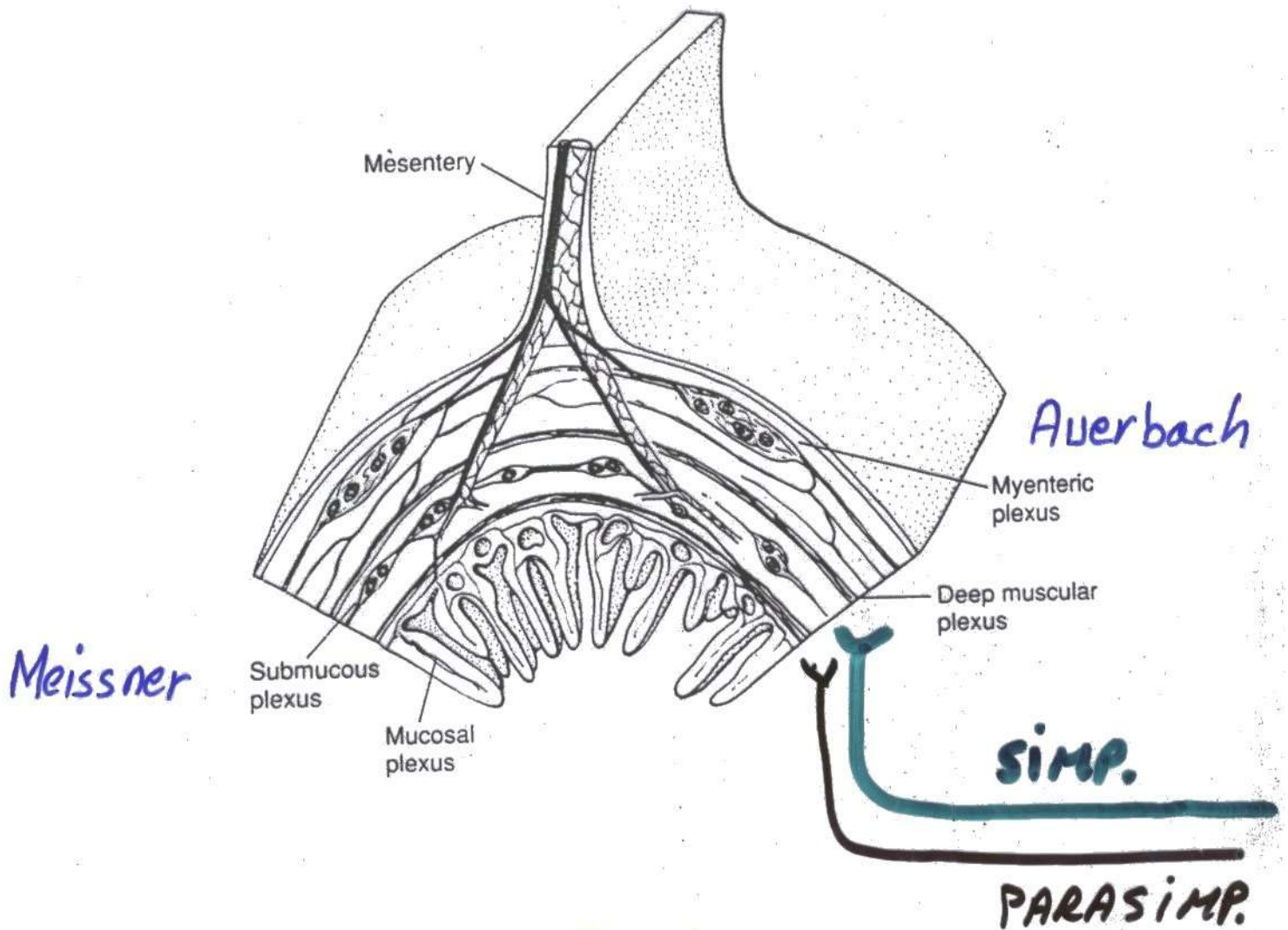




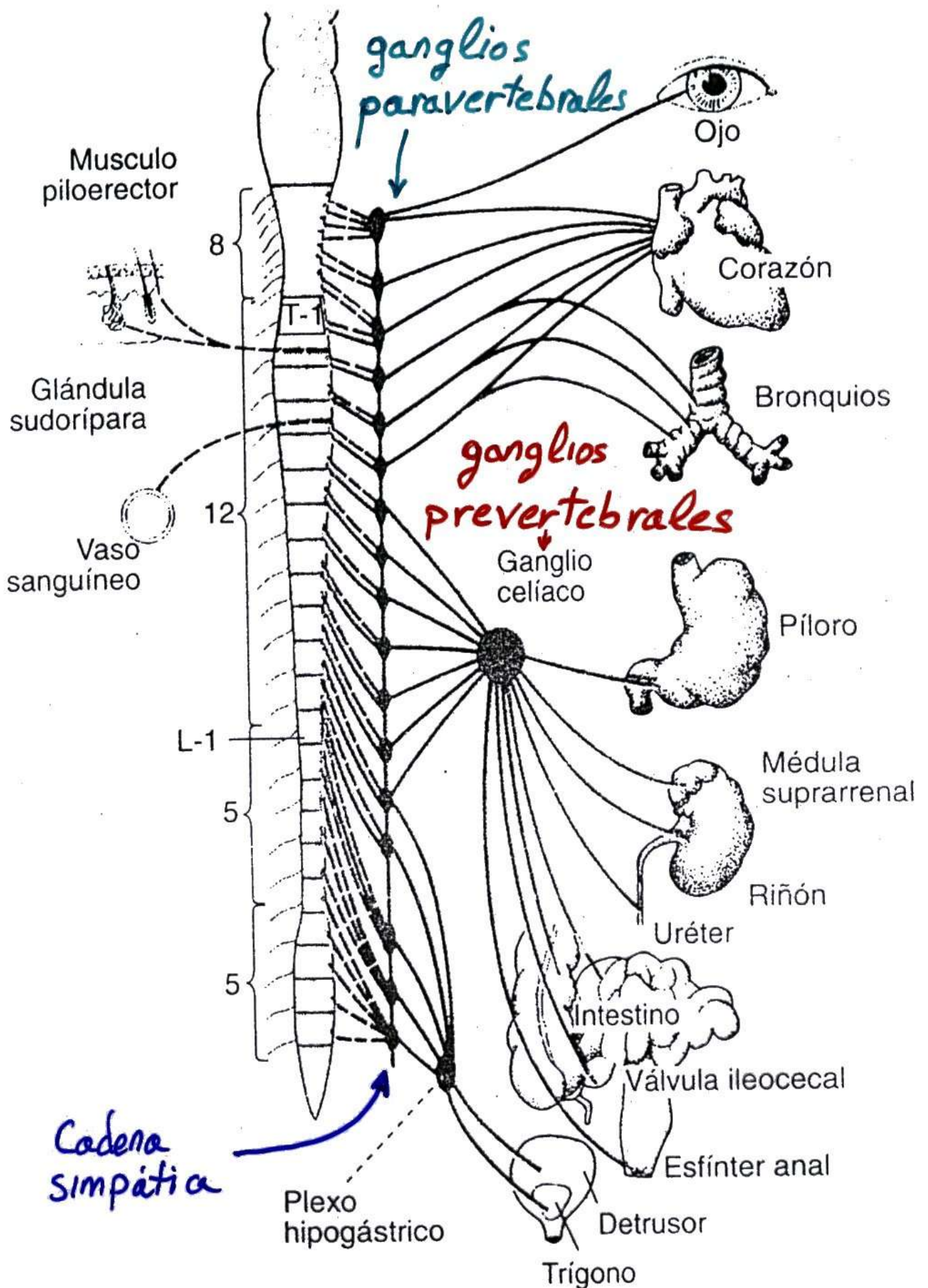
# Sistema nervioso: