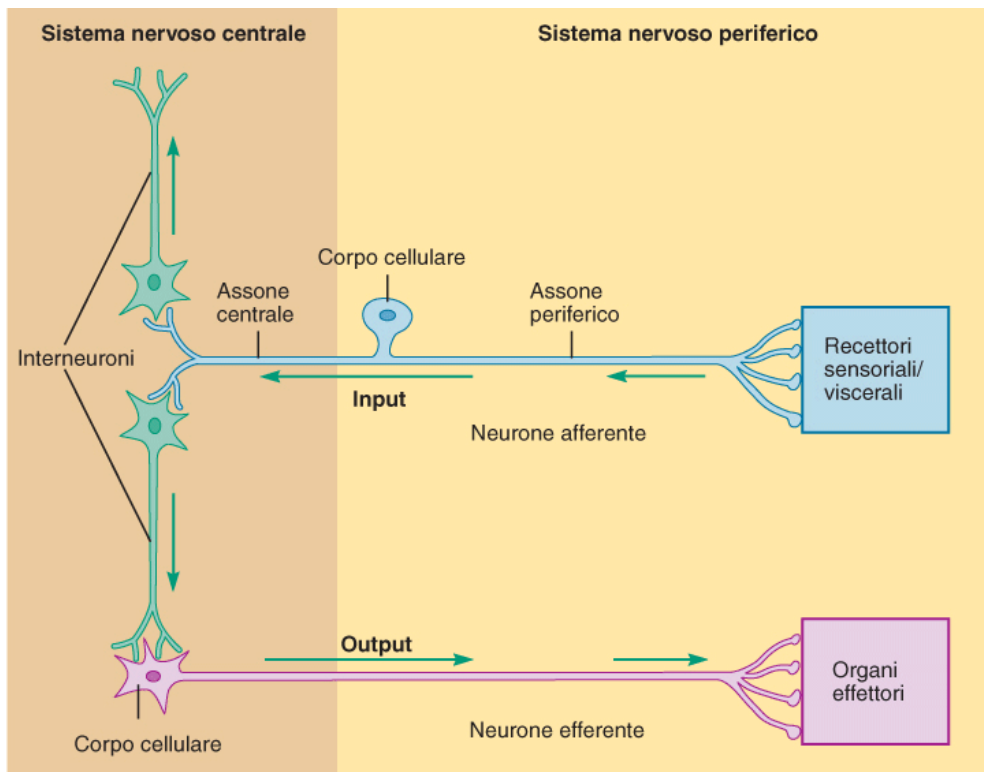
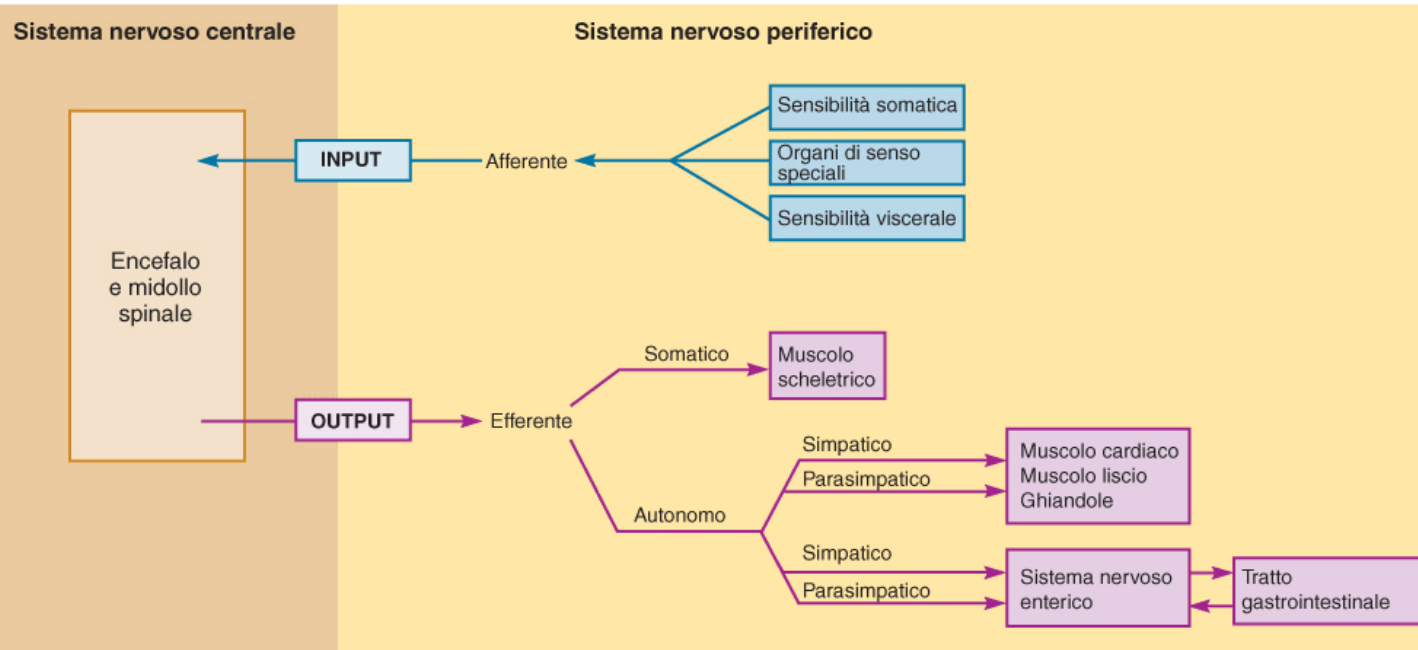


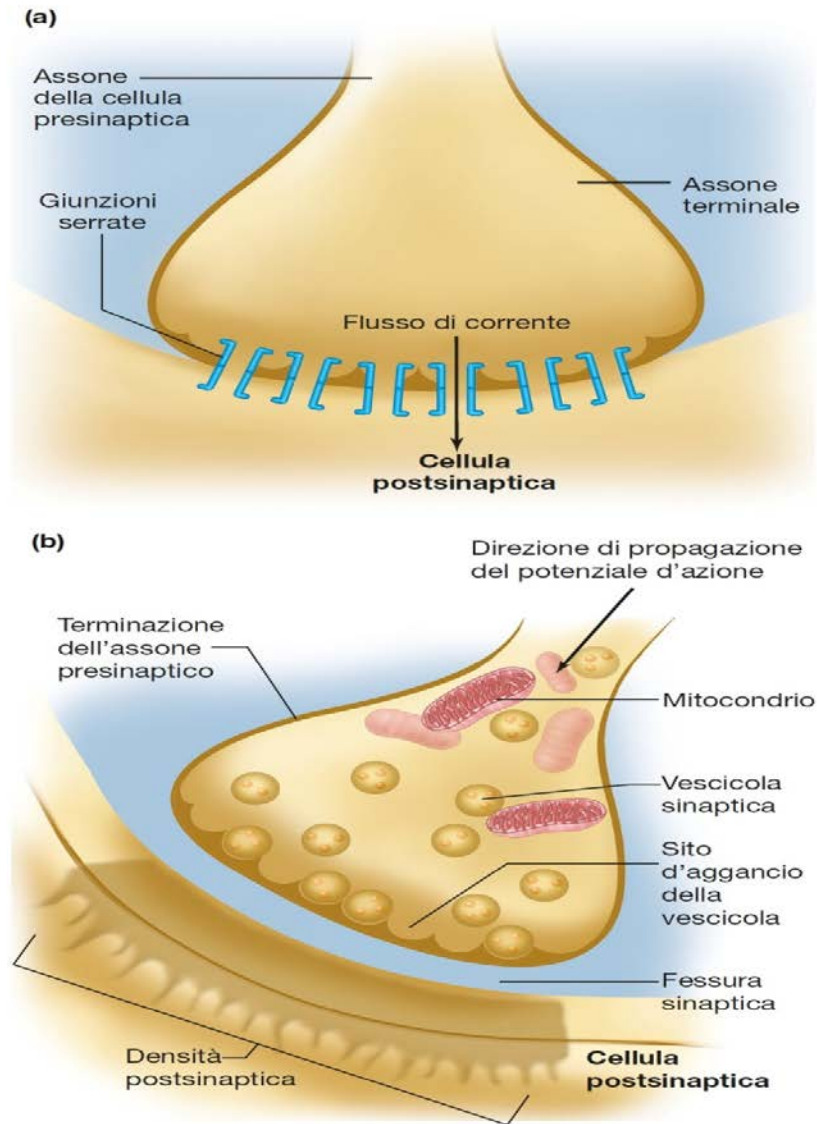
2.1 LA SINAPSI

- La sinapsi elettrica
- La sinapsi chimica
- La trasmissione del segnale nella sinapsi chimica
- Ruolo del Ca^{2+} e dei canali del Ca^{2+} presinaptici
- Meccanismi molecolari del rilascio di neurotrasmettitore
- Il ciclo delle vescicole sinaptiche: esocitosi ed endocitosi
- Le patologie della neurosecrezione
- Recettori ionotropi e metabotropi
- Attività sinaptica eccitatoria ed inibitoria

SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO

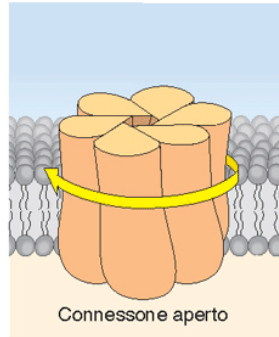
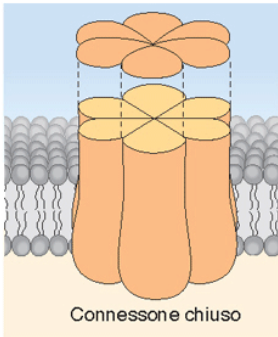
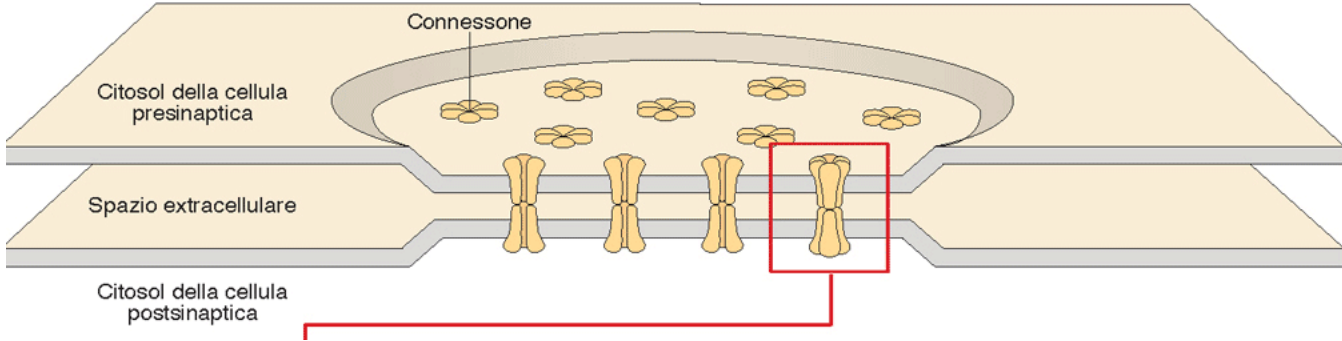


SINAPSI ELETTRICA E SINAPSI CHIMICA



Eric P. Widmaier, Hershel Raff, Kevin T. Strang
Vander – Fisiologia seconda ed. italiana

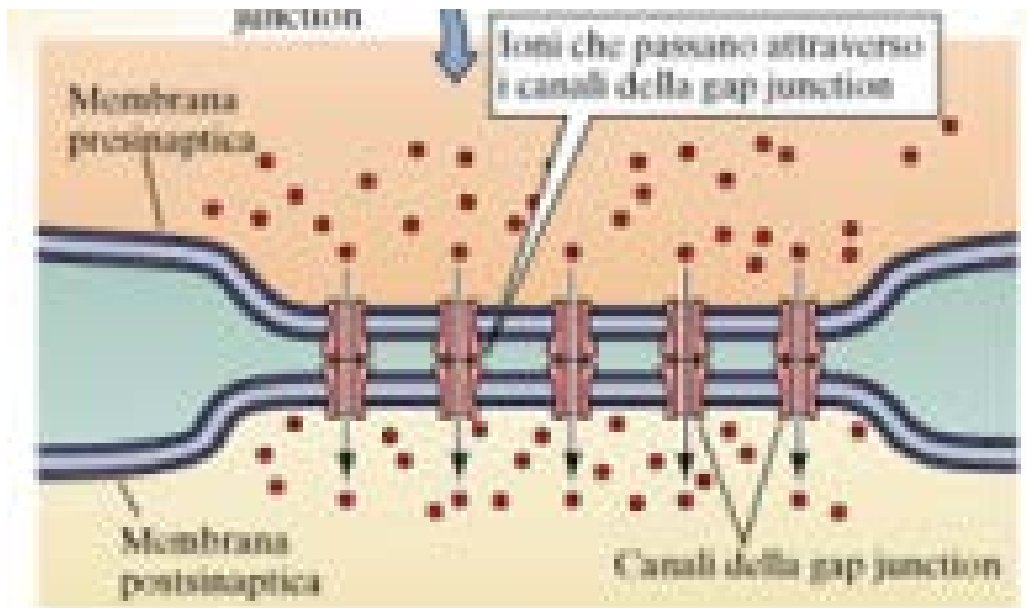
• LA SINAPSI ELETTRICA (GAP JUNCTION)



Formata da 2 **connessioni**, connette il citoplasma di due cellule contigue

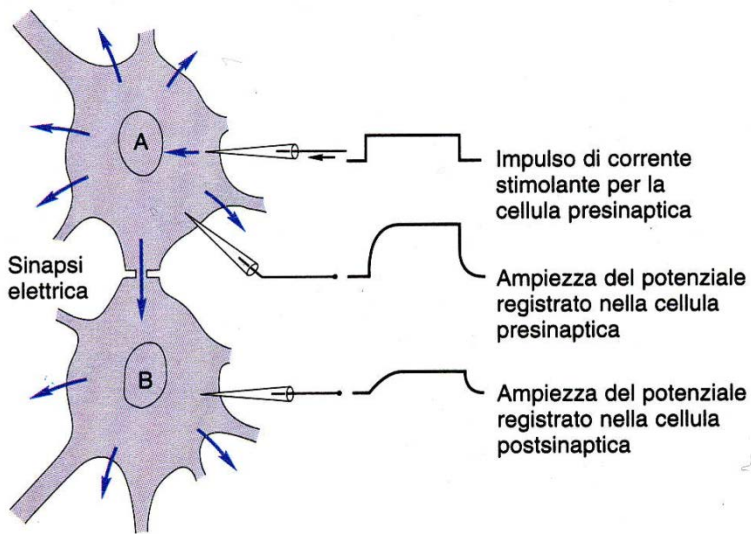
ogni emicanale è costituito da 6 **subunità proteiche (connesine)**

- l'apertura del poro (2 nm) è regolata da voltaggio, pH, Ca^{2+}
- la trasmissione elettrica avviene anche quando il segnale presinaptico è sotto soglia
- le sinapsi elettriche trasmettono con la stessa efficienza i segnali in entrambe le direzioni
- diffusa nel SNC, nel muscolo liscio e cardiaco



- separazione di ~ 3.5 nm tra le due membrane
- trasmissione bidirezionale
- trasmissione rapida (0.1 ms)
- sincronizzazione di gruppi di cellule (tessuto muscolare liscio, cardiaco, nervoso)

