



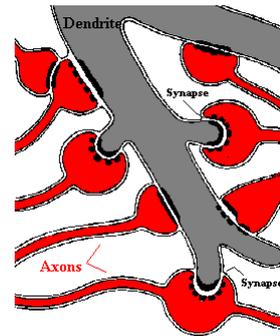
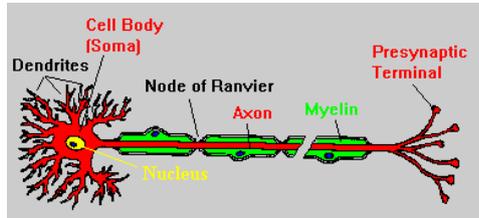
1

## CONCETTI SOGLIA

- SINAPSI
- RECETTORI
- NEUROTRASMETTITORI
  
- PLASTICITA' SINAPTICA (apprendimento, memorie)

2

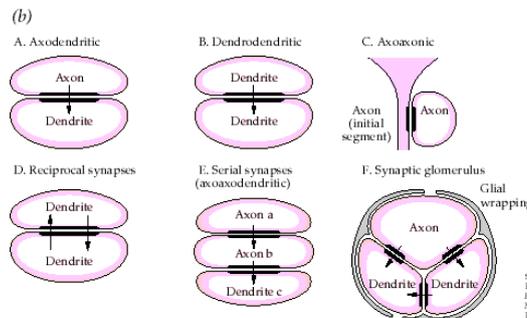
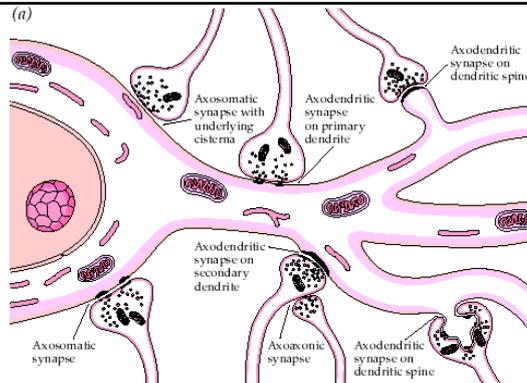
# Comunicazione: le sinapsi