vías eferentes



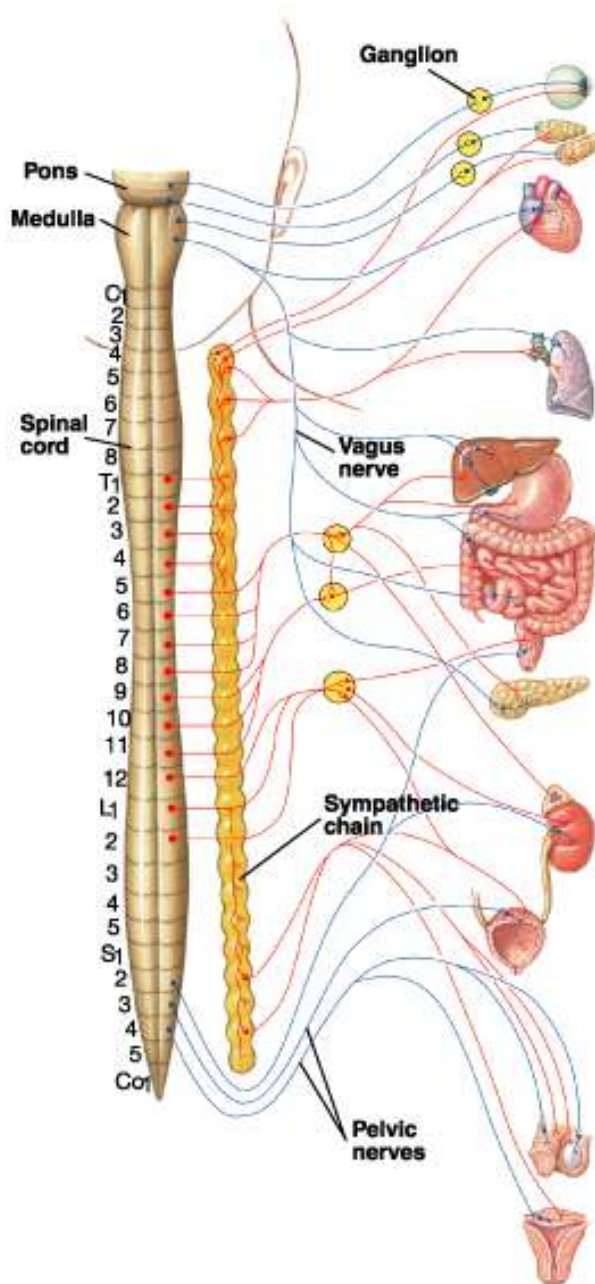
# Sistema nervioso entérico (autónomo)