La trasmissione attraverso sinapsi elettriche

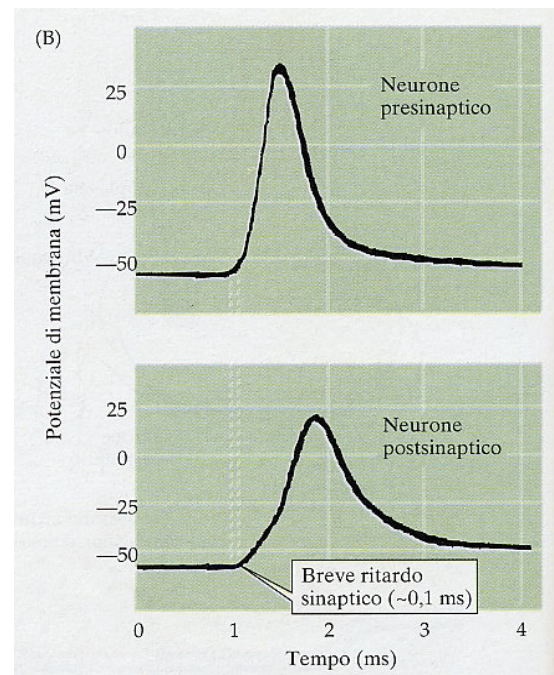


Due elettrodi nella cellula presinaptica:

- uno per iniettare I
- uno per registrare V_m

La depolarizzazione passiva si registra senza ritardo ma con ampiezza ridotta nella cellula postsinaptica

- la trasmissione elettrica avviene anche quando il segnale presinaptico è sotto soglia
- la variazione di potenziale nella cellula postsinaptica è proporzionale all'ampiezza e alla forma della variazione di potenziale della cellula presinaptica
- le sinapsi elettriche trasmettono con la stessa efficienza i segnali (PA) in entrambe le direzioni

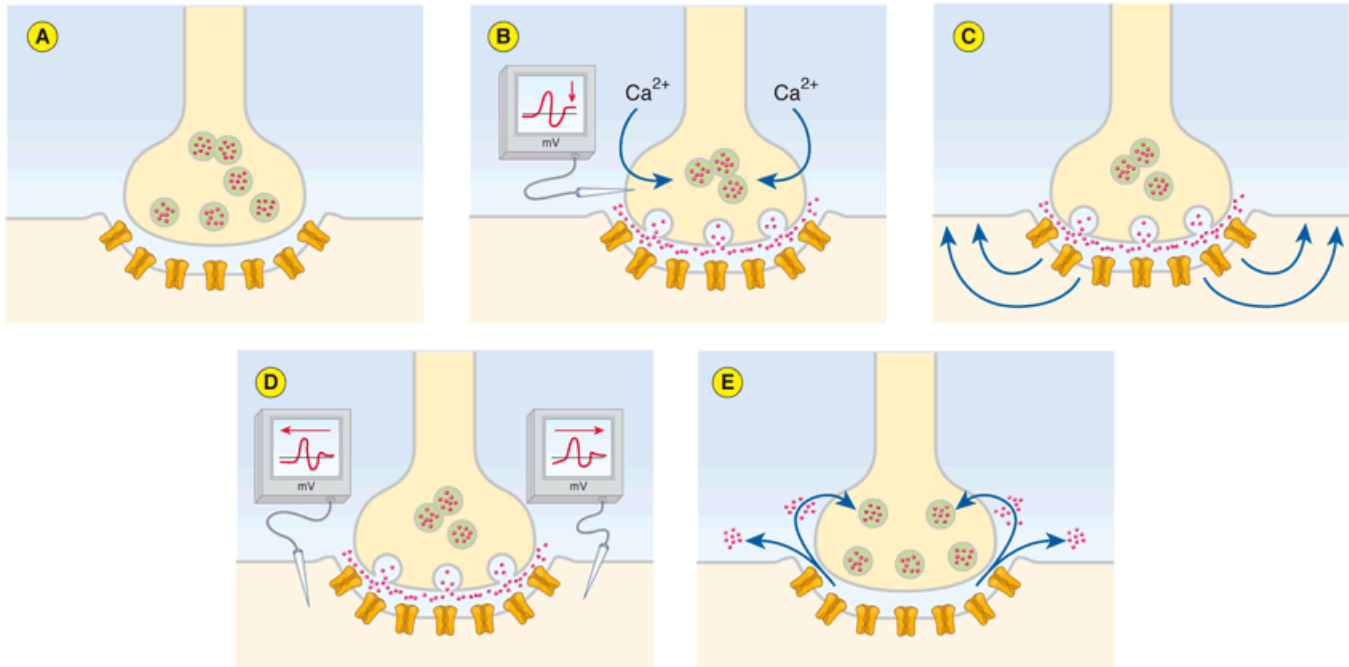


RUOLO FUNZIONALE

- sincronizzazione rapida dei segnali nervosi in cellule accoppiate elettricamente
- è diffusa nel SNC e nelle fibre muscolari lisce e cardiache

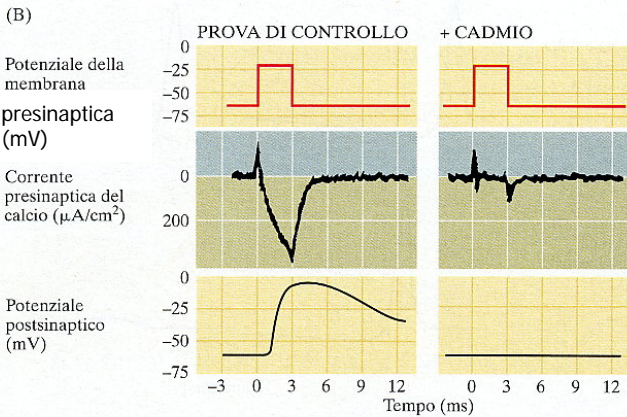
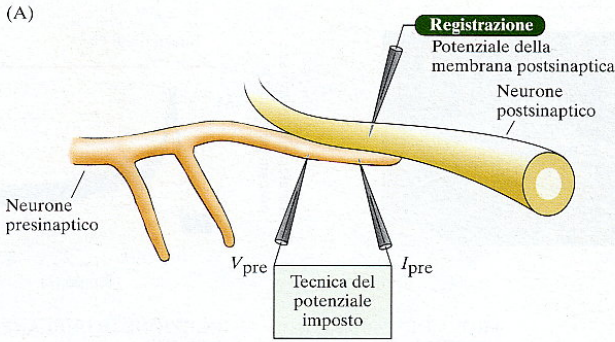
LA SINAPSI CHIMICA

- è la sinapsi più diffusa: SNC, SNP, motoneurone - muscolo scheletrico
- la trasmissione è mediata da sostanze chimiche
- introduce un certo ritardo
- è unidirezionale



- spazio intersinaptico 20-40 nm
- la terminazione presinaptica contiene vescicole con neurotrasmettitori
- potenziale d'azione presinaptico
- processo Ca^{2+} -dipendente
- ritardo sinaptico maggiore: 0.3-1.5 ms
- trasmissione unidirezionale

Ruolo del Ca^{2+} e dei canali del Ca^{2+} presinaptici

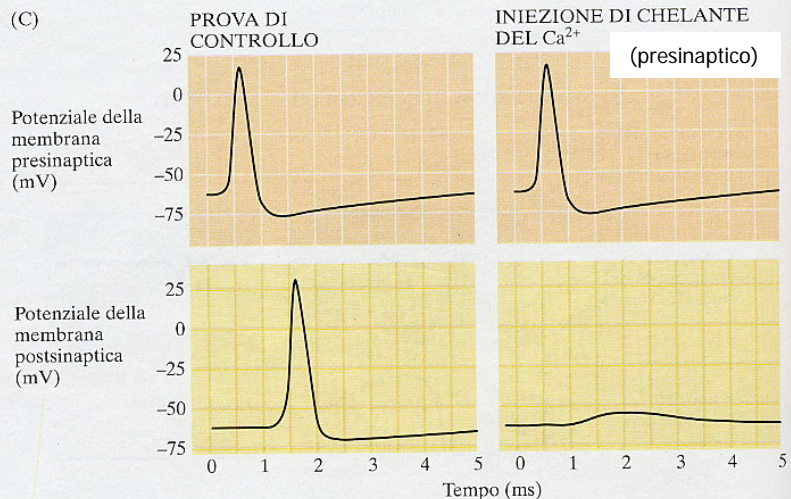


- il Ca^{2+} entra nel terminale presinaptico attraverso i canali del Ca^{2+} V-dipendenti (*N* e *P/Q*; *Cav2.1* e *Cav2.2*)