Sono zone di contatto specializzate

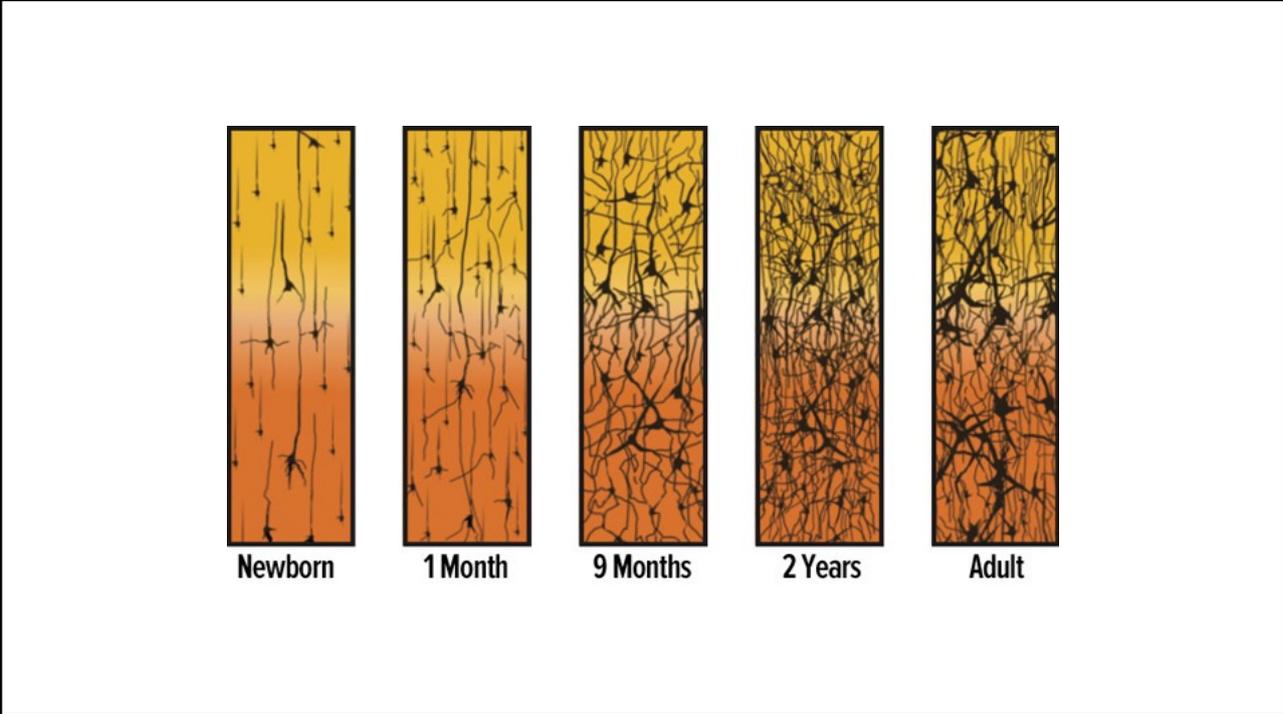
1. Elettriche
2. Chimiche

3

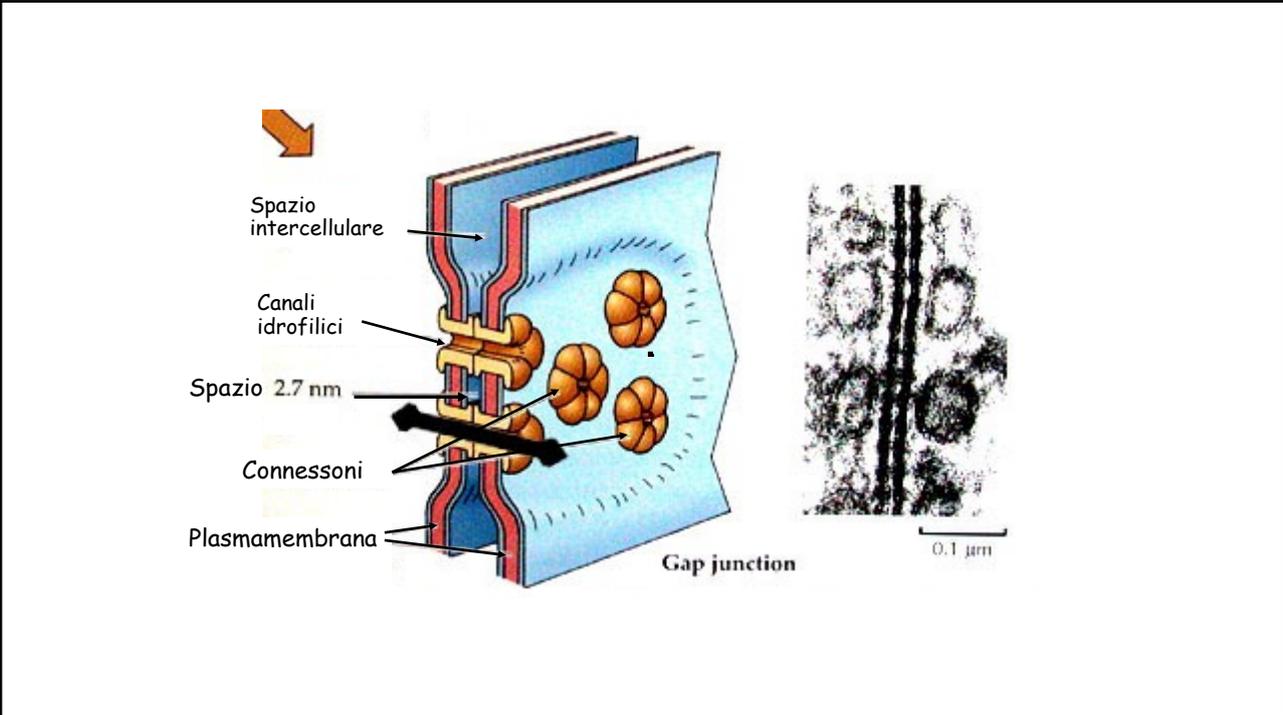


Slumar Associates, Inc.  
Holkman  
Fundamentals of  
Neurophysiology  
Fig. 40-58

4



5



7

## Sinapsi elettriche

- Trasferiscono correnti depolarizzanti e iperpolarizzanti
- Il flusso di corrente può essere bidirezionale: infatti il passaggio di corrente dipende dalle proprietà passive della membrana
- In alcune **sinapsi rettificanti** la conduzione avviene in una sola direzione
- A volte neuromediatrici liberati da sinapsi chimiche possono modulare l'apertura delle gap junctions

8

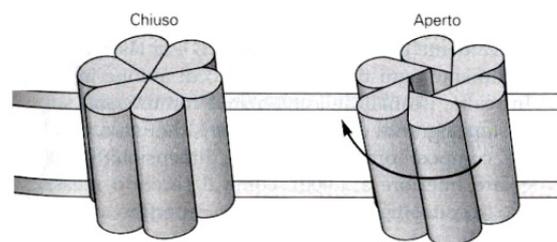
## Giunzioni comunicanti

- Le gap junction dei diversi tessuti hanno proprietà simili. Ad es. si chiudono in risposta a
  - abbassamento pH
  - elevate concentrazioni di  $Ca^{++}$ 
    - La chiusura è importante per l'isolamento da cellule degenerate che infatti contengono molto calcio e molti protoni.

9

## Meccanismo di apertura/chiusura

Tutte le 6 connessioni di ciascun emicanale devono ruotare come gli elementi di un diaframma