# Sistema nervioso simpático

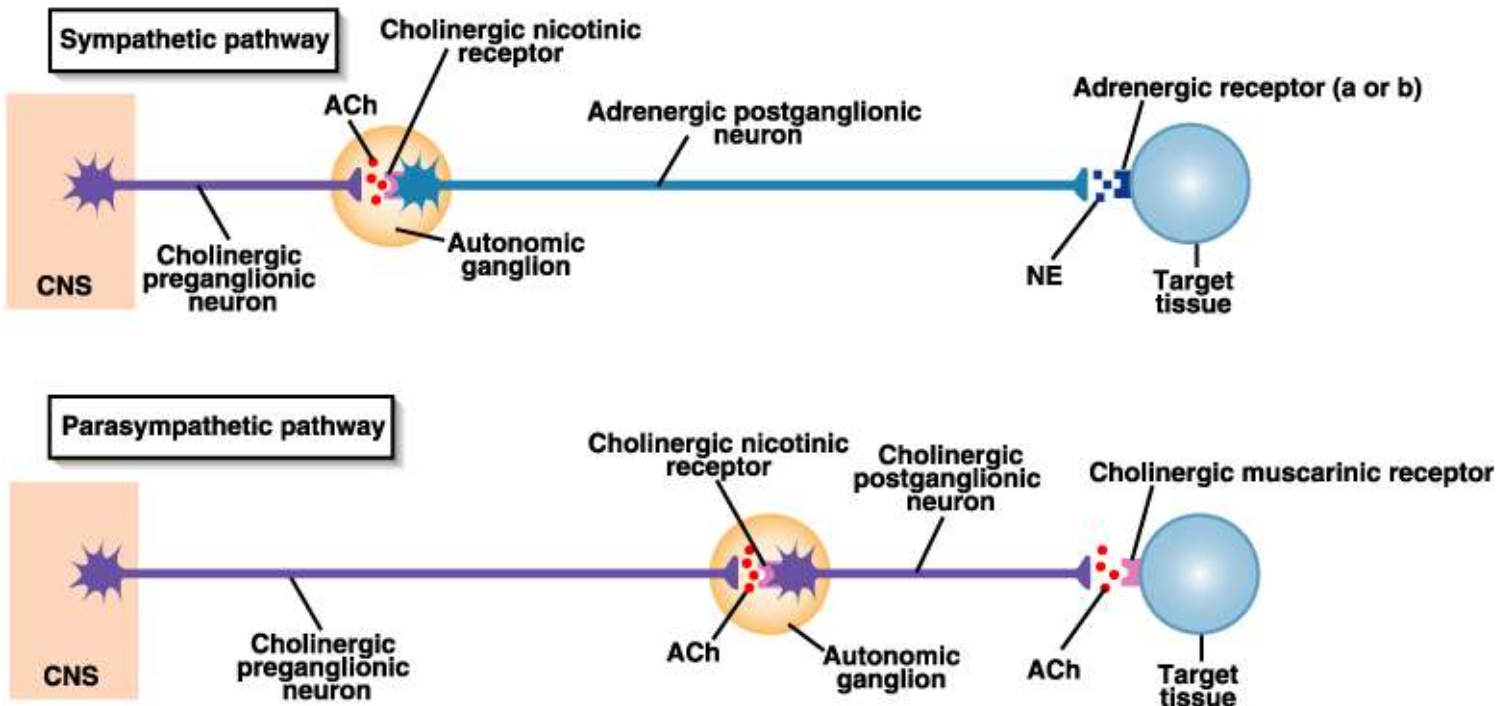
