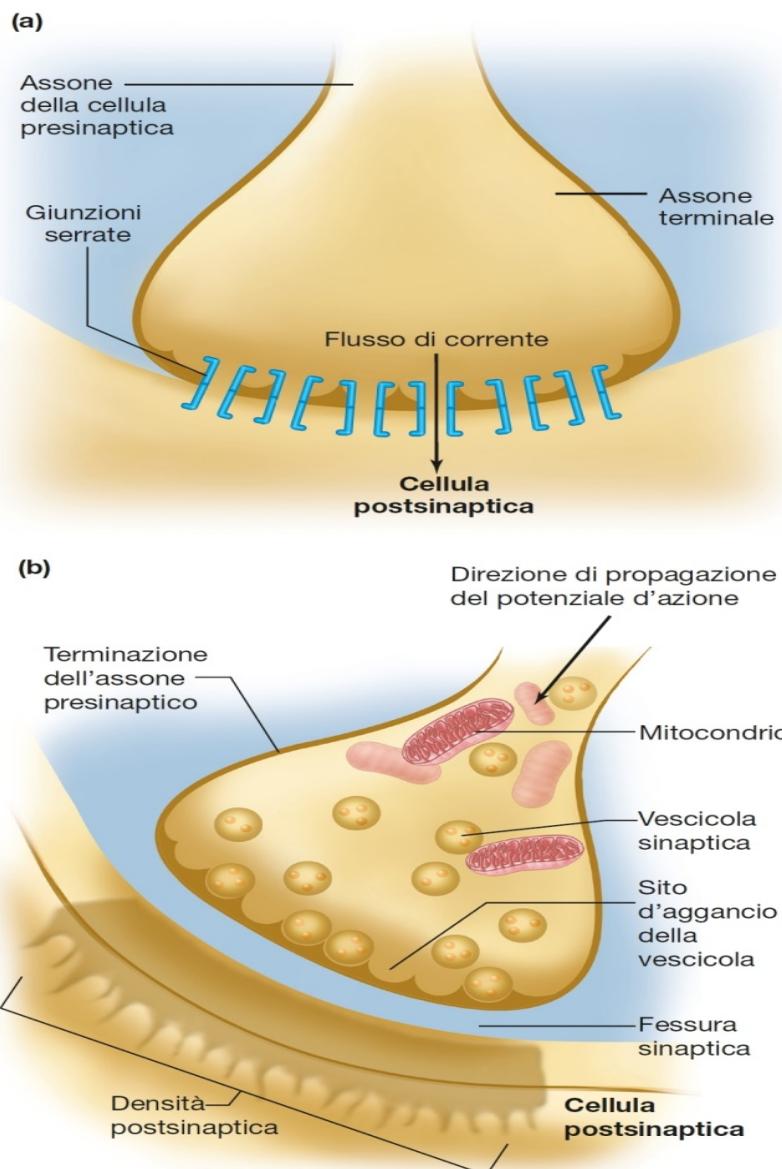
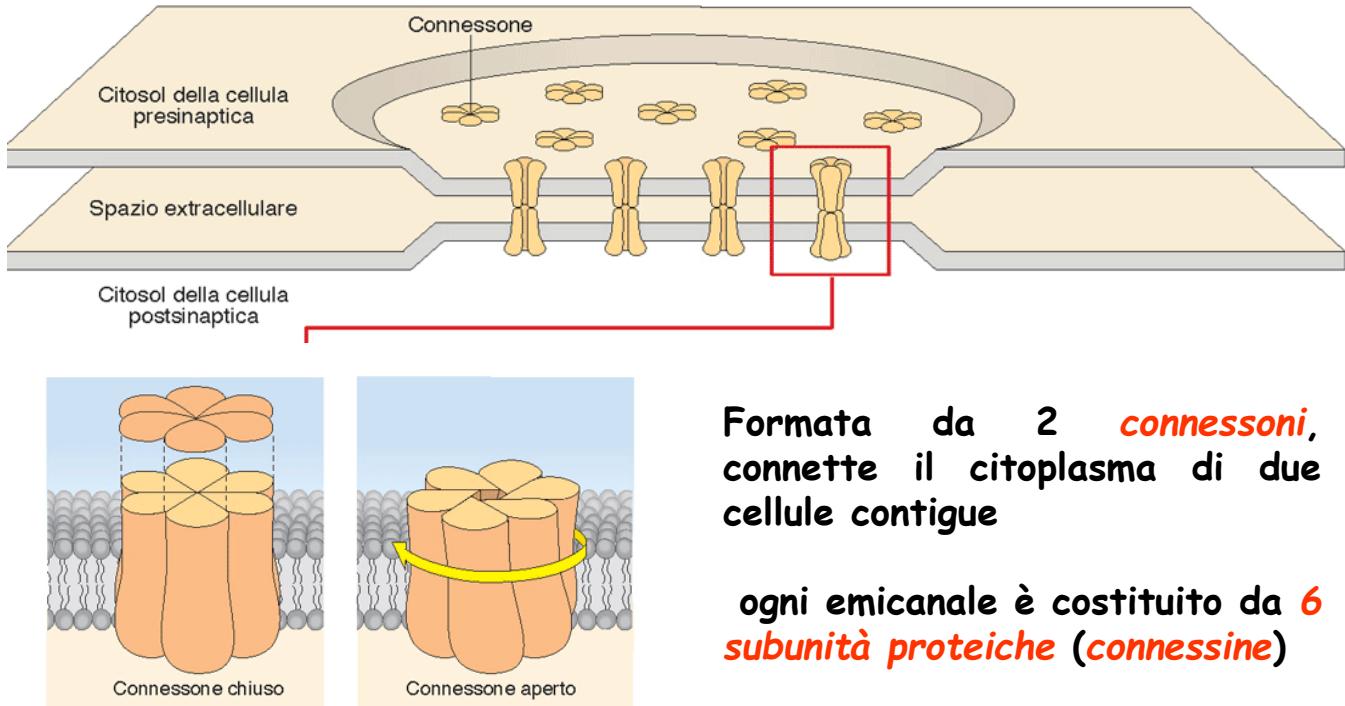


