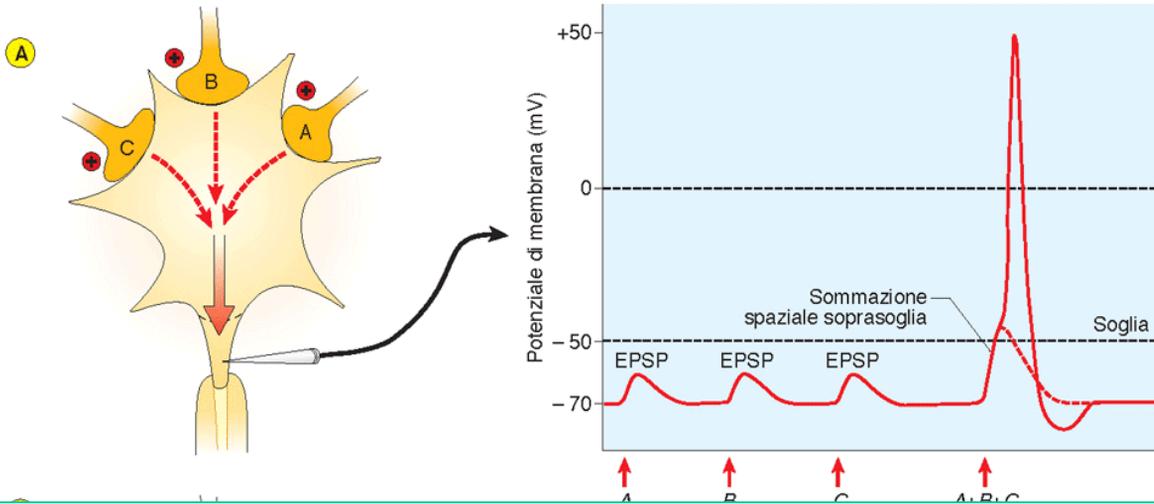


2.4 PLASTICITA' SINAPTICA

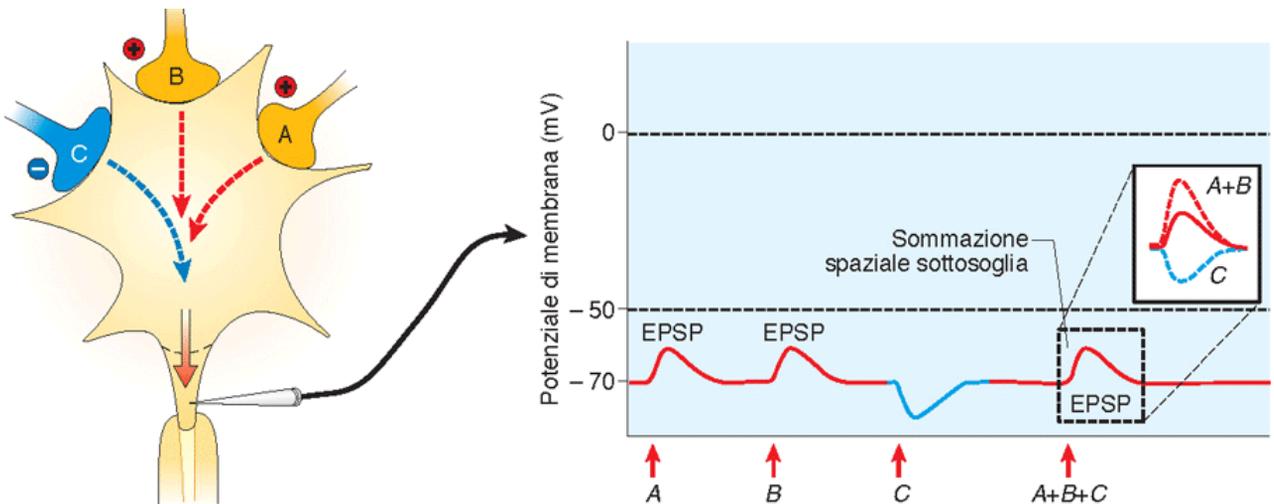
- **Sommazione spaziale**
- **Sommazione temporale**
- **Inibizione pre- e post-sinaptica**
- **Long term potentiation (LTP)**
- **Alterazioni attività sinaptica**

- Sommazione spaziale dei potenziali postsinaptici**

3 neuroni eccitatori sono attivi simultaneamente e generano rispettivi EPSP (potenziali graduati sottosoglia)