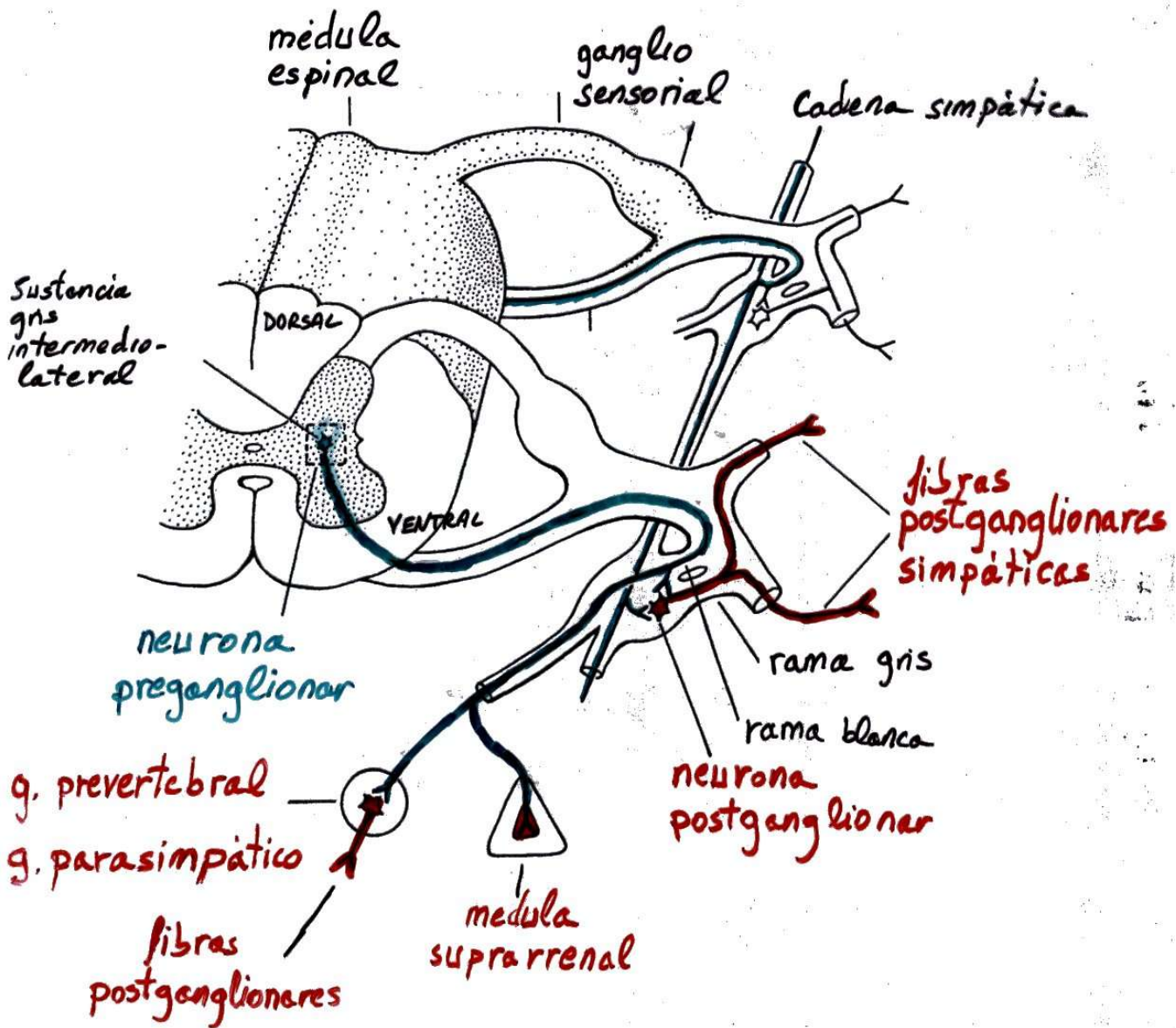