La trasmissione sinaptica è bloccata :

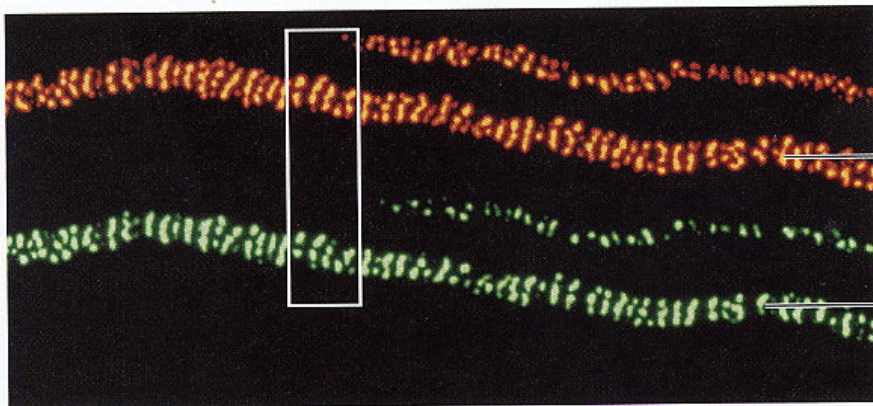
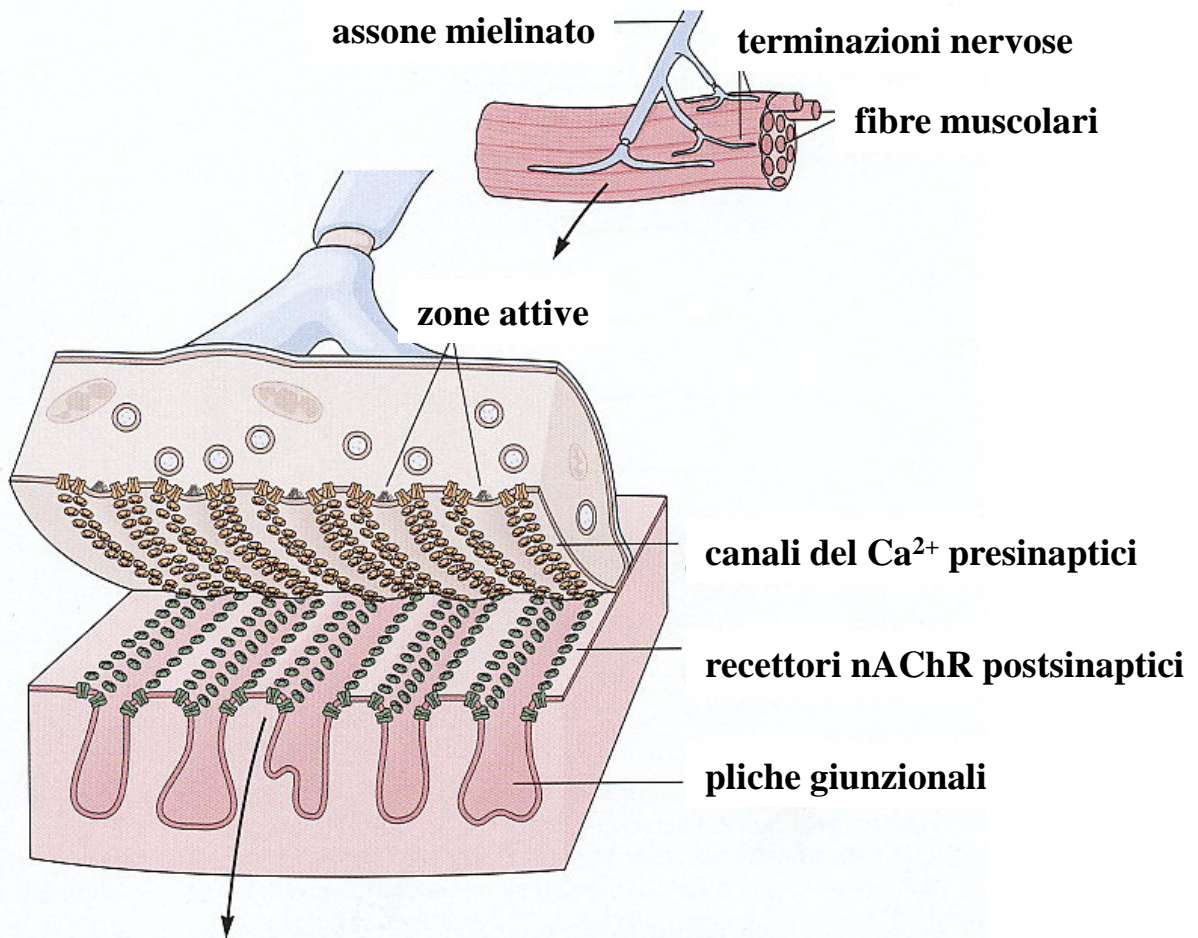
- sostituendo il Ca^{2+} con Mg^{2+}
- utilizzando *chelanti* del Ca^{2+}
- bloccanti dei canali del Ca^{2+} (*Cd^{2+}* e *neurotossine*)

- il Ca^{2+} presinaptico è misurato con tecniche di microscopia a fluorescenza utilizzando *sonde fluorescenti* (fura-2) sensibili al Ca^{2+}
- chelanti del Ca^{2+} presinaptico (*EGTA*, *BAPTA*) bloccano la risposta postsinaptica



Co-localizzazione dei canali del Ca^{2+} presinaptici e dei nAChR postsinaptici

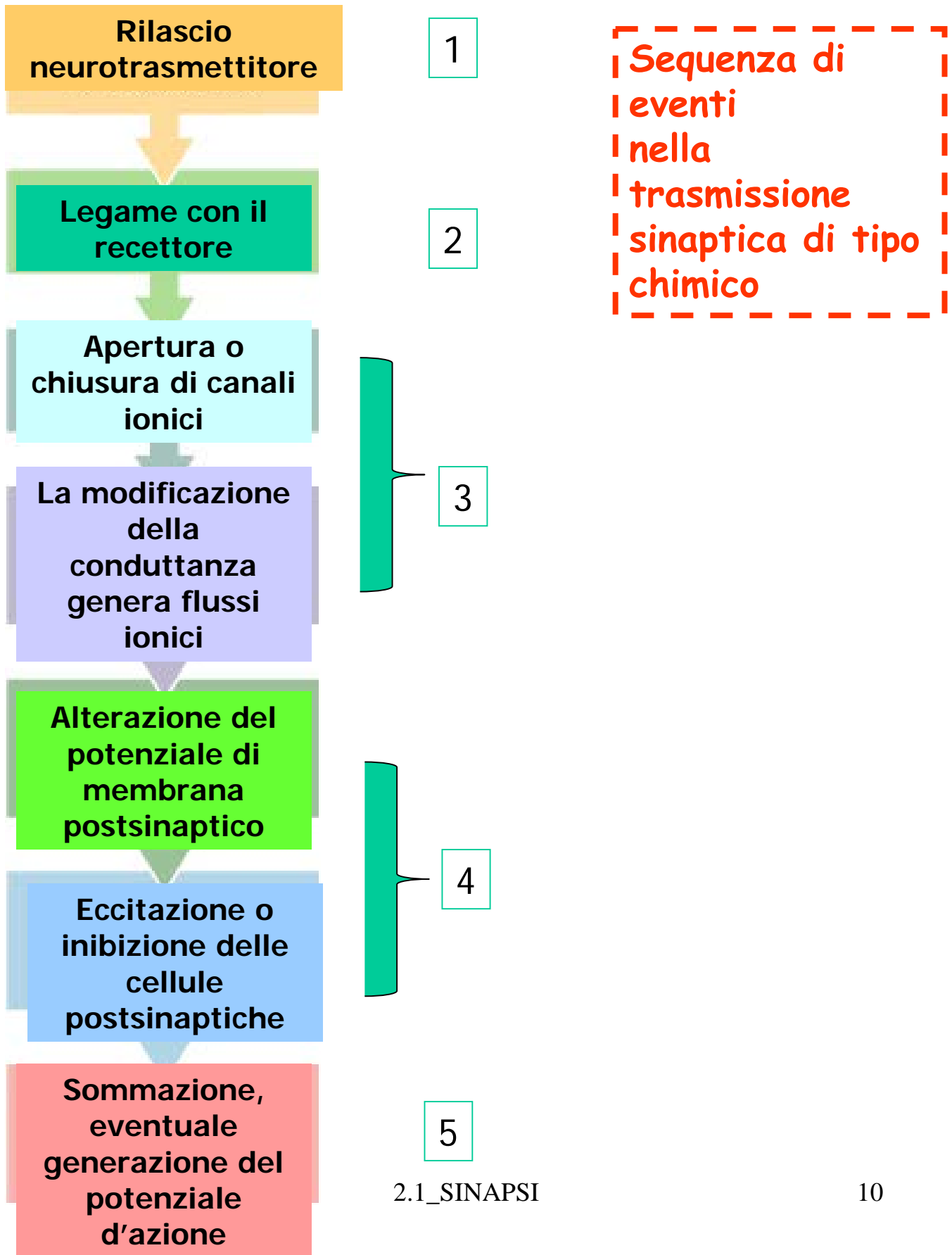
- i canali del Ca^{2+} V-dipendenti sono localizzati nelle zone attive presinaptiche, allineati ai gruppi di recettori nAChR localizzati sulla membrana postsinaptica