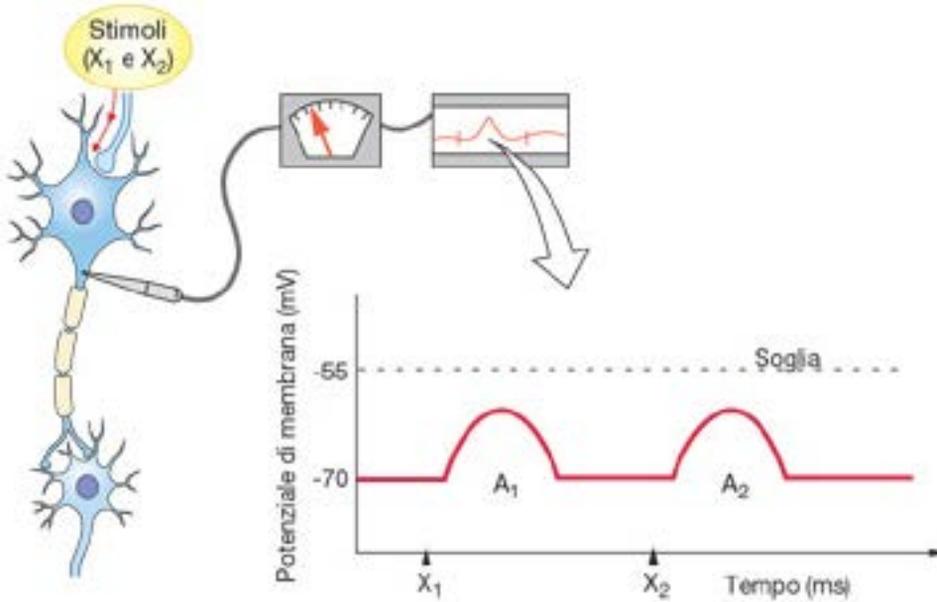


Gli EPSP arrivano simultaneamente al monticolo assonico e si sommano, creando un potenziale graduato soprasoglia, da cui scaturisce un PA

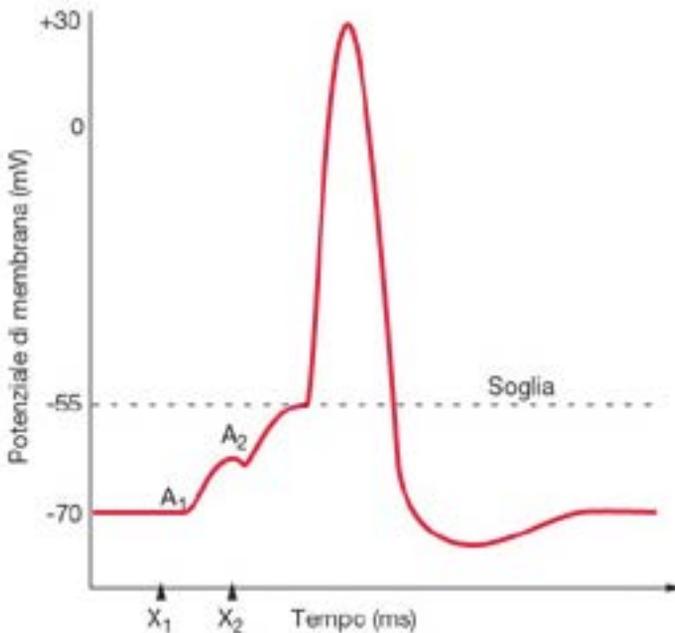


Un neurone inibitorio e due eccitatori si attivano simultaneamente. La sommazione dei rispettivi PSP è sottosoglia, non si genera il potenziale d'azione

