Capítulo 3

Sinapses

As conexões entre neurônios são denominadas sinapses, e podem ser divididas em elétricas e químicas, tendo propriedades físico-químicas bastante distintas. As sinapses químicas são muito mais comuns em aplicações do que as elétricas. Vamos descrever brevemente a natureza de ambas bem como alguns modelos matemáticos para elas, que serão acoplados aos modelos de dinâmica neuronal vistos no capítulo anterior.

3.1 Sinapses elétricas

Sinapses elétricas são encontradas no sistema nervoso, incluindo o cérebro humano. Elas são caracterizadas pela conexão direta entre dois neurônios vizinhos, efetuada por meio de poros que atravessam as membranas de ambos, permitindo a troca de íons entre eles. Numa sinapse elétrica, as membranas dos neurônios entram em contacto numa região conhecida como junção comunicante ("gap junction"), que contém canais emparelhados incrustrados nas membradas lipídicas e constituidos de proteinas chamadas conexinas [Fig. 3.1]. Estes pares de canais formam poros, que são muito mais largos que os canais iônicos descritos na formação de potenciais de ação. Por estes canais podem passar íons que se difundem entre os citoplasmas dos neurônios pré e pós-sinápticos.

A passagem de íons pelos poros formados através da junção comunidante provoca uma corrente sináptica, cuja origem é a diferença de potencial entre os neurônios, gerada localmente por um potencial de ação. Neste caso, a conexão via sinapse elétrica é, em geral, bidirecional, pois a corrente pode fluir em qualquer sentido dependendo de qual neurônio recebe o potencial de ação.

Outra característica das sinapses elétricas é que elas são extremamente rápidas, já que o fluxo de íons é passivo, não tendo retardos temporais como os que comumente encontramos em sinapses químicas, como veremos. Por exemplo, na Fig. 3.1 mostramos os sinais elétricos pré

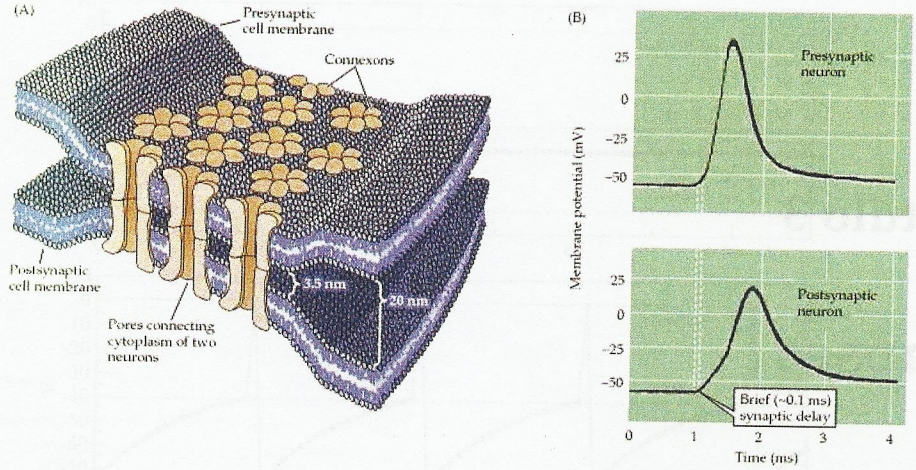


Figura 3.1: (a) Esquema de uma sinapse elétrica. (b) Sinapse elétrica no lagostim: potenciais de ação num neurônio pré e pós-sináptico.

e pós-sinápticos observados no sistema nervoso do lagostim (*Astacidea*): o sinal pós-sináptico é observado uma fração de milissegundo depois do sinal pré-sináptico, ou seja, com retardo desprezível. Sinapses elétricas como essa são importantes quando são necessárias respostas rápidas, como resposta motora a um estímulo ameaçador (o que é importante para o lagostim escapar dos seus predadores...)

Para modelar uma sinapse elétrica entre dois neurônios, introduzimos uma corrente sináptica I_{syn}, que entra nos modelos na forma de uma corrente externa injetada. Se V_{pre} e V_{pos} são os potenciais de membrana dos neurônios pré e pós-sináptico, respectivamente, a corrente sináptica será proporcional à diferença de potencial entre eles:

$$I_{syn} = g_c(V_{pre} - V_{pos}), \tag{3.1}$$

onde g_c é a condutância da sinapse elétrica, supostamente constante.

Um dado neurônio pós-sináptico i pode receber mais de uma conexão elétrica, de N neurônios pré-sinápticos com potenciais de membrana V_j ($j = 1, 2, \ldots N$). Neste caso a corrente sináptica total sobre o i-ésimo neurônio será a soma de todas as contribuições:

$$I_{syn,i} = g_c \sum_{j=1}^{N} (V_j - V_i) \tag{3.2}$$

supondo que a condutância seja a mesma para todas as conexões.