Capitolo 2.1 LA SINAPSI



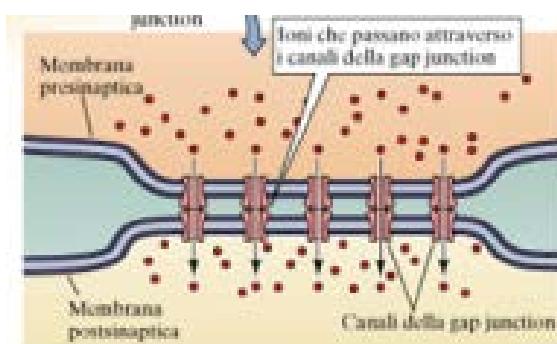
• LA SINAPSI ELETTRICA (GAP JUNCTION)

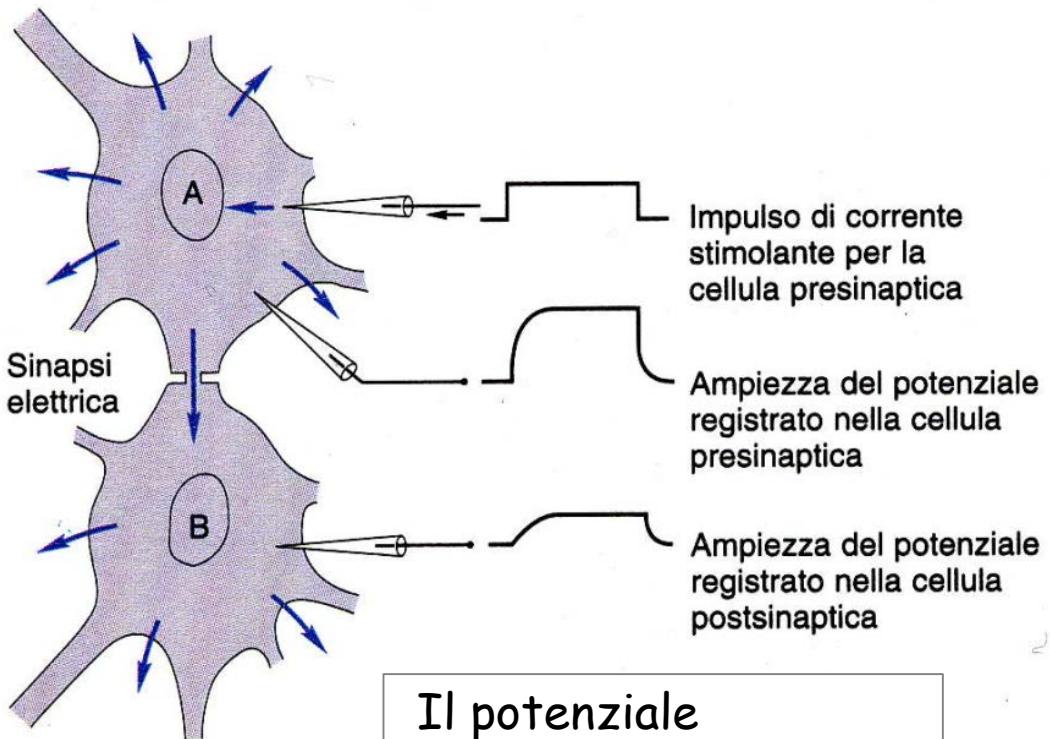


Formata da 2 **connessoni**, connette il citoplasma di due cellule contigue

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

- 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 rapida (ritardo sinaptico 0.1 ms, si considera nullo)