Sommazione temporale dei potenziali postsinaptici

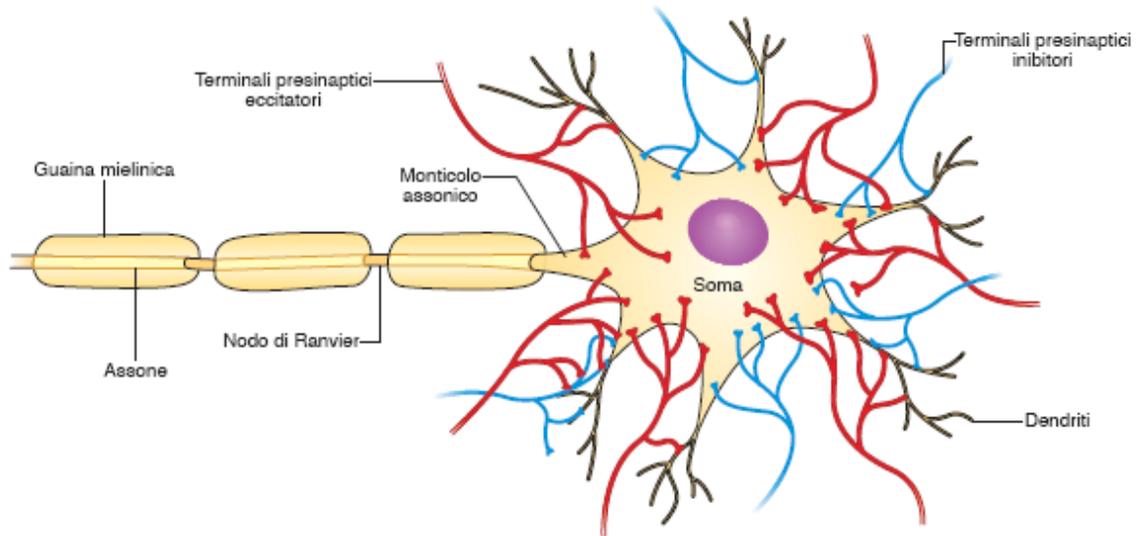


EPSP distanziati nel tempo = nessuna sommazione

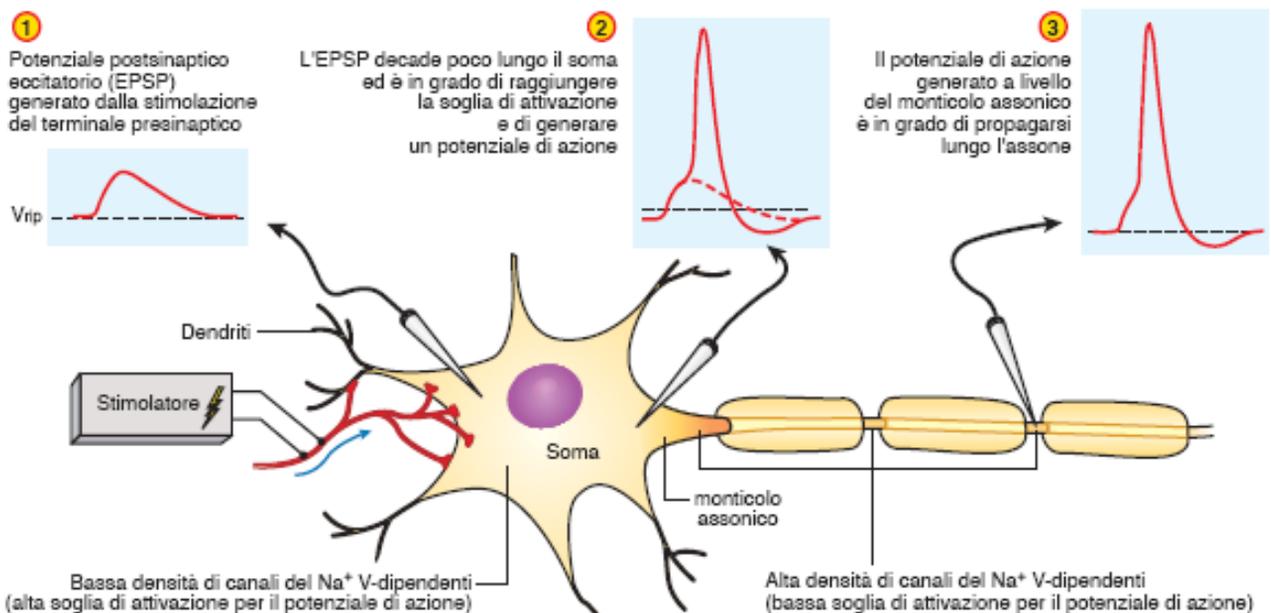


Sommazione temporale:
EPSP ravvicinati nel
tempo

Integrazione sinaptica



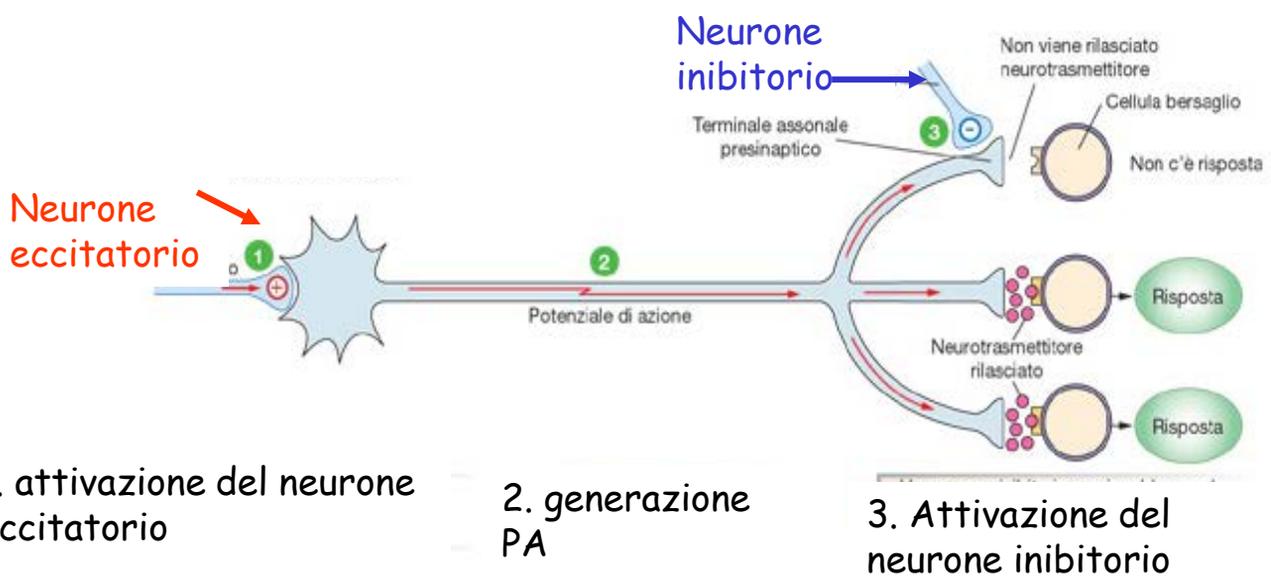
- sul soma e dendriti (distali e prossimali) dei neuroni centrali si formano un numero elevato di sinapsi inibitorie ed eccitatorie
- gli EPSP e IPSP si propagano elettrotonicamente lungo il soma