A situação acima descrita pode ocorrer em certos neurônios que secretam hormônios no hipotálamo de mamíferos: devido às sinapses elétricas todas as células de um dado conjunto dis-

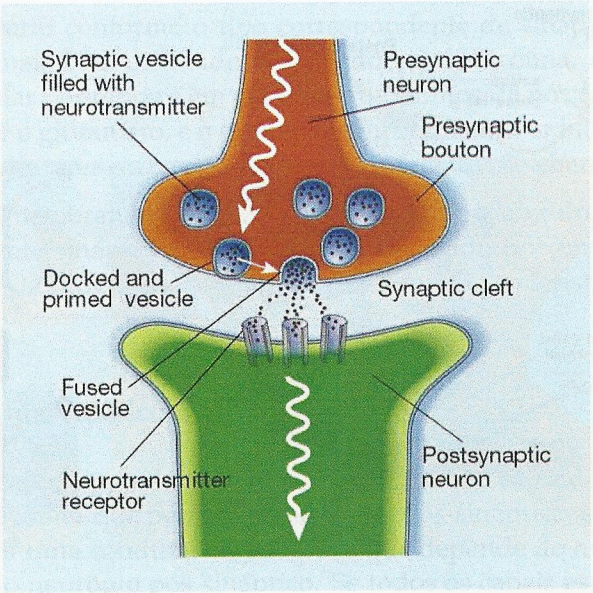


Figura 3.2: Esquema de uma sinapse química.

param potenciais de ação aproximadamente ao mesmo tempo, provocando a liberação de uma quantidade apreciável de hormônio. Este fenômeno se dá essencialmente devido à sincronização da atividade neuronal devido ao acoplamento sináptico, e será visto em mais detalhes no Capítulo 5 destas notas.

3.2 Sinapses químicas

Numa sinapse química, os neurônios pré e pós-sinápticos são separados por uma fenda sináptica muito mais larga do que a junção comunicante de uma sinapse elétrica. O neurônio pré-sináptico, instigado por um potencial de ação, libera moléculas de um neurotransmissor que difunde-se através da fenda sináptica e liga-se a receptores no neurônio pós-sináptico [Fig. 3.3].

3.2.1 Mecanismo de ação

Nas extremidades axonais do neurônio pré-sináptico há organelas limitadas por membranas denominadas vesículas, que contém as moléculas do neurotransmissor. Quando chega um potencial de ação nestas extremidades o potencial de membrana é modificado localmente, provocando a abertura de canais de cálcio. Esta abertura faz com que haja um fluxo de íons de Ca^{2+} para

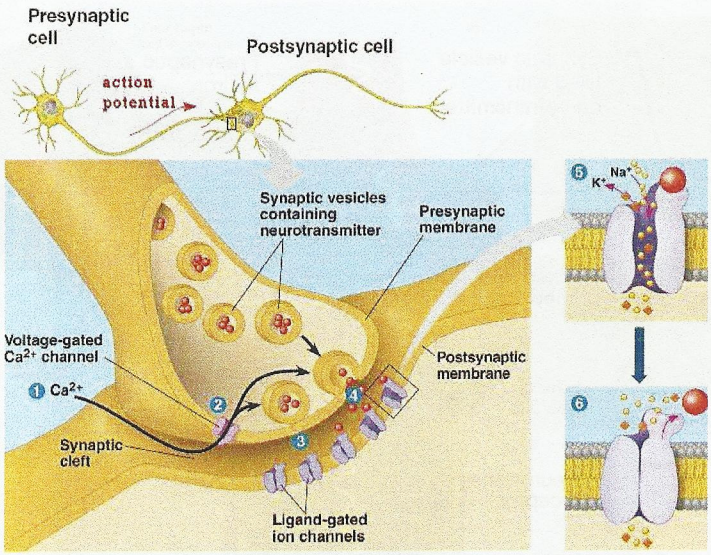


Figura 3.3: Canais iônicos abertos numa sinapse química.

o interior do neurônio pré-sináptico, já que a concentração externa desses íons é da ordem de $10^{-3}M$, ao passo que dentro da célula é de apenas $10^{-7}M$.