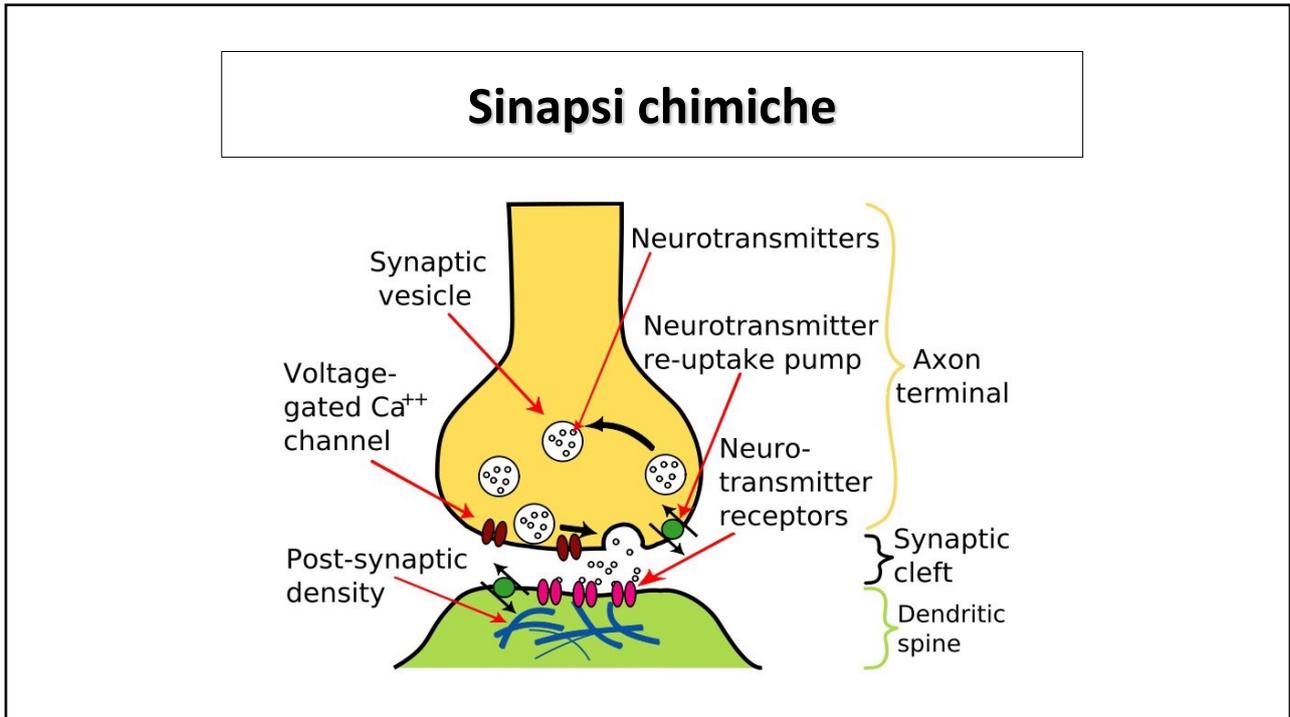
10

## Ruolo funzionale

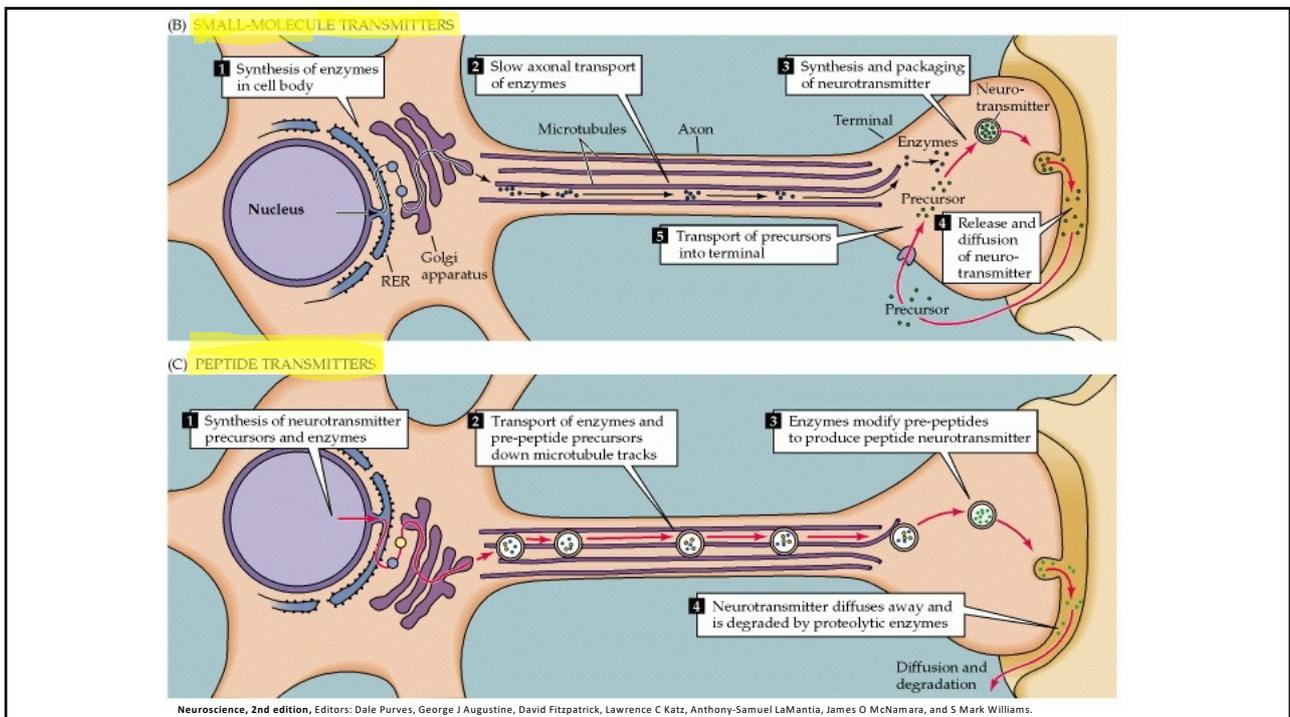
- **per le risposte rapide (fuga)**
  - colpo di coda del pesce rosso: mediato da un neurone gigante nel tronco dell'encefalo (cellula di Mauthner)
- **per connettere interi aggregati di neuroni**
  - la corrente sinaptica può passare contemporaneamente attraverso la membrana di tutte le cellule accoppiate elettricamente. Es: emissione di pigmento in Aplysia, mediato da 3 cellule accoppiate elettricamente