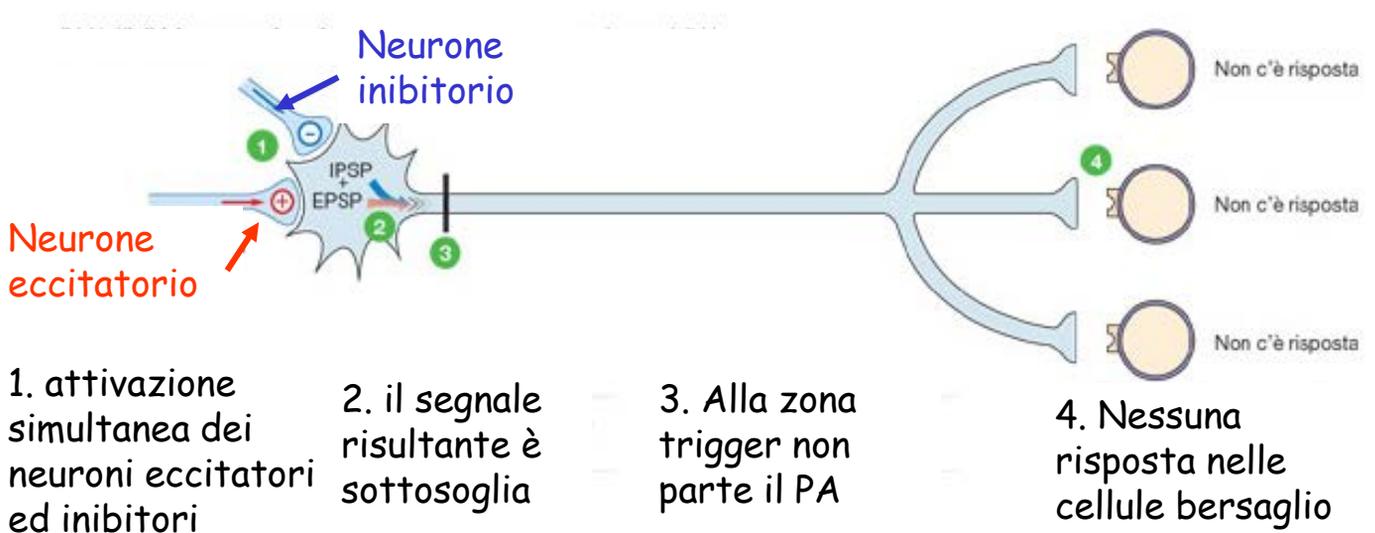
- se a livello del monticolo assonico la **somma algebrica (spaziale e temporale)** degli EPSP e IPSP supera la soglia di attivazione, si genera un PA che si propaga lungo l'assone
- il **monticolo assonico** ha la "soglia" più bassa, perché contiene densità di canali del Na^+ V-dipendenti più alte che nel soma e nei dendriti

• INIBIZIONE PRESINAPTICA

Un neurone fa sinapsi su una collaterale del neurone presinaptico e inibisce selettivamente uno dei bersagli



INIBIZIONE POSTSINAPTICA



I. FATTORI PRESINAPTICI

- A. Disponibilità di neurotrasmettitore
 - 1. Disponibilità di molecole di precursore
 - 2. Quantità (o attività) dell'enzima limitante la velocità nella via sintetica del neurotrasmettitore
- B. Potenziale di membrana della terminazione assonale
- C. Ca^{2+} nella terminazione assonale
- D. Attivazione dei recettori di membrana sulla terminazione presinaptica
 - 1. Sinapsi asso-assonale
 - 2. Autorecettori
 - 3. Altri recettori
- E. Alcuni farmaci e patologie che agiscono attraverso i meccanismi A-D sopra citati