canali del Ca^{2+} presinaptici

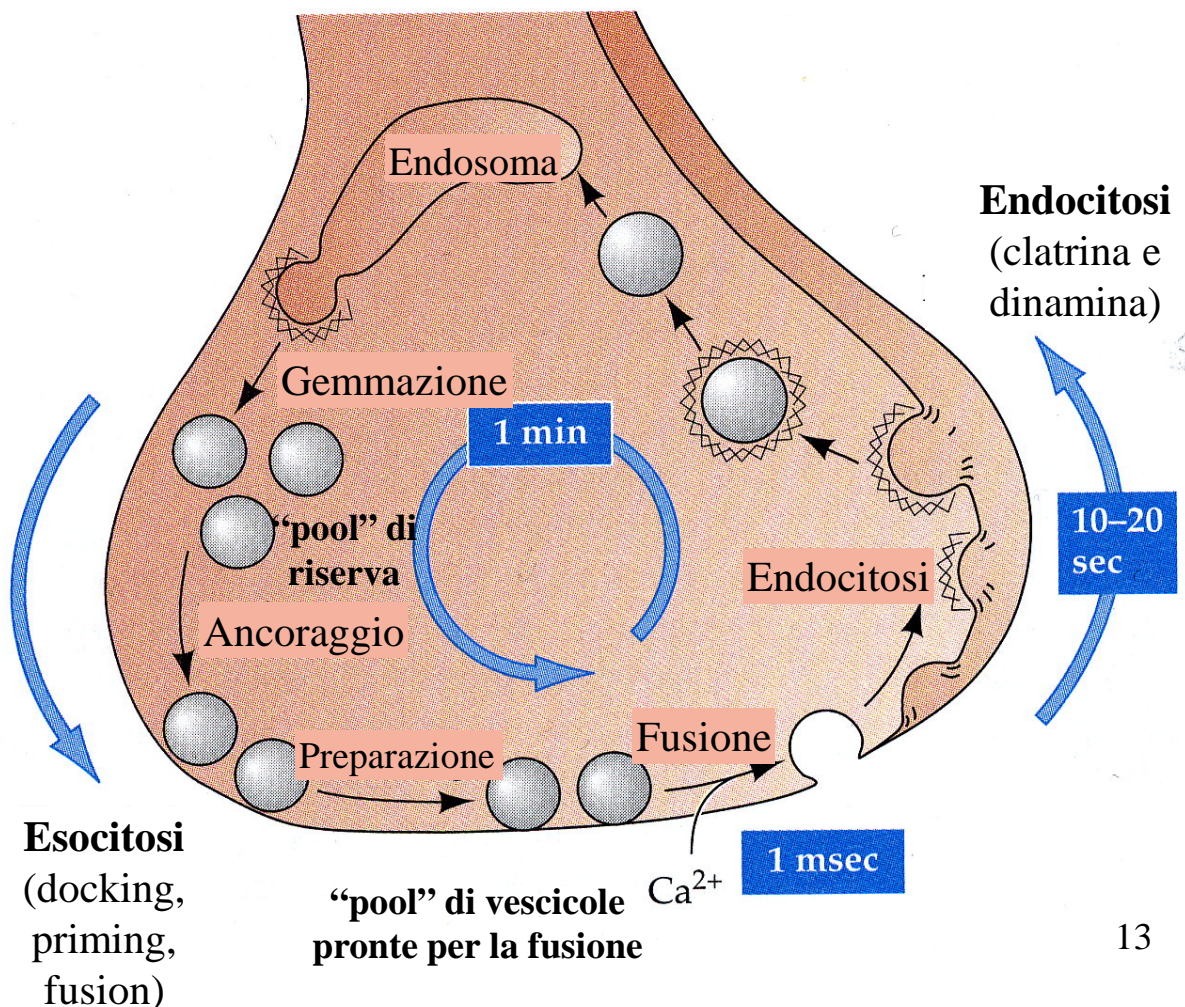
recettori nAChR postsinaptici

• La trasmissione del segnale nella sinapsi chimica



• Il ciclo delle vescicole sinaptiche: esocitosi ed endocitosi

- l'**esocitosi** è Ca^{2+} -dipendente e avviene in tre diverse fasi: *ancoraggio*, *preparazione*, *fusione*
- la membrana delle vescicole fuse viene recuperata per **endocitosi** (*clatrina* e *dinamina-dipendente*), passa attraverso vari compartimenti endocellulari ed è riutilizzata per un nuovo ciclo esocitotico
- le vescicole “riciclate” (vuote) vengono riempite da molecole di neurotrasmettitore (**pool di riserva**), si ancorano alla membrana presinaptica e rimangono a disposizione per partecipare ad una successiva esocitosi (**pool di vescicole pronte per la fusione**)



La dinamica della fusione vescicolare

- i **canali del Ca^{2+}** sono colocalizzati ai siti di attacco della vescicola
- la vescicola si ancora
- si forma il complesso **SNARE**
- il Ca^{2+} che entra attraverso i canali del Ca^{2+} si lega alla **sinaptotagmina** (proteina della m. vescicolare e **sensore del Ca^{2+}**)
- la **sinaptotagmina** legata al Ca^{2+} interagisce con **SNARE** e catalizza la formazione del **poro di fusione**
- inizia l'esocitosi

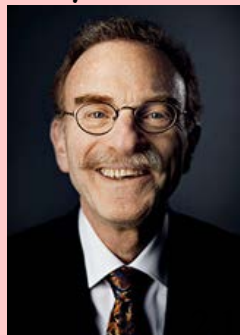
James Rothman



Thomas Südhof



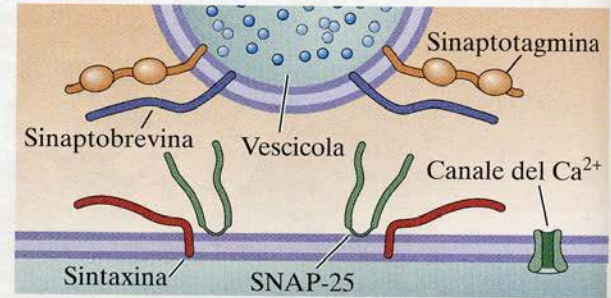
Randy Schekman



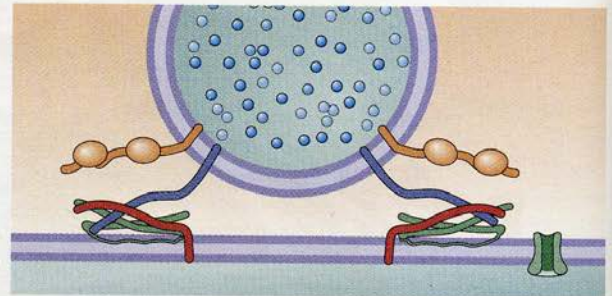
Nobel Prize for
Physiology or
Medicine 2013