11



12



13

## COMPONENTI DELLA MEMBRANA PRE-SINAPTICA

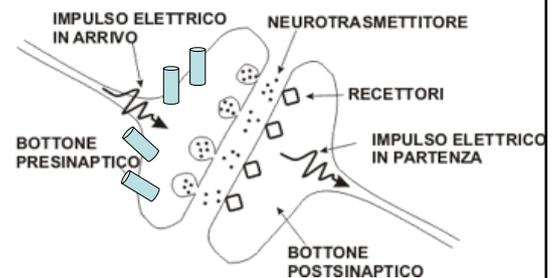
- **Terminazione presinaptica**
  - zone attive: zone di accumulo vescicole
- **Vescicole sinaptiche**
  - richiedono ioni  $\text{Ca}^{++}$  per la fusione
- **Neurotrasmettitore**
  - sostanza chimica in grado di legarsi specificamente ai recettori



Presenza di canali del  $\text{Ca}^{++}$  voltaggio-dipendenti nella terminazione presinaptica

Come fa il calcio a entrare?

## SINAPSI



14

## Liberazione del Nt

- Esistono canali del  $\text{Ca}^{++}$  voltaggio-dipendenti, concentrati nella terminazione presinaptica (zona attiva)
- Il  $\text{Ca}^{++}$ , molto più concentrato all'esterno, entra nella terminazione in seguito alla depolarizzazione
- Il  $\text{Ca}^{++}$  fa liberare il neuromediatore (modalità non lineare\*)
- NB: depolarizzazioni graduali determinano graduale ingresso di  $\text{Ca}$  → liberazione gradualmente crescente di neurotrasmettitore

\*Modalità non lineare: ad es raddoppiando il  $\text{Ca}$ , la liberazione del Nt aumenta di 16 volte

15

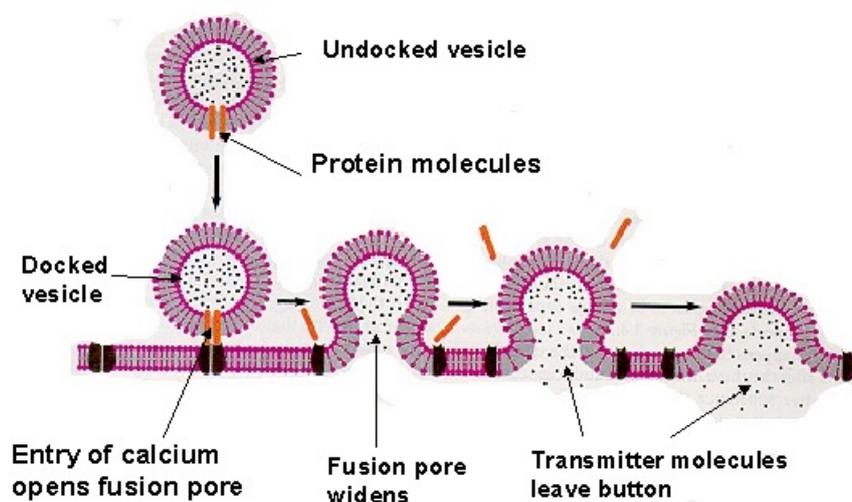
## Canali del Calcio

- Si aprono più lentamente dei canali del Na in seguito alla depolarizzazione
- Tale lentezza è causa del ritardo sinaptico
- Tuttavia poiché il tragitto al sito di rilascio del Nt è breve → il ritardo è solo di 0,2 msec
- La durata del PA è determinante x la quantità di  $\text{Ca}^{++}$  che entra nella terminazione
- Maggiore la durata del PA
  - maggiore l'ingresso di  $\text{Ca}^{++}$
  - maggiore la quantità di Nt liberato
  - maggiore l'ampiezza del PPS (graduato)

PPS= potenziale postsinaptico

16

## Release of Neurotransmitters.



17

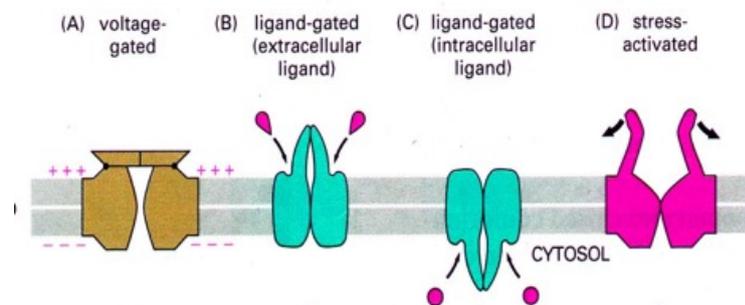
## Legame NT-recettore

- Il legame del neurotrasmettitore al recettore determina l'apertura/chiusura di canali ionici
- Possibilità di **amplificazione** del segnale
  - 1 sola vescicola = migliaia di molecole di neuromediatore (circa 5000)
  - in generale 2 molecole di neuromediatore sono sufficienti per aprire un canale ionico
  - liberazione di una vescicola = apertura di migliaia di canali ionici
- Quindi anche un piccola terminazione nervosa può liberare molte molecole e depolarizzare cellule postsinaptiche anche di grandi dimensioni