II. FATTORI POSTSINAPTICI

- A. Storia immediatamente precedente dello stato elettrico della membrana postsinaptica (per es. eccitazione o inibizione da sommazione temporale o spaziale)
- B. Effetti di altri neurotrasmettitori o neuro-modulatori agenti sul neurone postsinaptico
- C. Up- o down-regulation e desensibilizzazione dei recettori
- D. Alcuni farmaci e patologie

III. FATTORI GENERALI

- A. Area di contatto sinaptico
- B. Degradazione enzimatica del neurotrasmettitore
- C. Geometria del pattern di diffusione
- D. Ricaptazione del neurotrasmettitore

- Long term potentiation (LTP)

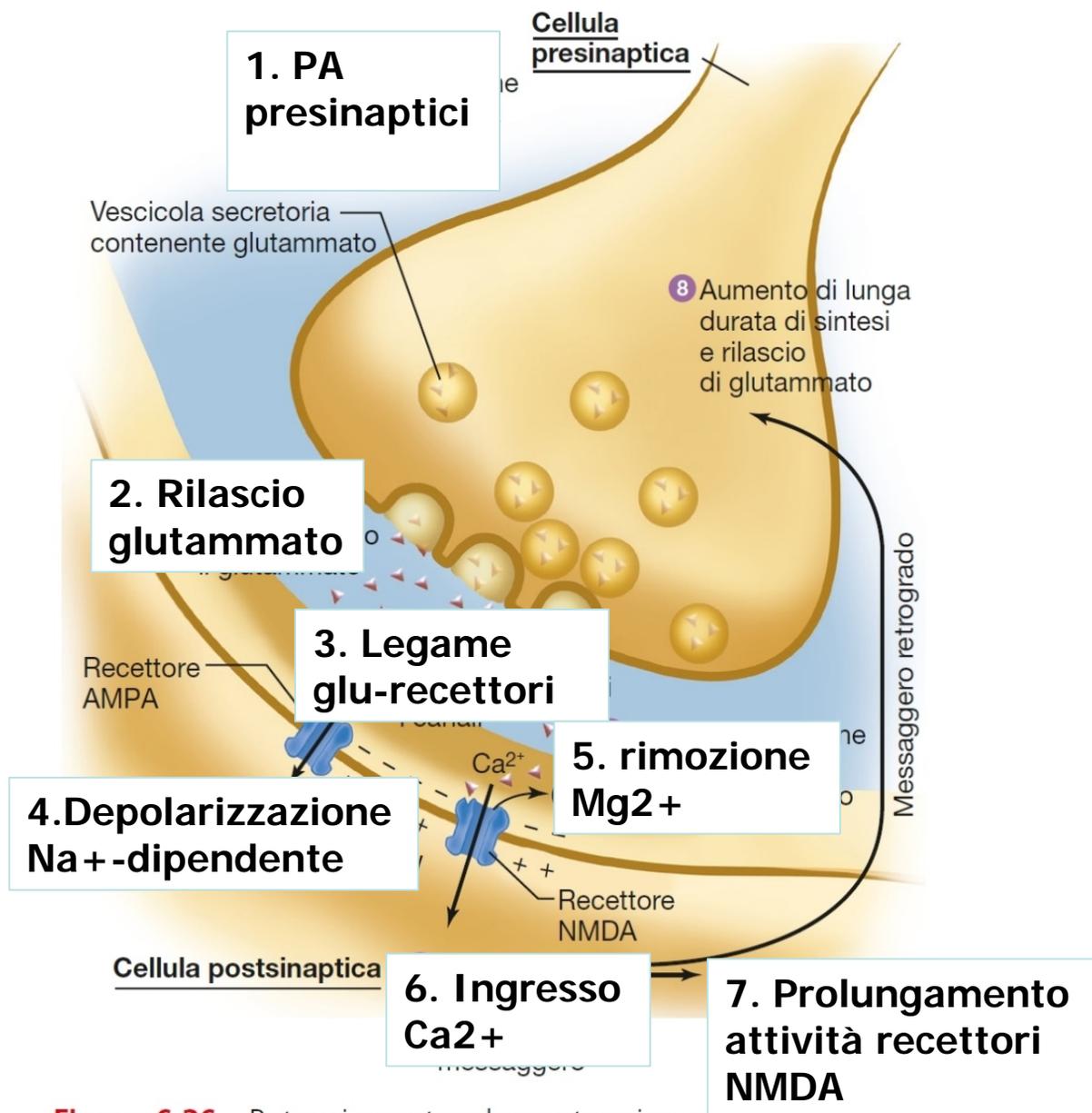
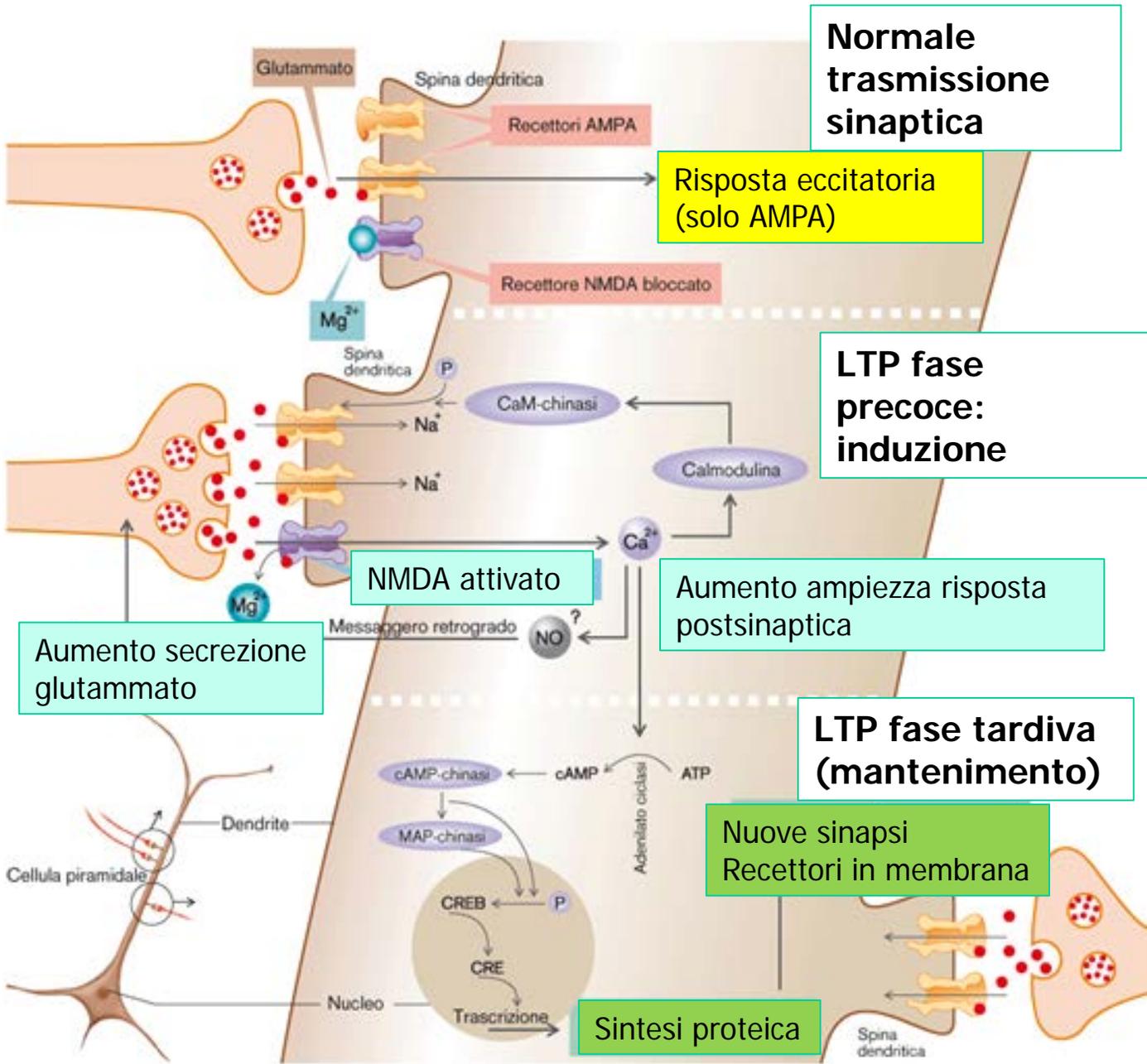


Figura 6.36 Potenziamento a lungo termine a livello di sinapsi glutamatergiche. Episodi d'intensa stimolazione in una sinapsi causano modificazioni strutturali e chimiche che amplificano la forza del signaling sinaptico durante la successiva attivazione. Vedi il testo per la descrizione di ciascun passaggio. Si noti che i recettori AMPA e NMDA sono canali cationici non specifici che permettono anche il flusso di K⁺, ma i flussi netti di Na⁺ e Ca²⁺ indicati sono più importanti per il meccanismo LTP, come descritto nel testo.