# SNA: ramas y acciones



Effector Organ	Parasympathetic Response	Sympathetic Response	Adrenergic Receptor
Pupil of eye	Constricts	Dilates	$\alpha$
Salivary glands	Watery secretion	Mucus, enzymes	$\alpha$ and $\beta_2$
Heart	Slows rate	Increases rate and force of contraction	$\beta_1$
Arterioles and veins	—	Constricts dilates	$\alpha$ $\beta_2$
Lungs	Bronchioles constrict	Bronchioles dilate	$\beta_2^*$
Digestive tract	Increased motility and secretion	Decreased motility and secretion	$\alpha, \beta_2$
Exocrine pancreas	Increases enzyme secretion	Decreases enzyme secretion	$\alpha$
Endocrine pancreas	Stimulates insulin secretion	Inhibits insulin secretion	$\alpha$
Adrenal medulla	—	Secretes catecholamines	
Kidney	—	Increases renin secretion	$\beta_1$
Urinary bladder	Release of urine	Urinary retention	$\alpha, \beta_2$
Adipose tissue	—	Fat breakdown	$\beta$
Sweat glands	General sweating	Localized sweating	$\alpha$
Male and female sex organs	Erection	Ejaculation(male)	$\alpha$
Uterus	Depends on stage of cycle	Depends on stage of cycle	$\alpha, \beta_2$
*Hormonal epinephrine only			

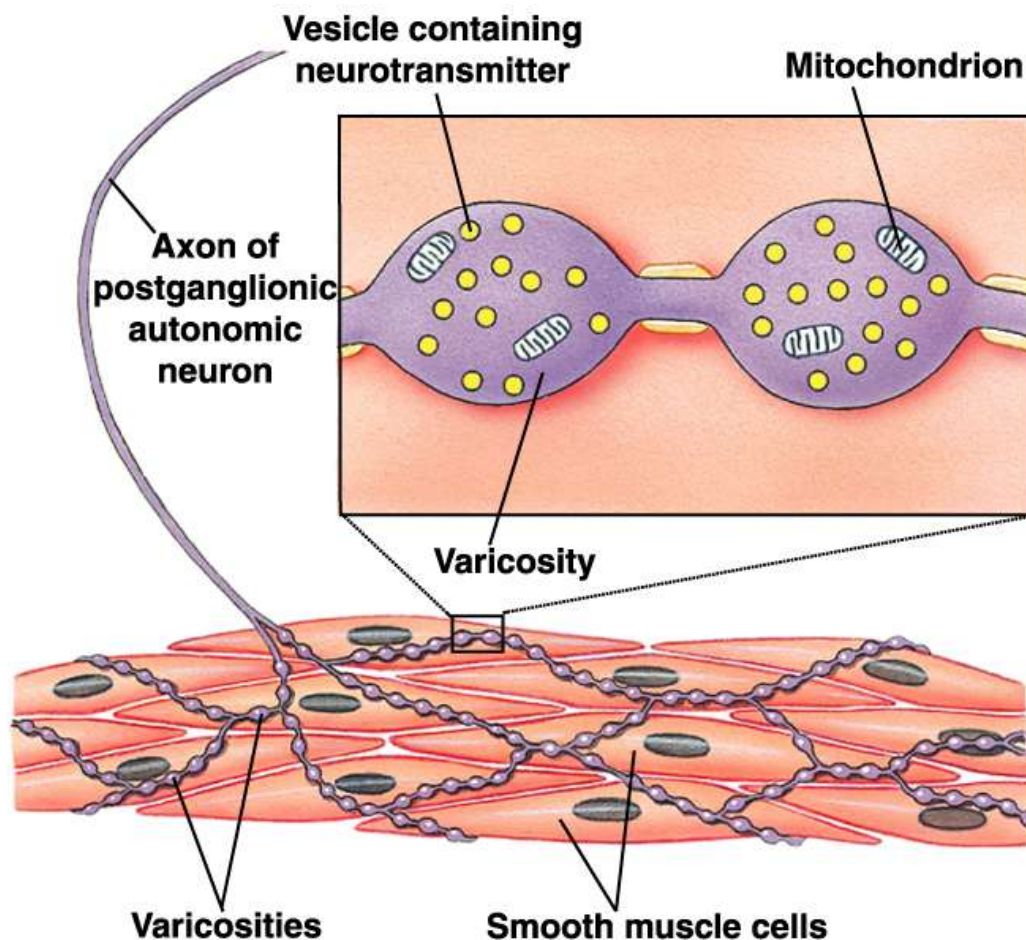
# Conectividad sináptica en SNA



# Inervación autonómica

## ➤ Características sinápticas

- ◆ varicosidades
- ◆ Sin hendidura sináptica
- ◆ NT liberado al medio extracelular