Il potenziale registrato nella cellula postsinaptica non ha ritardo sinaptico ma ha un'ampiezza ridotta.

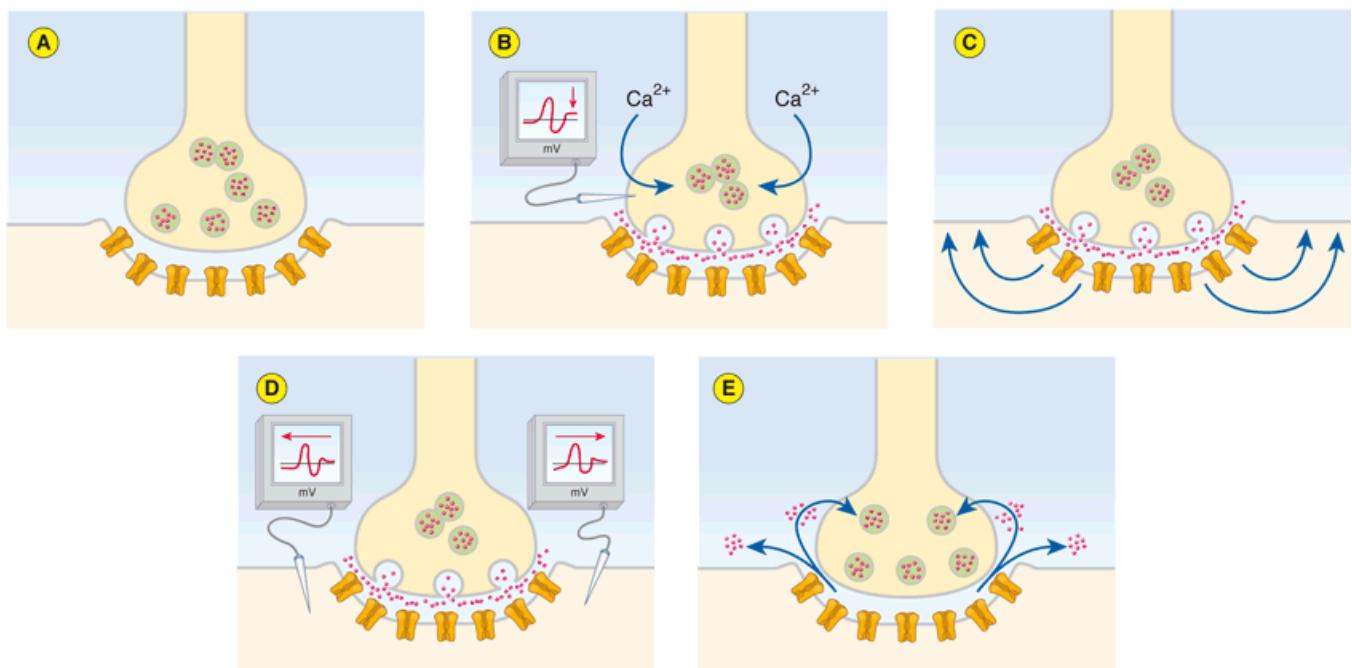
- la trasmissione elettrica avviene anche quando il segnale presinaptico è sotto soglia
- la variazione di potenziale nella cellula postsinaptica è proporzionale all'ampiezza e alla forma della variazione di potenziale della cellula presinaptica