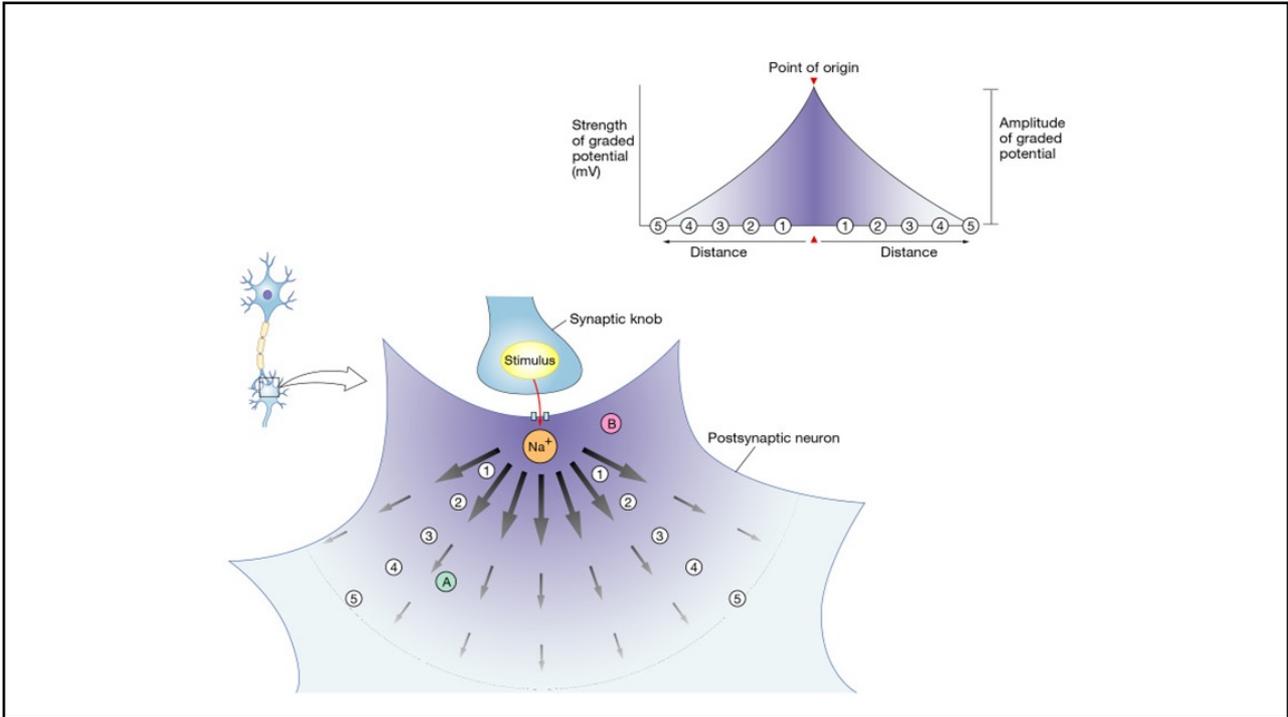
18

## COMPONENTI DELLA MEMBRANA POST-SINAPTICA

- **Recettori di membrana per i neurotrasmettitori**



19



20

## Meccanismo di azione dei Nt sui recettori della membrana post-sinaptica

Recettori ionotropici

Recettori metabotropici

21

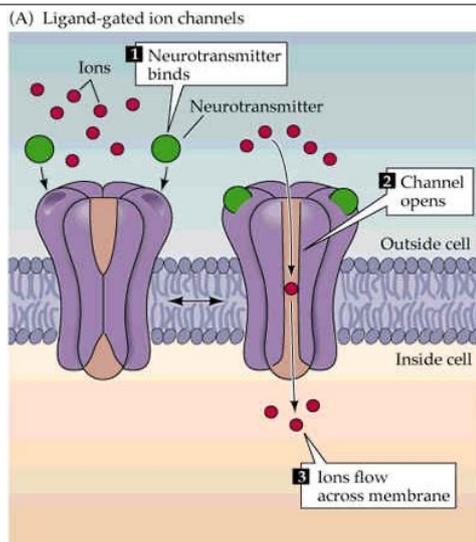
## Azione sui recettori ionotropici

es recettore nicotino per Ach a livello di giunzione neuromuscolare

- azione diretta sul canale ionico
- unica macromolecola suddivisa in  $\neq$  subunità con:
  - dominio extracellulare (recettore)
  - dominio intrinseco alla membrana (canale)
- modificazione conformazionale in seguito a legame con il Nt
- fanno insorgere potenziali sinaptici rapidi e brevi (pochi msec)  $\rightarrow$  nei circuiti di comportamenti rapidi (es riflesso di stiramento)

22

## Recettore ionotropico



Es.: recettori ionotropici per l' Acetilcolina (o NICOTINICI)

Si trovano in:  
 -stimolazioni visive  
 -stimolazioni uditive  
 -movimenti muscolari etc (eventi rapidi)