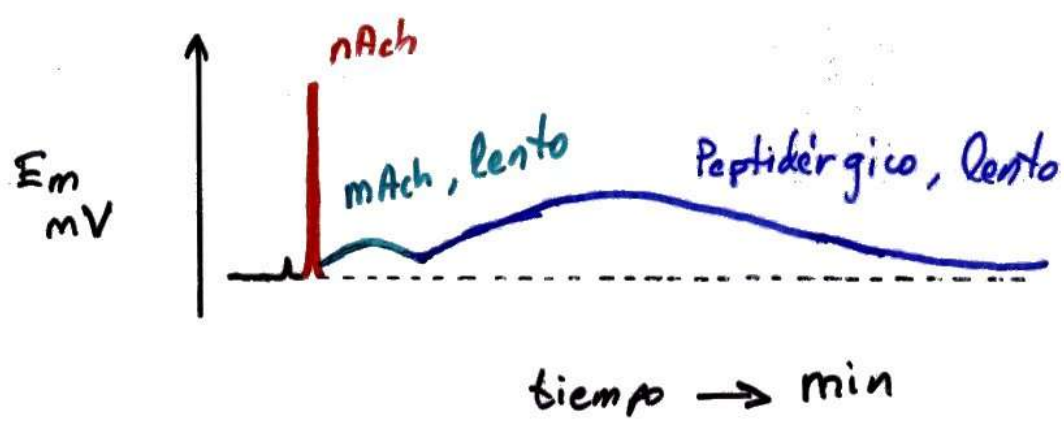
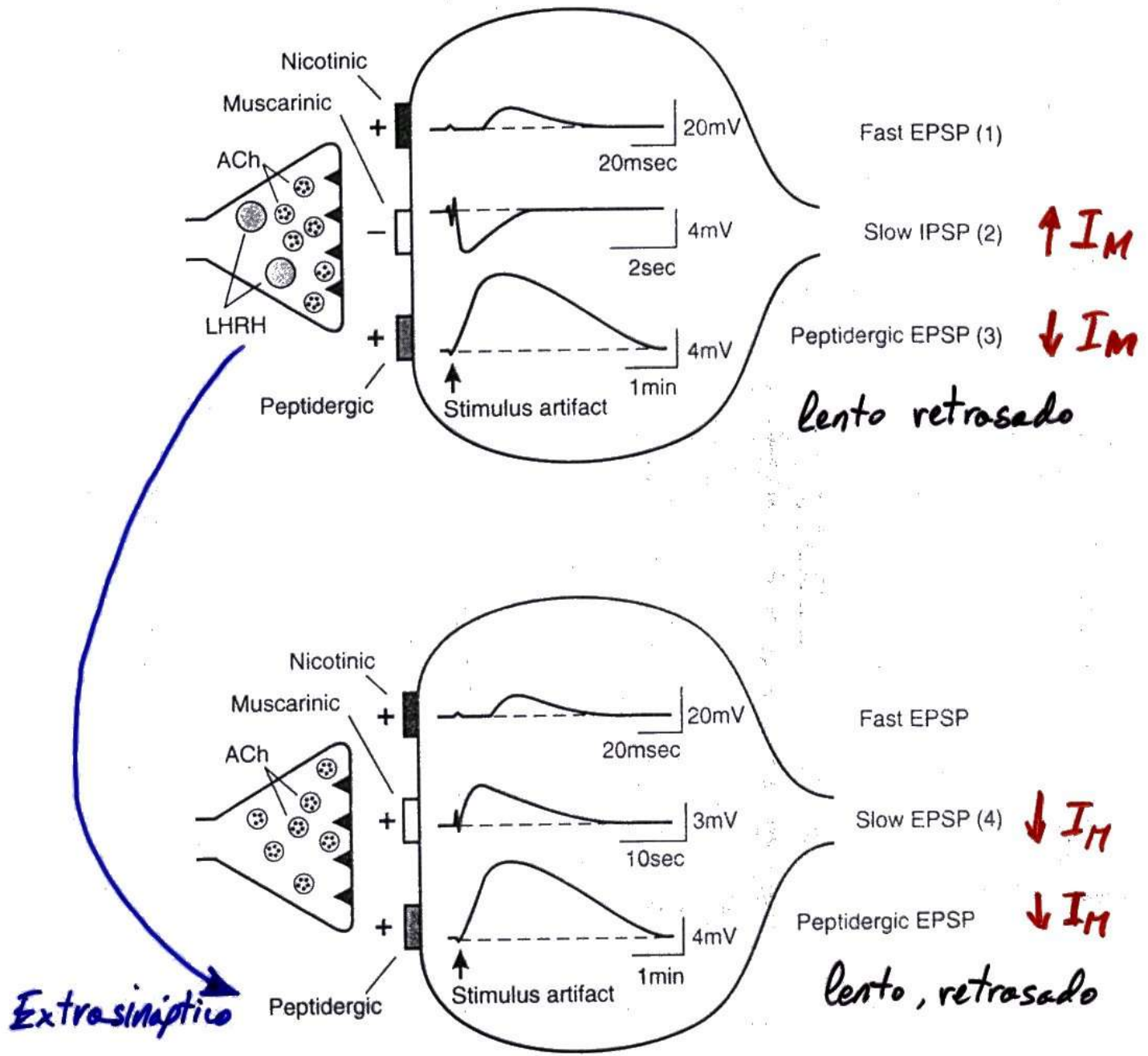
## ➤ Consecuencias