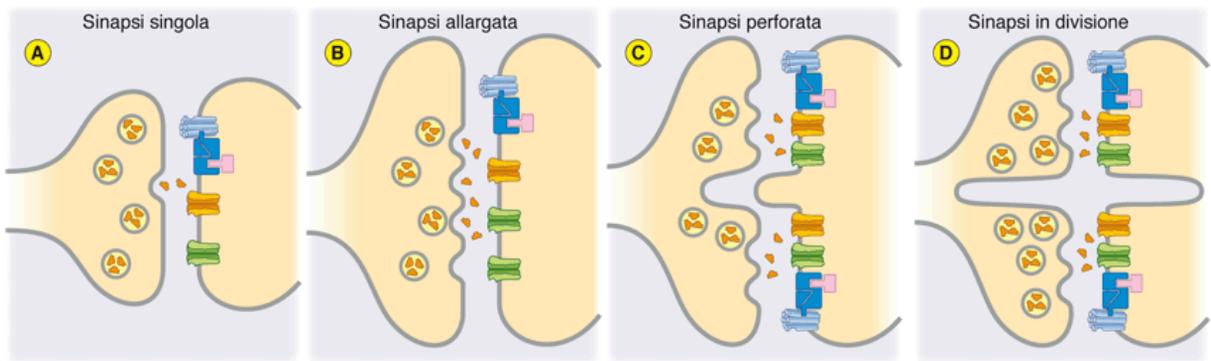


Figura 16.16 Perforazione e sdoppiamento sinaptico nel consolidamento della memoria a lungo termine.



E. Carbone, G. Aicardi, R. Maggi
 Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati
EdiSES

ALTERAZIONI DELL'ATTIVITA' SINAPTICA

Molti farmaci, tossine o patologie esercitano i loro effetti alterando le diverse fasi della trasmissione sinaptica

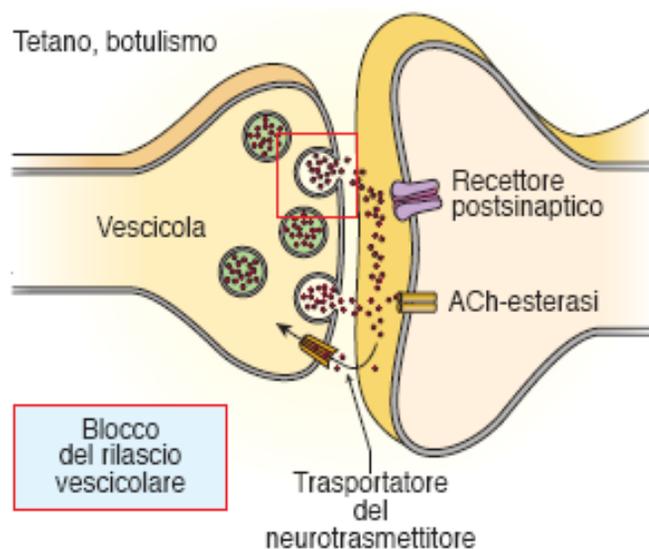
Questi effetti sono esercitati attraverso:

- 1) alterazione del **rilascio** di neurotrasmettitore
- 2) modulazione dell'interazione **neurotrasmettitore-recettore**
- 3) alterazione della **rimozione** del neurotrasmettitore dallo spazio intersinaptico
- 4) **sostituzione** di un neurotrasmettitore mancante

1 - Alterazione del rilascio

Tetano e botulismo

- le tossine tetaniche (*TeNT*) e le tossine botuliniche (*BoNT*) sono proteasi che inibiscono *SNARE*, bloccano la fusione vescicolare, riducono il rilascio di ACh e determinano una riduzione (*botulino*) o un aumento (*tetano*) dello stato di contrazione muscolare scheletrica
- la *TeNT* blocca il rilascio vescicolare di GABA dalle sinapsi inibitorie (cell. di Renshaw) che controllano l'attività dei motoneuroni spinali. I motoneuroni sono permanentemente stimolati e producono le tipiche contrazioni tetaniche dei muscoli scheletrici
- le *BoNT* bloccano il rilascio vescicolare di ACh della giunzione neuromuscolare riducendo la forza di contrazione muscolare