RUOLO FUNZIONALE

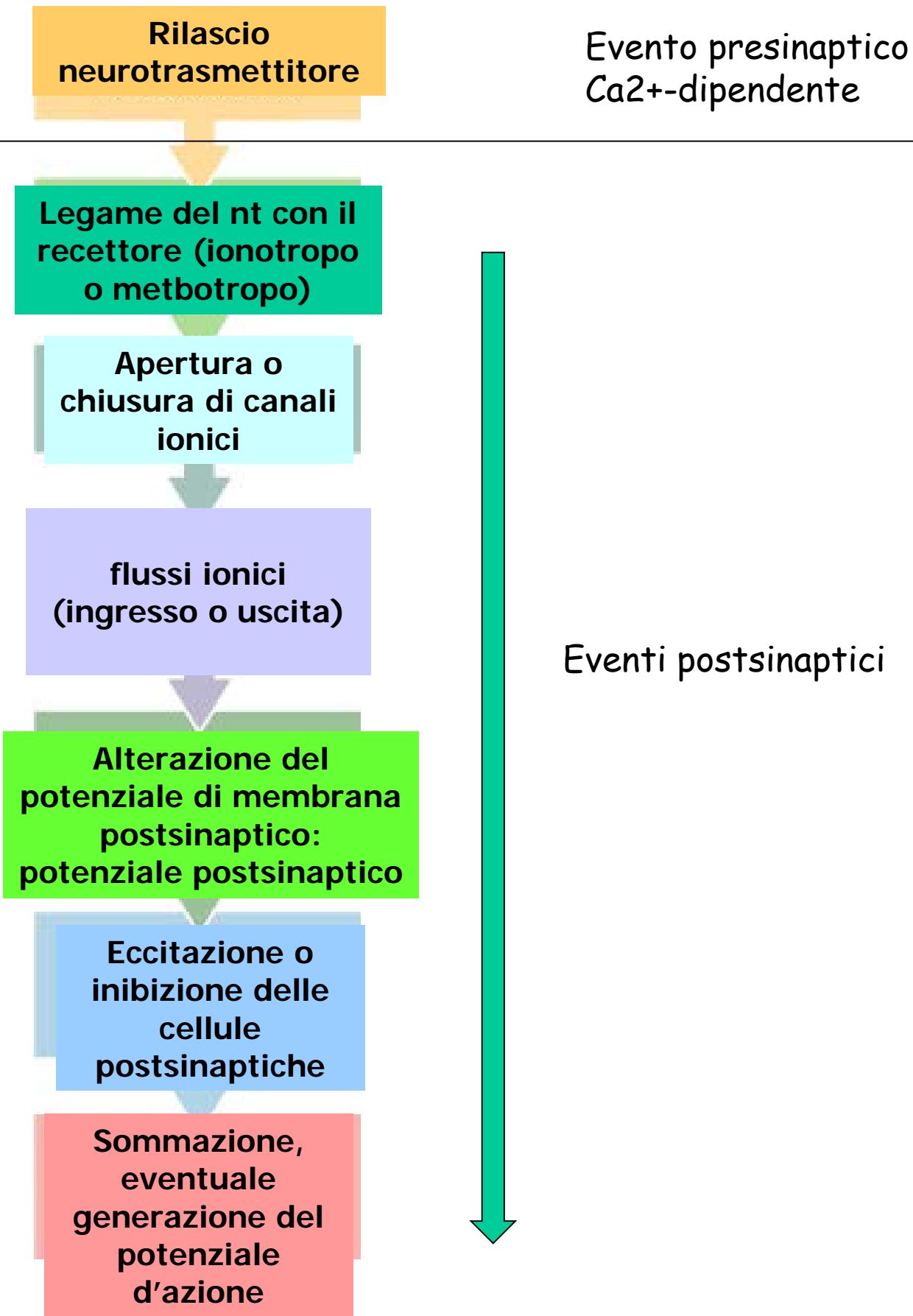
- sincronizzazione rapida dei segnali nervosi in cellule accoppiate elettricamente
- è diffusa nel SNC, nelle fibre muscolari lisce e cardiache