- ◆ Amplia distribución
- ◆ Lenta respuesta
- ◆ persistencia

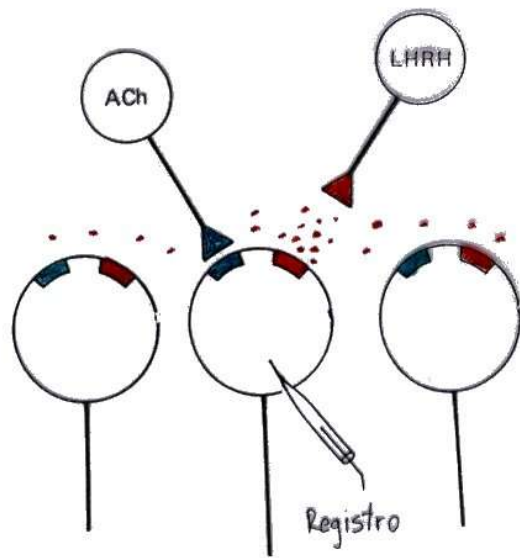
# Transmisión ganglionar

nAChR:  $\alpha + \beta$

Hexametonio

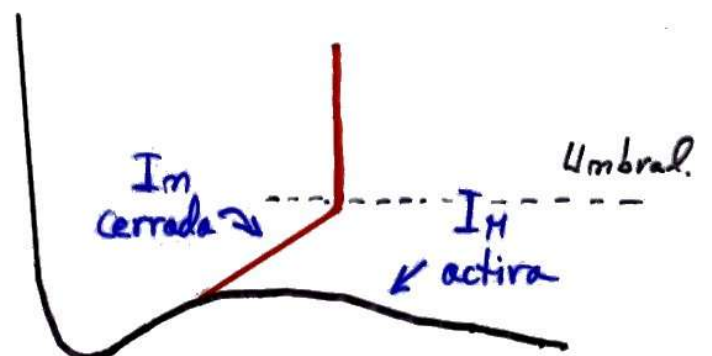
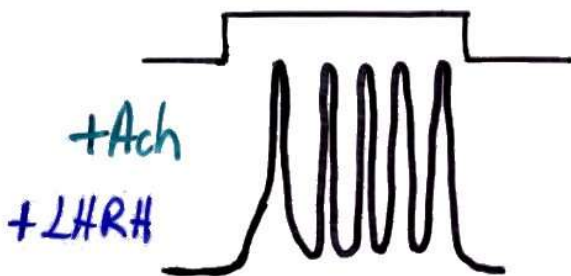
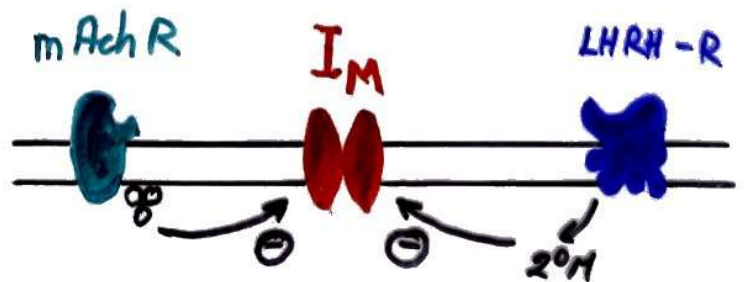
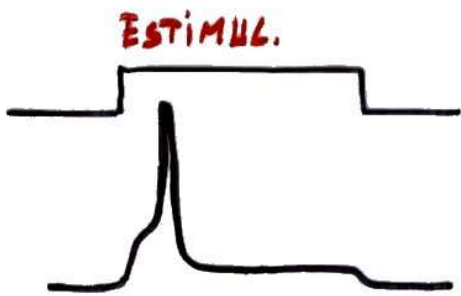
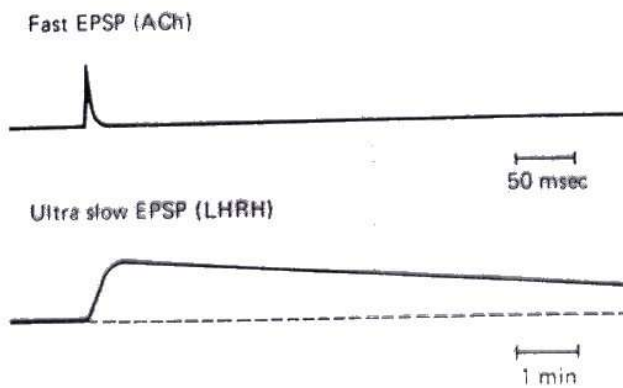