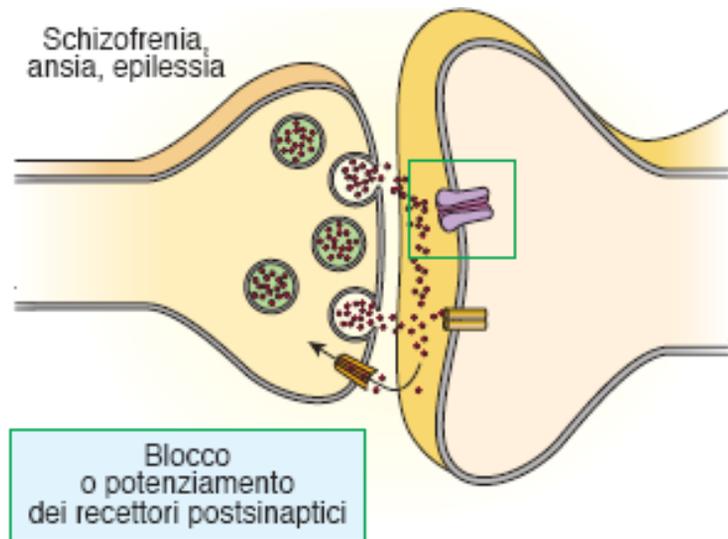


2- Alterazione dell'interazione neurotrasmettitore-recettore

- un tipico approccio è basato sull'uso di *antagonisti recettoriali* (molecole che si legano al recettore prevenendo l'azione del neurotrasmettitore endogeno, senza causare effetti)

Schizofrenia

- nella *schizofrenia* alcune aree neuronali rilasciano quantità eccessive di *dopamina*
- si cura con *farmaci antipsicotici*:
cloropromazina (Thorazine) e aloperidolo (Haldol) che riducono i sintomi bloccando i recettori della dopamina



- un secondo approccio è basato sull'uso di molecole che *favoriscono* il legame del neurotrasmettitore al suo recettore

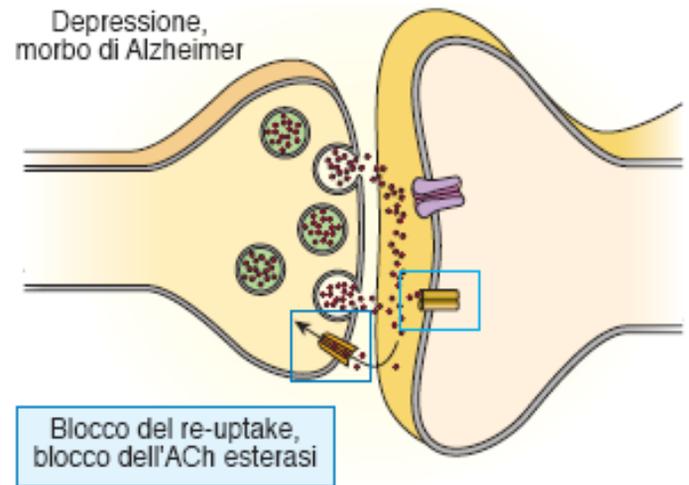
Ansia

- le benzodiazepine (*Diazepam*, Valium) sono *ansiolitici* che agiscono sui recettori GABA_A potenziando l'interazione del GABA con il recettore
- producono un potenziamento dell'azione inibitoria GABAergica

3- Alterata rimozione del neurotrasmettitore dallo spazio intersinaptico

Depressione

- la *depressione* è una malattia neurologica associata ad una deficienza di serotonina e noradrenalina a livello del SNC
- si cura con il Prozac (*fluoxetina*) che inibisce il trasportatore del *re-uptake* (presinaptico) della serotonina rilasciata
- in questo modo la concentrazione di serotonina nello spazio intersinaptico e l'attività delle sinapsi serotoninergiche aumentano



Malattia di Alzheimer

- nell'*Alzheimer* la perdita di memoria e l'insorgere della demenza è associata ad una forte perdita di neuroni *colinergici* e riduzione del numero di recettori *nicotinici* dell'area cognitiva pre-frontale con conseguente riduzione di *ACh* in quell'area
- le terapie più efficaci sono basate sull'uso di farmaci anticolinesterasici (*tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina*) che aumentano i livelli di *ACh* nello spazio intersinaptico riducendo la quantità di neurotrasmettitore idrolizzato dall'*ACh*-esterasi
- studi epidemiologici dimostrano che l'uso continuo di *nicotina* previene o ritarda l'insorgere della malattia

4- Sostituzione di un neurotrasmettitore mancante

Morbo di Parkinson

- il *parkinsonismo* è una malattia neurodegenerativa causata da una progressiva distruzione dei neuroni dopaminergici della *sostanza nigra* che innervano neuroni del *caudato* e del *putamen* con conseguente riduzione o mancanza di dopamina in quelle aree
- la *dopamina* è rilasciata da neuroni dopaminergici che inibiscono i motoneuroni che controllano la contrazione muscolare scheletrica permettendo in tal modo una regolazione continua e precisa del movimento muscolare
- nel morbo di Parkinson la perdita di inibizione dopaminergica produce *tremore* a riposo, *rigidità* muscolare e in alcuni casi *demenza*
- si cura farmacologicamente con la *levodopa* (L-dopa), un precursore della dopamina, che è trasportato nell'assone terminale presinaptico dei neuroni dopaminergici ed è usato come substrato per la sintesi di nuova dopamina