LA SINAPSI CHIMICA

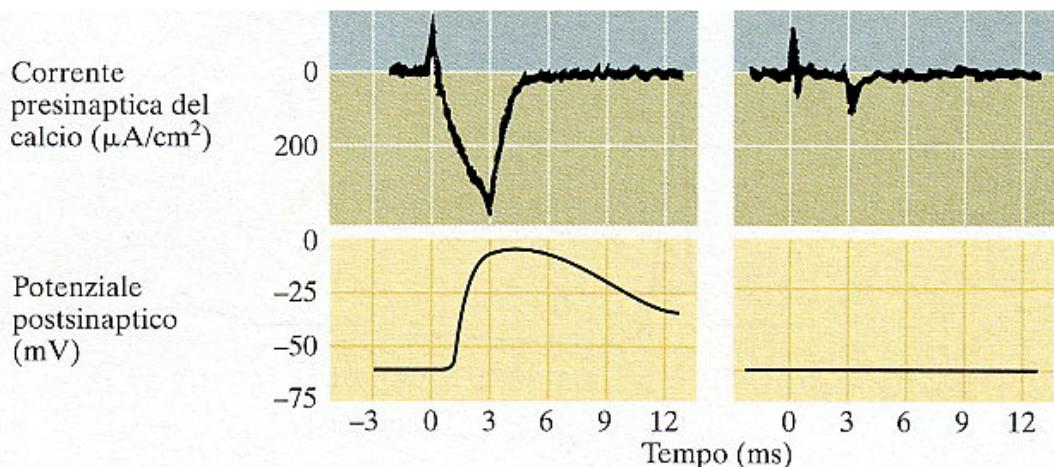
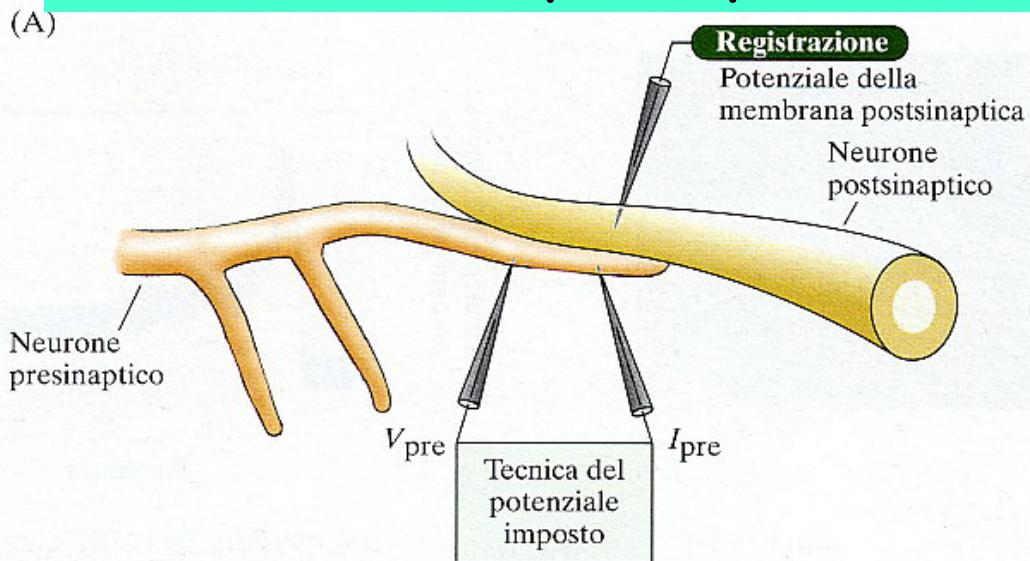
- è la sinapsi più diffusa: (SNC, SNP, motoneurone - muscolo scheletrico)
- la trasmissione è mediata da sostanze chimiche
- introduce un ritardo sinaptico (0.3-1.5 ms)
- è unidirezionale
- spazio intersinaptico 20-40 nm
- elevata specializzazione delle membrane presinaptiche e postinaptiche