# Transmisión ganglionar: modulación



Liberación extrasináptica  
Inactivación lenta

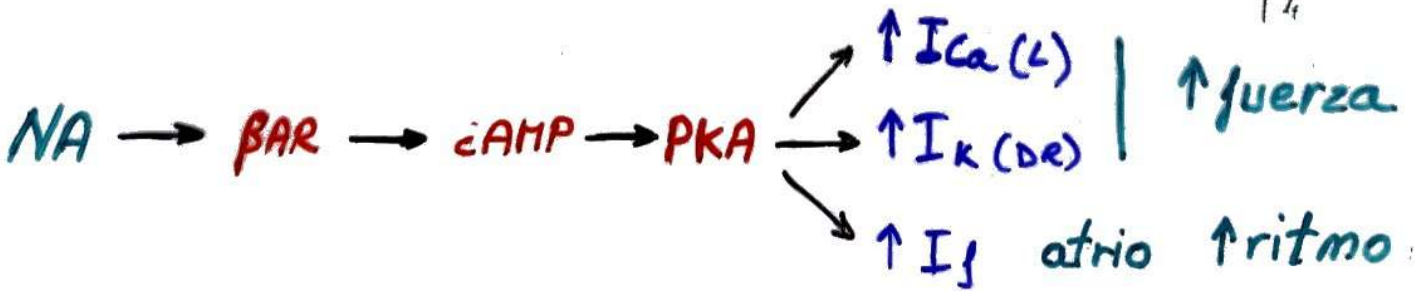
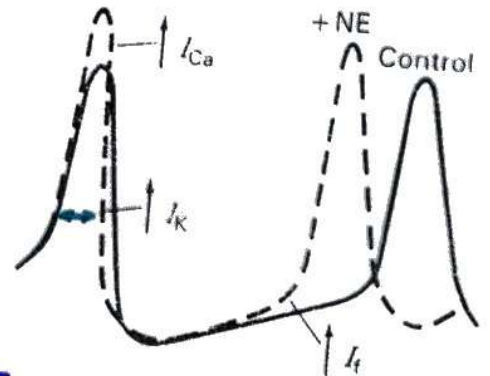
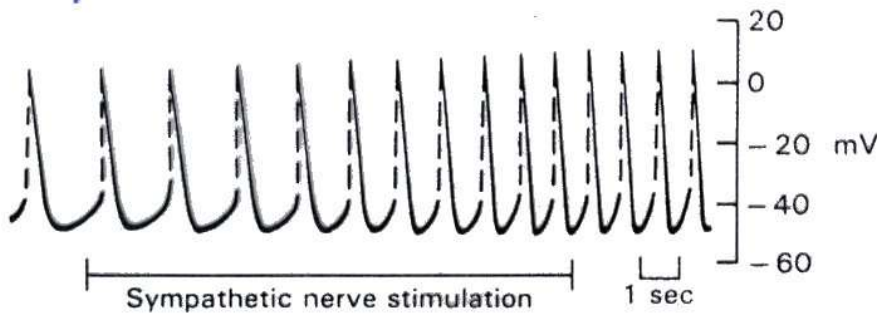
Acción a distancia





# Regulación autonómica del corazón

*Simpático: excitación*



*parasimpático: inhibición*