A elevação da concentração de íons de Cálcio dentro do neurônio pré-sináptico faz com que as membranas das vesículas se fundam com a membrana do neurônio, provocando a liberação das moléculas de neurotransmissor na fenda sináptica. Estas moléculas se difundem e ligam-se a receptores nas extremidades do dendrito do neurônio pós-sináptico. A ligação do neurotransmissor nos receptores também altera localmente o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico, provocando a abertura de canais iônicos e consequentemente o fluxo de íons. Há, pois, uma corrente elétrica no neurônio pós-sináptico induzida pela chegada dos neurotransmissores.

Se houver um fluxo líquido de carga positiva para dentro do neurônio pós-sináptico, há uma despolarização local, e dizemos que há um potencial pós-sináptico excitatório, pois ele fica mais próximo ao limiar e, portanto, mais susceptível a produzir potenciais de ação. Já se houver um fluxo líquido de carga negativa para dentro, há uma hiperpolarização local, ou um potencial pós-sináptico inibitório, já que ele afasta o neurônio do limiar, deixando-o menos susceptível a produzir potenciais de ação. Nestes podemos falar em sinapses químicas excitatórias, quando há uma despolarização local, ou inibitórias, quando há uma hiperpolarização local na membrana. Estima-se que, no cérebro, um quarto das sinapses químicas sejam inibitórias, e três quartos, excitatórias.

Um neurônio pré-sináptico libera sempre o mesmo tipo de neurotransmissor, que pode

ser excitatório ou inibitório conforme o tipo correspondente de sinapse. Há muitos tipos de neurotransmissores, o mais bem estudado deles sendo a acetilcolina, que ocorre em sinapses do sistema neuromuscular periférico e em gânglios autônomos. Já no cérebro o principal neurotransmissor excitatório é o glutamato, e o principal neurotransmissor inibitório é o GABA (ácido γ-aminobutírico). Os receptores correspondentes ao glutamato são chamados AMPA e NMDA.

O potencial de membrana pós-sináptico tem duração maior do que o potencial de ação que atinge o neurônio pré-sináptico, e pode ser representado por um pulso com um tempo característico de subida da ordem de $\tau_r \sim 1ms$ e um tempo característico de decaimento $\tau_d \sim 4ms$.

3.2.2 Modelamento matemático

Devido às alterações locais no potencial de membrana, que são causadas pela sinapse química, essa induz uma corrente iônica que penetra no neurônio pós-sináptico, e que pode ser modelada *a la* Hodgkin-Huxley por uma condutância sináptica que depende do número de canais iônicos abertos na membrana do neurônio pós-sináptico. Se todos os canais estivessem abertos, a condutância da sinapse seria máxima, a qual é denotada por $\bar{g}_{syn}$, e medida em mS/cm^2. Em geral, no entanto, apenas parte dos canais está aberta, e denotaremos por $r(t)$ a fração de canais iônicos abertos no neurônio pós-sináptico, que é uma função do tempo pois é afetada pela presença de potenciais de ação no neurônio pré-sináptico. Então a condutância sináptica pode ser escrita como $\bar{g}_c r(t)$.

Vamos denotar por V_{syn} o potencial de reversão da sinapse: se o potencial de ação pré-sináptico ultrapassar este valor há a liberação de neurotransmissores. Então podemos modelar a corrente sináptica (na verdade uma densidade de corrente, medida em $\mu A/cm^2$) que descreve uma sinapse química como

$$I_{syn} = \bar{g}_{syn} r(t)(V - V_{syn}). \tag{3.3}$$

Modelo sigmóide

Há vários modelos para descrever o comportamento da fração de canais abertos $r(t)$: vamos descrever dois deles. Inicialmente apresentaremos o mais simples, que é o modelo sigmóide. Supomos que a fração de canais abertos dependa do potencial de membrana do neurônio pré-sináptico V na forma de uma função sigmóide

$$r(t) = \frac{1}{1 + e^{-\lambda(V(t) - \Theta)}}, \tag{3.4}$$

onde λ e Θ são constantes. Substituindo (3.4) em (4.20) teremos

$$I_{syn} = \bar{g}_{syn} \frac{V - V_{syn}}{1 + e^{-\lambda(V - \Theta)}}. \tag{3.5}$$