_SINAPSI

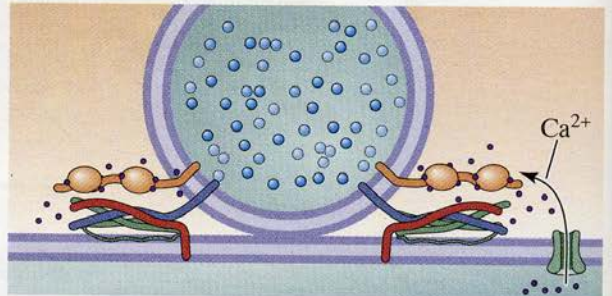
(1) La vescicola si ancora



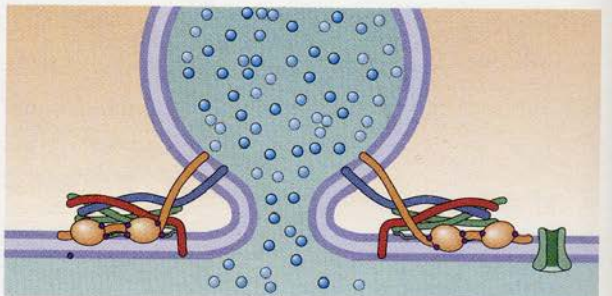
(2) Si formano i complessi SNARE per unire le membrane



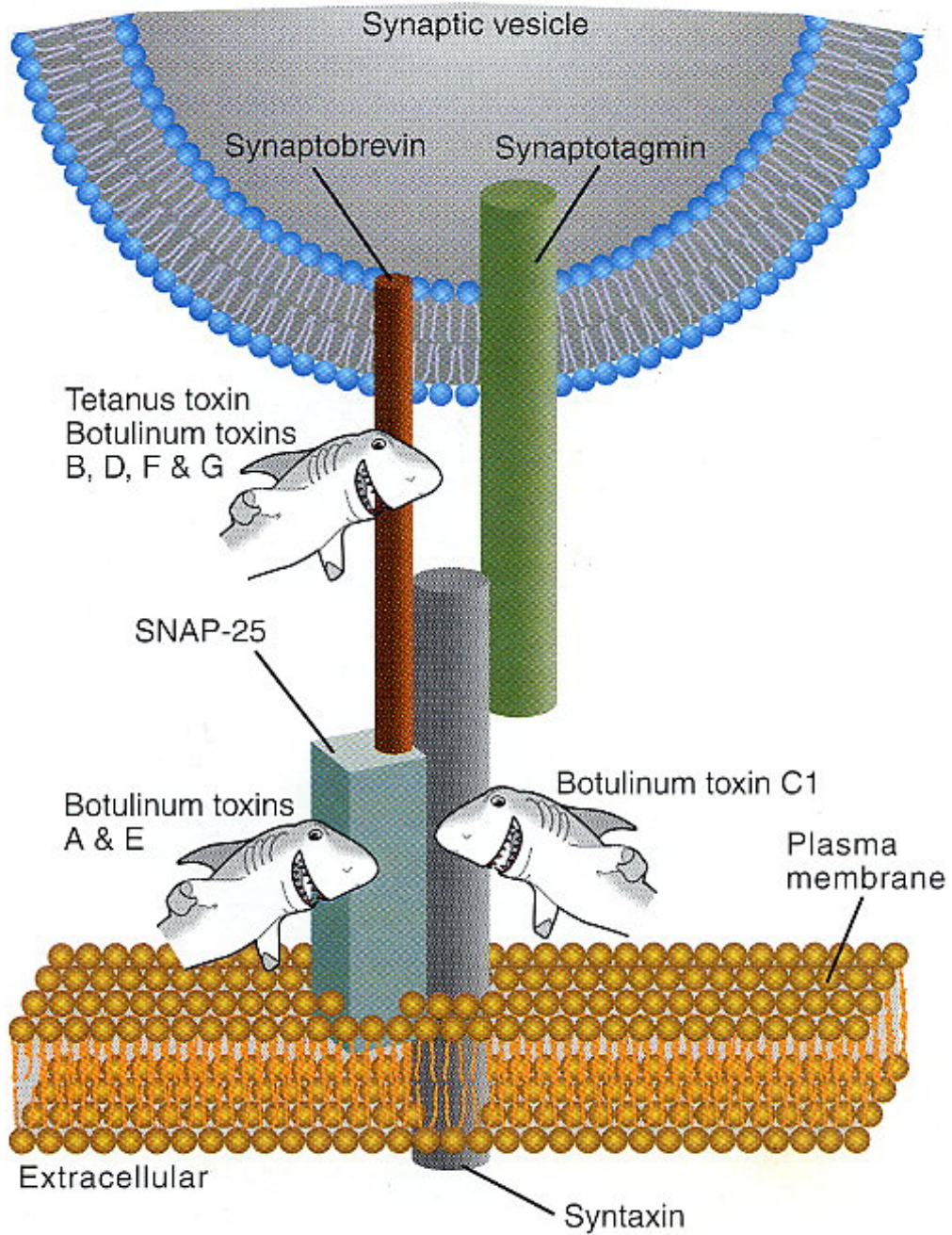
(3) Il Ca^{2+} che entra si lega alla sinaptotagmina



(4) La sinaptotagmina che ha legato il Ca^{2+} catalizza la fusione della membrana



• LE PATOLOGIE DELLA NEUROSECREZIONE



Tetano



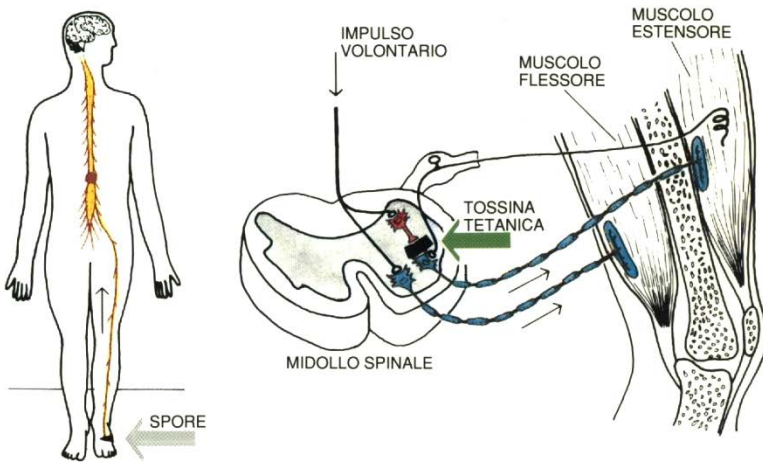
paralisi spastica
(*tossina tetanica, TeNT*)
(*clostridium tetani*)



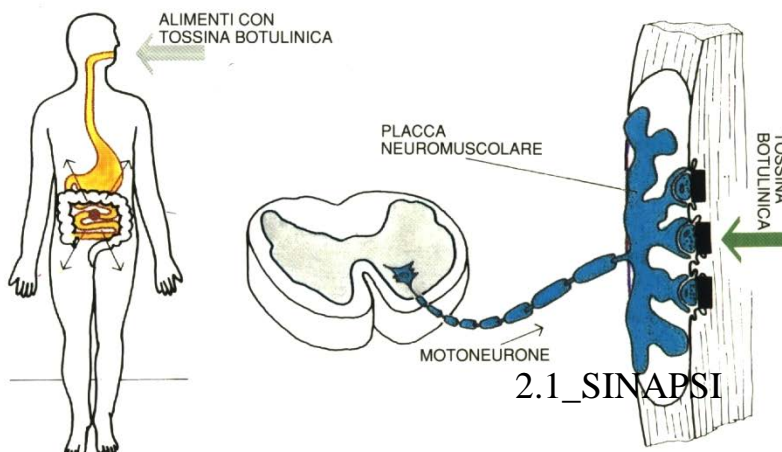
Botulismo

paralisi flaccida
(*tossina botulinica, BoNT*)
(*clostridium botulinum*)