23

## Azione sui recettori metabotropici

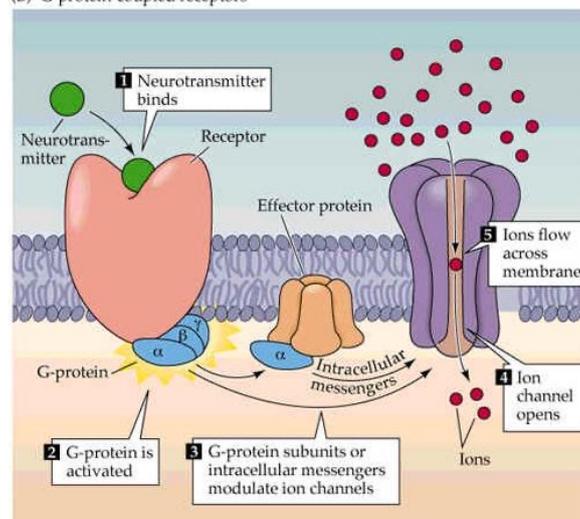
es recettore noradrenalina, serotonina

- regolazione indiretta
- apertura dei canali attraverso l'attivazione di reazioni metaboliche (secondi messaggeri)
- I recettori sono distinti fisicamente dai canali ionici che regolano
- determinano attività sinaptica più lenta ma di lunga durata (sec-min) → nella modulazione di manifestazioni comportamentali (es. nei processi di apprendimento)

24

## Recettore metabotropico

(B) G-protein-coupled receptors



25

## Nt membrana-permeabili

- Possono essere messaggeri chimici o segnali retrogradi (fattori di regolazione)
  - Prostaglandine
  - Metaboliti dell'acido arachidonico
  - Gas (NO)
- Possono attraversare la membrana per diffusione

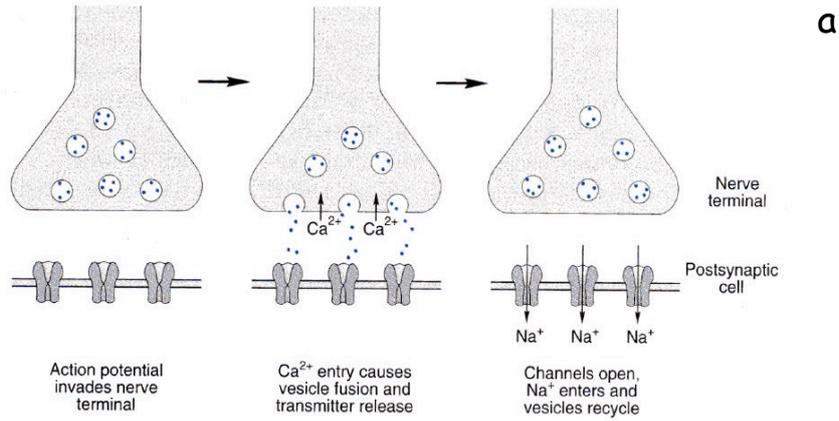
26

## NT: eccitatori-inibitori

- Vasta gamma di sostanze chimiche
  - da bassissimo PM a peptidi
- L'azione dipende dalla proprietà dei recettori cui il Nt si lega e NON dalla sua natura chimica
- In gruppi animali strettamente correlati ogni Nt tende a legare particolari famiglie di recettori
  - ACETILCOLINA: sempre eccitatoria sul muscolo scheletrico, sempre inibitoria sul ritmo cardiaco

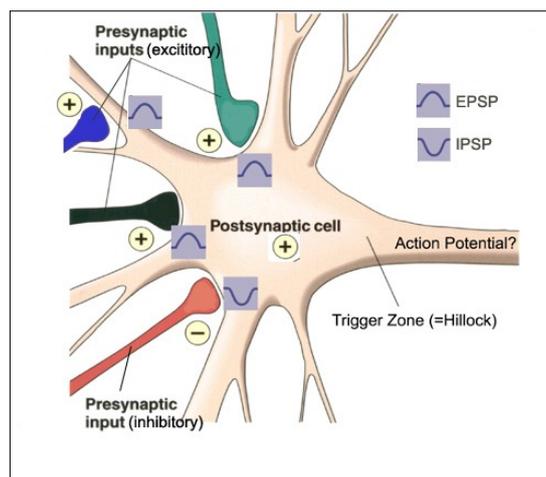
27

## Potenziali postsinaptici eccitatori



28

## EPSP and IPSP



29

# NEUROTRASMETTITORI (alcuni)

## AMINOACIDICI

- Glutamato
- Aspartato
- GABA
- Glicina

## NEUROPEPTIDI

- Enkefalina
- Sostanza P
- LH-RH
- Vasopressina
- VIP
- Endorfina
- Neurotensina
- TRH
- Angiotensina II
- Oxitocina

## AMINE BIOGENE

- Catecolamine
  - Dopamina
  - Noradrenalina
  - Adrenalina
- Serotonina
- Istamina

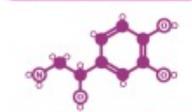
## ALTRI neurotrasmettitori

- ATP
- Ossido nitrico (NO)
- Acetilcolina
- Anandamide

30

# THE STRUCTURES OF NEUROTRANSMITTERS

STRUCTURE KEY: ● Carbon atom ○ Hydrogen atom ⊕ Oxygen atom ⊖ Nitrogen atom ⊞ Rest of molecule