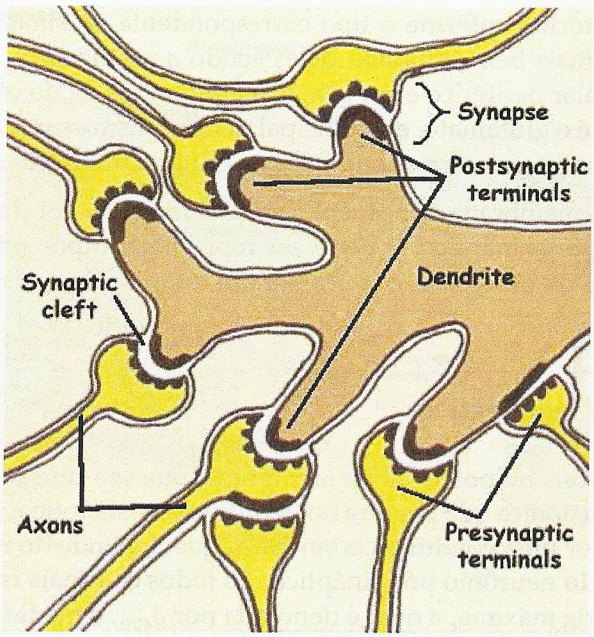


Figura 3.4: Várias sinapses químicas.

Como, em geral, há muitos neurônios pré-sinápticos envolvidos numa sinapse química (lembrando que ela ocorre nas extremidades dos dendritos pós-sinápticos, cf. Fig. 3.4), a corrente total é a soma das contribuições dos N neurônios pré-sinápticos V_j ($j = 1, 2, \ldots N$):

$$I_{syn} = \bar{g}_{syn} \sum_{j=1}^{N} \frac{V_j - V_{syn}}{1 + e^{-\lambda(V_j - \Theta)}}, \tag{3.6}$$

onde supomos que a condutância máxima seja a mesma apra todas as sinapses.

Modelo cinético

Um modelo cinético de dois estados foi proposto por Destexhe e colaboradores, e baseia-se no uso de um processo Markoviano de dois estados, do mesmo modo que tratamos no Capítulo anterior as variáveis de ativação e inativação do modelo de Hodgkin-Huxley [5]. Vimos que a abertura de um canal iônico no neurônio pós-sináptico ocorre quando o neurotransmissor se liga a um receptor, logo o número de canais abertos é igual ao número de receptores ligados a neurotransmissores. Por conseguinte um canal fechado equivale a um receptor não-ligado.

Podemos, então, supor dois estados: TR (receptores ligados, ou canal fechado) e R (receptores não-ligados, canal aberto). Conforme a notação que usamos, iremos designar por

$[TR]$ e $[R]$ as concentrações de receptores ligados e não-ligados, respectivamente, satisfazendo a condição $[R] + [TR] = 1$. A fração de canais abertos é igual à fração de receptores ligados a neurotransmissores:

$$r(t) = \frac{[TR]}{[R] + [TR]} = [TR], \tag{3.7}$$

de modo que $1 - r(t)$ é a fração de canais fechados (receptores não-ligados). Vamos indicar por α_s a probabilidade de transição entre TR e R (ou seja, a probabilidade de abertura do canal iônico da sinapse), e por β_s a probabilidade de transição entre R e TR (ou seja, a probabilidade de fechamento do canal iônico).

A fração de canais abertos satisfaz uma equação mestra:

$$\frac{dr}{dt} = \alpha_s(t)(1 - r) - \beta_s r. \tag{3.8}$$

Neste modelo a probabilidade α_s depende do potencial do neurônio pré-sináptico de acordo com uma função sigmóide semelhante à usada em (3.4):

$$\alpha_s(t) = \left(\frac{1}{\tau_r} - \frac{1}{\tau_d}\right) \frac{1}{1 + e^{-V(t)+V_0}}, \tag{3.9}$$

onde τ_r e τ_d são os tempos característicos de crescimento e decaimento do potencial de membrana pós-sináptico, e V_0 é uma constante. A probabilidade β_s depende somente do tempo característico de decaimento:

$$\beta_s = \frac{1}{\tau_d}. \tag{3.10}$$

Substituindo (3.9) e (3.10) em (3.8) temos que a equação diferencial que governa a evolução temporal da fração de canais abertos é

$$\frac{dr}{dt} = \left(\frac{1}{\tau_r} - \frac{1}{\tau_d}\right) \frac{1 - r}{1 + e^{-V(t)+V_0}} - \frac{r}{\tau_d}. \tag{3.11}$$

Considerando que há N neurônios pré-sinápticos, nós temos de somar todas as contribuições correspondentes na corrente associada às sinapses químicas, tal como (4.20):

$$I_{syn} = \bar{g}_{syn} \sum_{j=1}^{N} r_j(t)(V_{syn} - V_j) \tag{3.12}$$

onde a fração de canais abertos do j-ésimo neurônio pré sináptico é dada por (3.13):

$$\frac{dr_j}{dt} = \left(\frac{1}{\tau_r} - \frac{1}{\tau_d}\right) \frac{1 - r_j}{1 + e^{-V_j+V_0}} - \frac{r_j}{\tau_d}. \tag{3.13}$$