L'infezione procede per vie diverse



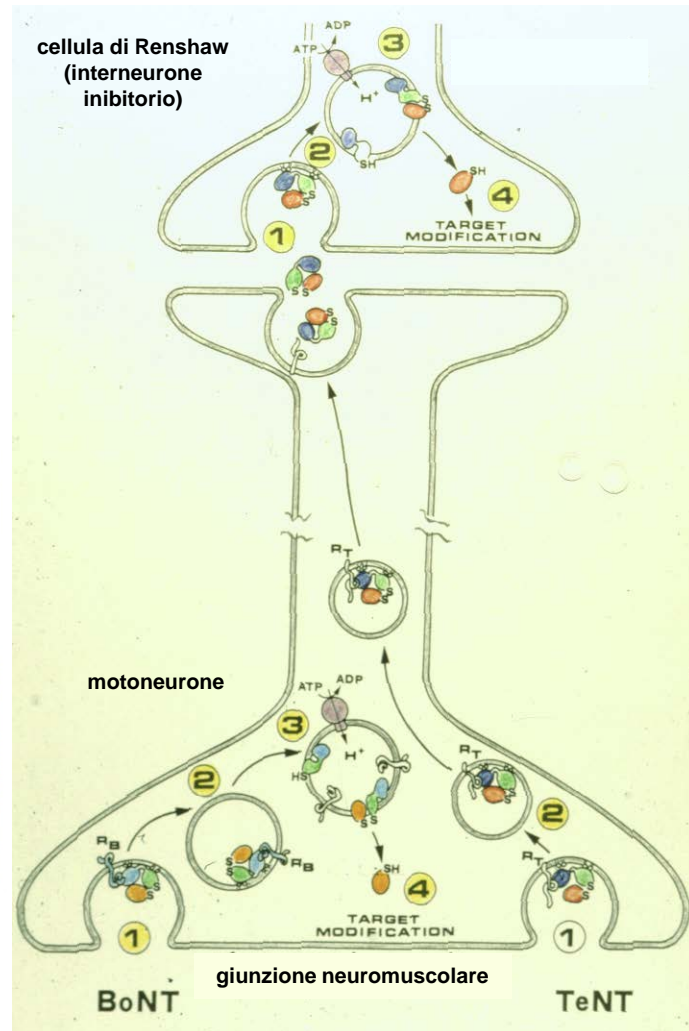
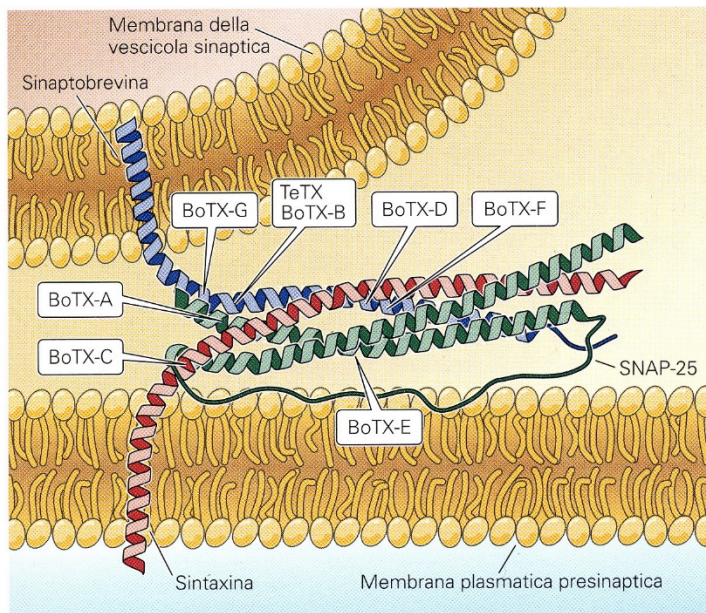
Il tetano
... attraverso ferite



Il botulismo
... per via alimentare

Meccanismo d'azione delle tossine tetaniche e botuliniche

- **BoNT** e **TeNT** sono **proteasi** che scindono il complesso SNARE
- le **TeNT** e **BoNT** presenti nel sangue vengono internalizzate per endocitosi nel terminale presinaptico del motoneurone
- **TeNT** migra fino agli interneuroni inibitori del midollo spinale e blocca la trasmissione delle loro sinapsi (**paralisi spastica**)
- le **BoNT** bloccano il rilascio di ACh dalla g. neuromuscolare (**paralisi flaccida**)



- le **BoNT** sono utilizzate come agenti terapeutici per la cura della:
 - a) **distonia cervicale** 2.1_SINAPSI
 - b) **blefarospasmo**
 - c) **emispasmo facciale**

Blefarospasmo

- anormale funzionamento dei **gangli della base** (strutture nervose situate alla base del cervello, che controllano la coordinazione dei movimenti). Aumentata attività sinaptica dei m. scheletrici delle palpebre (*spasmi*)
- dosi minime di **BoNT** vengono iniettate (con un ago sottilissimo) nello spessore delle palpebre (superiori e inferiori)
- i benefici del trattamento compaiono da 1 a 14 giorni dopo l'iniezione e permangono per circa 2-4 mesi



Emispasmo facciale



- causato dall'irritazione del nervo facciale e, talvolta, da una paralisi periferica dello stesso nervo
- le contrazioni muscolari sono più rapide e fugaci di quelle osservate nel blefarospasmo e l'affezione è localizzata ad un solo lato del viso

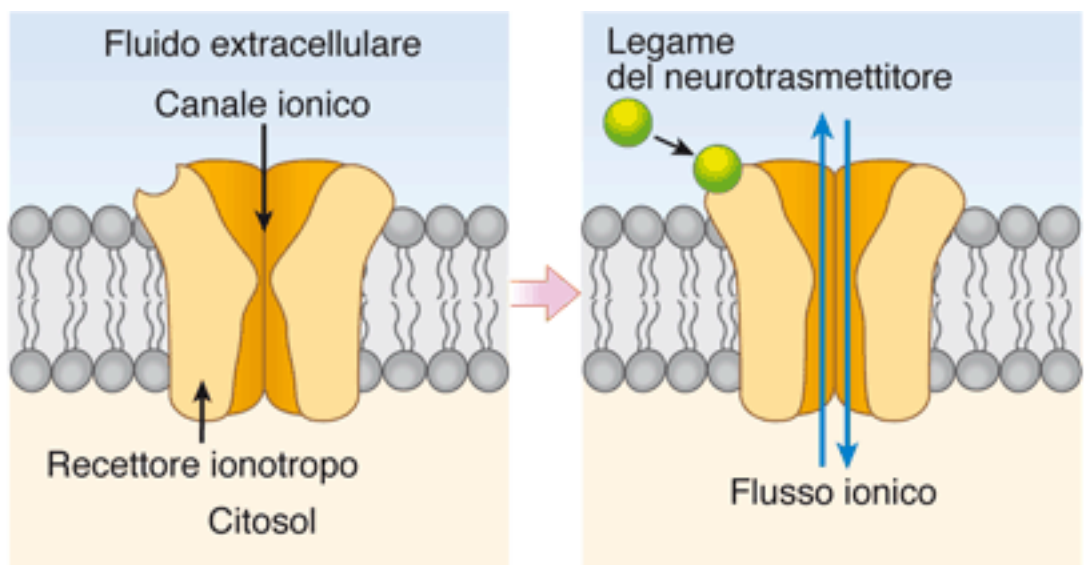
• Recettori ionotropi e metabotropi

- I neurotrasmettitori liberati per esocitosi dalla cellula presinaptica si legano ai recettori presenti sulla cellula postsinaptica, causando l'apertura (o chiusura) di canali ionici
- I recettori hanno il ruolo di:
 - riconoscere il neurotrasmettitore
 - attivare i rispettivi effettori
- Si dividono in due classi principali: ionotropi e metabotropi

RECETTORI IONOTROPI

- il recettore è anche un canale ionico
- es. nAChR, $GABA_A$, glicina, NMDA, AMPA, kainato
- Ha una azione rapida (ms)