<b>ADRENALINE</b> Fight or flight neurotransmitter  Produced in stressful or exciting situations. Increases heart rate & blood flow, leading to a physical boost & heightened awareness.	<b>NORADRENALINE</b> Concentration neurotransmitter  Affects attention & responding actions in the brain, & involved in fight or flight response. Contracts blood vessels, increasing blood flow.	<b>DOPAMINE</b> Pleasure neurotransmitter  Feelings of pleasure, and also addiction, movement, and motivation. People repeat behaviours that lead to dopamine release.	<b>SEROTONIN</b> Mood neurotransmitter  Contributes to well-being & happiness; helps sleep cycle & digestive system regulation. Affected by exercise & light exposure.
<b>GABA</b> Calming neurotransmitter  Calm firing nerves in CNS. High levels improve focus, low levels cause anxiety. Also contributes to motor control & vision.	<b>ACETYLCHOLINE</b> Learning neurotransmitter  Involved in thought, learning, & memory. Activates muscle action in the body. Also associated with attention and awakening.	<b>GLUTAMATE</b> Memory neurotransmitter  Most common brain neurotransmitter. Involved in learning & memory, regulates development & creation of nerve contacts.	<b>ENDORPHINS</b> Euphoria neurotransmitters  Released during exercise, excitement, & sex, producing well-being & euphoria, reducing pain. Biologically active section shown.

© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem  
This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives Licence.

31

## NEUROTRASMETTITORI

Neurotrasmettitore	Funzione	Sede
Acetilcolina	Apprendimento Memorie	SNC, SNP Ippocampo
Dopamina	Attenzione Motivazione Gratificazione	SNC Sistema limbico
Noradrenalina	Eccitazione Sogno, ansia, paura	SNC, SNP Ponte, ipotalamo, corteccia
Serotonina	Regolazione dell'umore Ansia	SNC, SNP Tronco encefalico
GABA	Riduzione ansia Induzione sonno Rilassamento muscolare	SNC
Glutammato	Apprendimento, memoria Processi cognitivi Psicosi, ansia	SNC

32

## Plasticità sinaptica

È la capacità delle sinapsi chimiche di aumentare l'efficacia (tempi  $\pm$  lunghi).

È controllata attraverso 2 processi:

- **Intrinseci** al neurone
  - variazioni del potenziale di membrana
  - frequenza di scarica dei PA
- **Estrinseci**
  - afferenze sinaptiche da altri neuroni

33

## Modificazioni di breve termine

- Nella > parte delle cellule nervose l'efficacia può essere modulata da un'attività intensa
- Una scarica di PA a elevata frequenza (500-1000 PA/sec) determina PPSs di ampiezza progressivamente maggiore
- L'aumento di ampiezza è chiamato **POTENZIAMENTO**, e persiste anche dopo la fine della stimolazione (da min a 1 ora o più)
- Le modificazioni di lungo termine sono fondamentali per l'apprendimento. Sono stimolazioni **tetaniche**
- Dipende dalla saturazione dei sistemi che tamponano il  $Ca^{++}$  (RE e mitocondri) .....

34

## ... potenziamento

- I livelli elevati di  $Ca^{++}$  attivano alcuni enzimi (ProteinKinasi Ca / calmodulino-dipendente)
- l'attivazione provoca la fosforilazione delle sinapsine (proteine che ancorano le vescicole al citoscheletro)
- aumenta la migrazione delle vescicole verso i siti attivi
- pertanto per ogni PA che invade il terminale molto più Nt viene liberato
- È UN CASO (SEMPLICE) DI MEMORIA CELLULARE!
- la cellula presinaptica conserva memoria della passata attività s.f. di  $Ca^{++}$  libero che rimane nella terminazione
- Il rafforzamento delle connessioni presinaptiche persiste diversi minuti

35

A livello di alcune sinapsi il potenziamento post-tetanico può essere seguito da un processo di durata maggiore (ore o giorni)