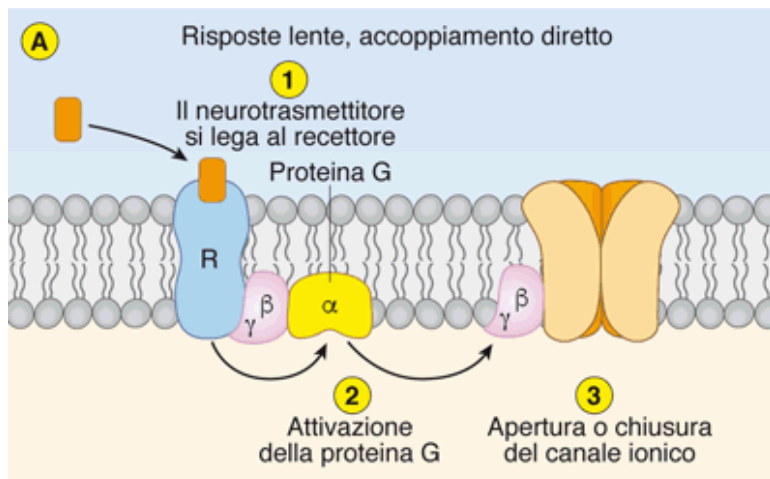
3



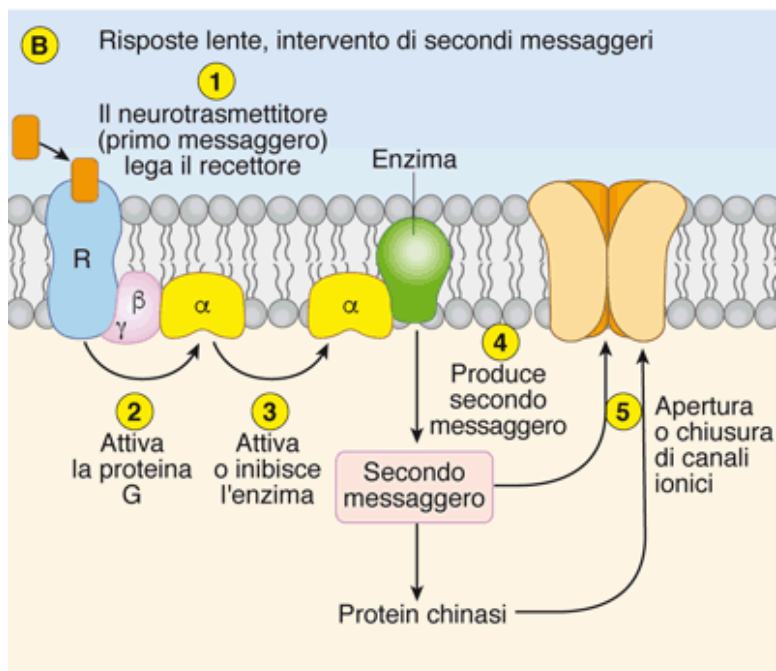
RECETTORI METABOTROPI

- Il recettore non è un canale, attiva una proteina *G* che a sua volta attiva altri effettori (canali e/o messaggeri)
- es. mAChR, GABA_B, α , β -adrenergici, glutammato, neuropeptidi, dopamina (D1-D5).
- Azione lenta (100 ms-s)

3

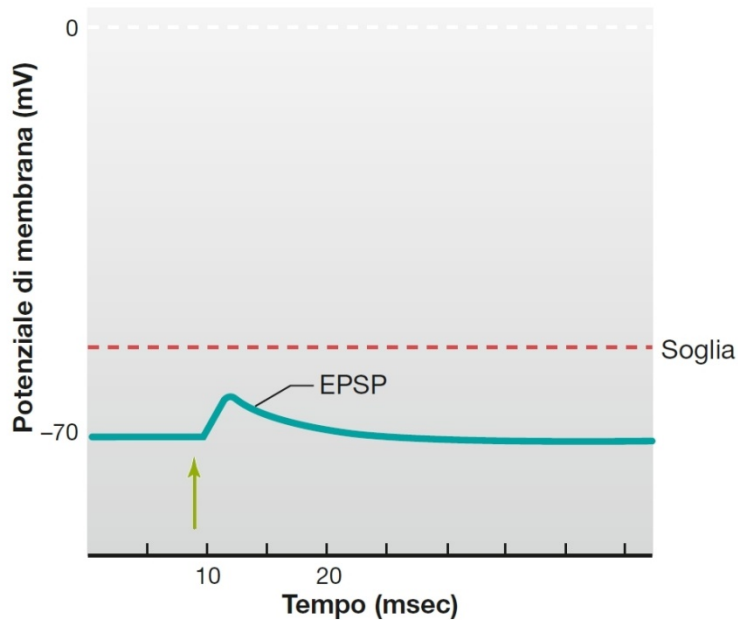


La proteina *G*, attivata dal recettore, apre (o chiude) canali ionici.



La proteina *G*, attivata dal recettore, attiva (o inibisce) enzimi che producono secondi messaggeri che, a loro volta attivano o chiudono canali ionici.

• ATTIVITÀ SINAPTICA ECCITATORIA



è causata ad esempio dall'apertura di canali ionici selettivi per:

Na^+

$\text{Na}^+ + \text{K}^+$

$\text{Na}^+ + \text{Ca}^{2+}$

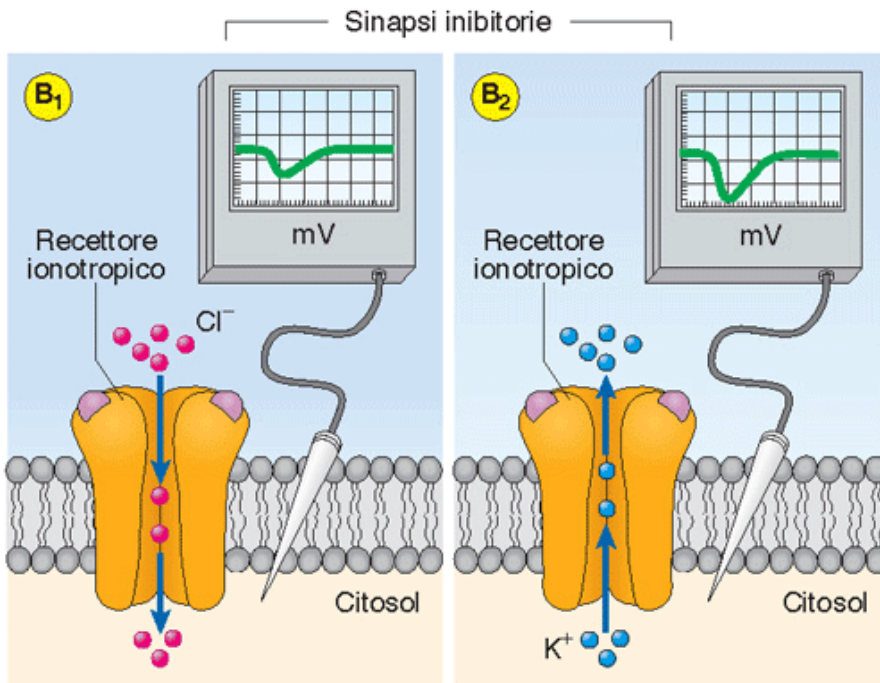
Queste correnti hanno potenziali di inversione più positivi del potenziale di riposo della cellula ($V_m = -65 \text{ mV}$)

$$E_{\text{Na}} = +63 \text{ mV}$$

$$E_{\text{Na+K}} = -20 \text{ mV}$$

$$E_{\text{Na+Ca}} = +65 \text{ mV}$$

• ATTIVITÀ SINAPTICA INIBITORIA



È causata ad esempio dall'apertura di canali selettivi per:

K⁺

Cl⁻



Queste correnti hanno potenziali di inversione più negativi del potenziale di riposo della cellula ($V_m = -65$ mV)

$$E_K = -80 \text{ mV}$$

$$E_{Cl} = -70 \text{ mV}$$