**Potenziamento a lungo termine**

36

## **Fattori estrinseci (sulla plasticità sinaptica)**

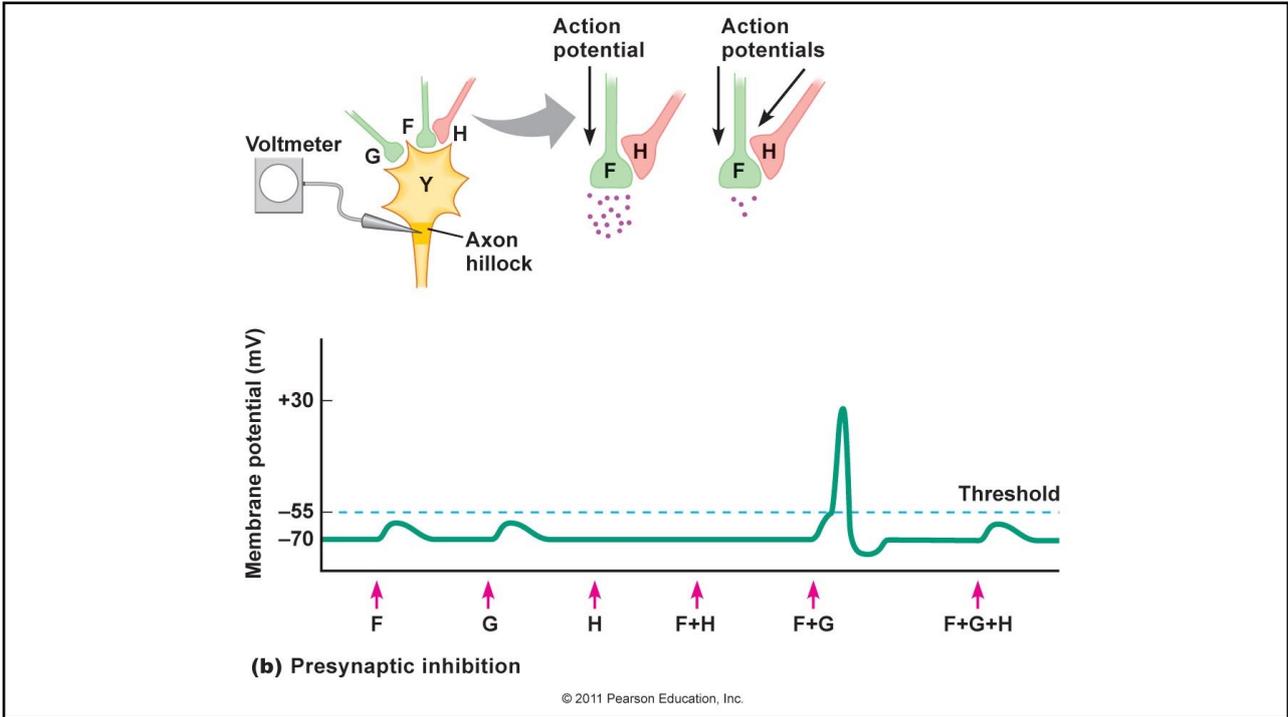
### **Terminazioni asso-assoniche**

- Mentre le sinapsi asso-somatiche influenzano tutte le porzioni del neurone (cioè modificano la probabilità che il neurone scarichi un PA), quelle asso-assoniche controllano selettivamente singole terminazioni neuronali.
- controllano l'ingresso di  $Ca^{++}$  nelle terminazioni presinaptiche del neurone postsinaptico

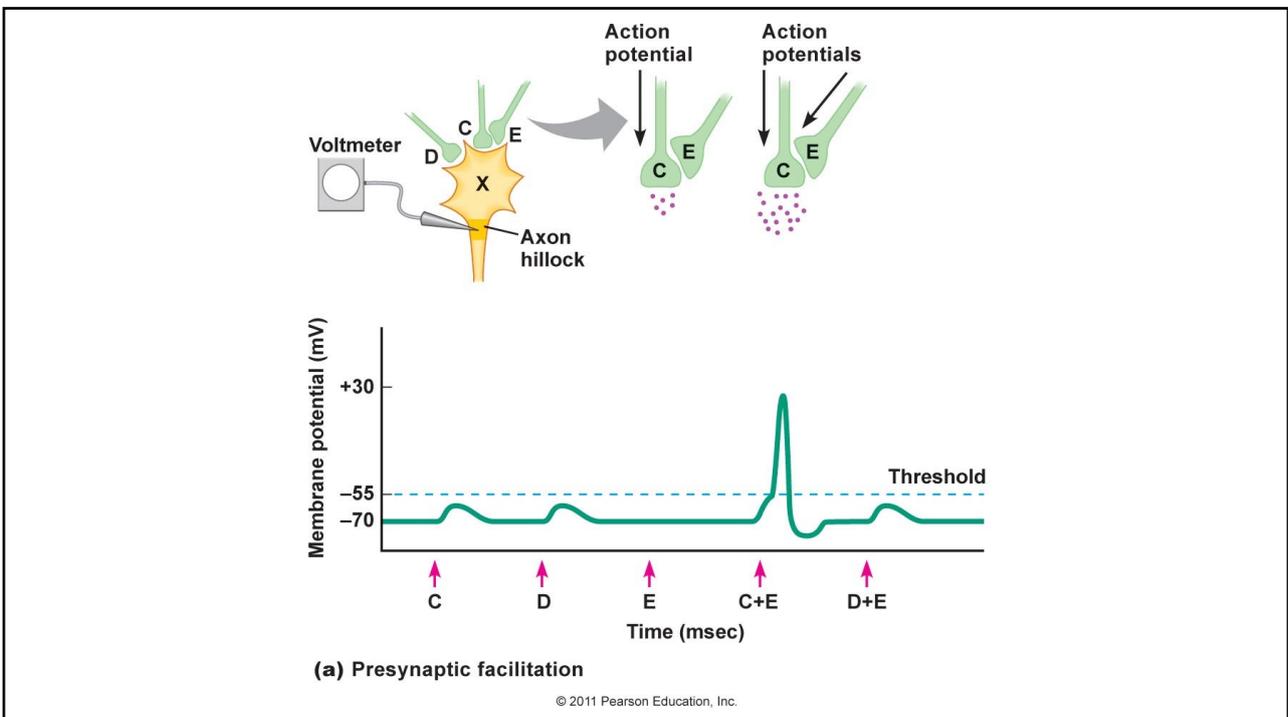


- possono diminuire la liberazione di Nt
  - **INIBIZIONE PRESINAPTICA**
- possono aumentare la liberazione di Nt
  - **FACILITAZIONE PRESINAPTICA**

37



38



40

## Facilitazione presinaptica

In alcuni neuroni:

- **serotonina:**
  - chiude i canali del  $K^+$  → prolunga la durata del PA
  - l'ingresso del  $Ca^{++}$  dura più a lungo
  - aumenta la liberazione di Nt indipendentemente dal Ca