• La trasmissione del segnale nella sinapsi chimica



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



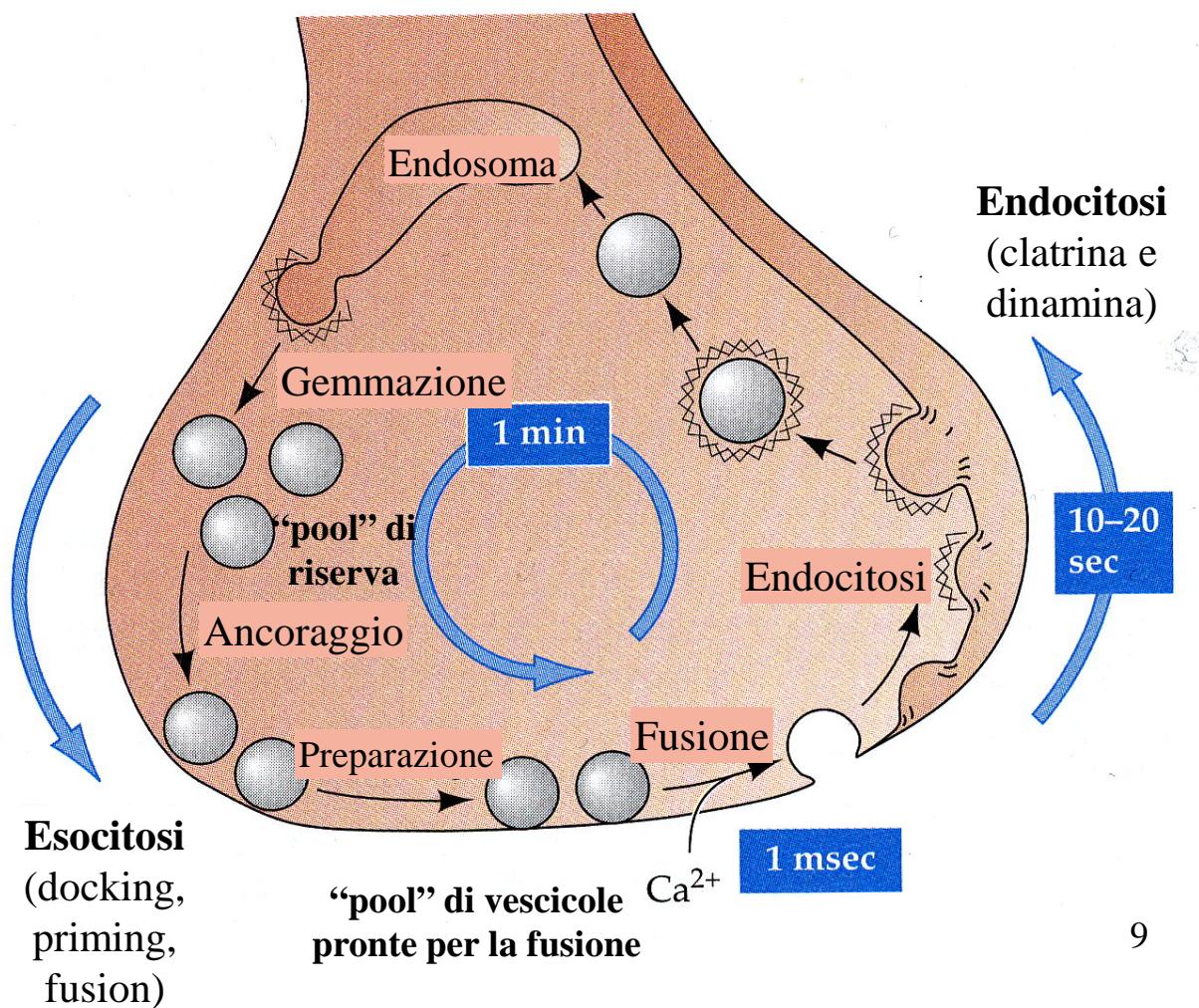
- il Ca^{2+} entra nel terminale presinaptico attraverso i canali del Ca^{2+} V-dipendenti (N e P/Q ; *Cav2.1* e *Cav2.2*)

La trasmissione sinaptica è bloccata :

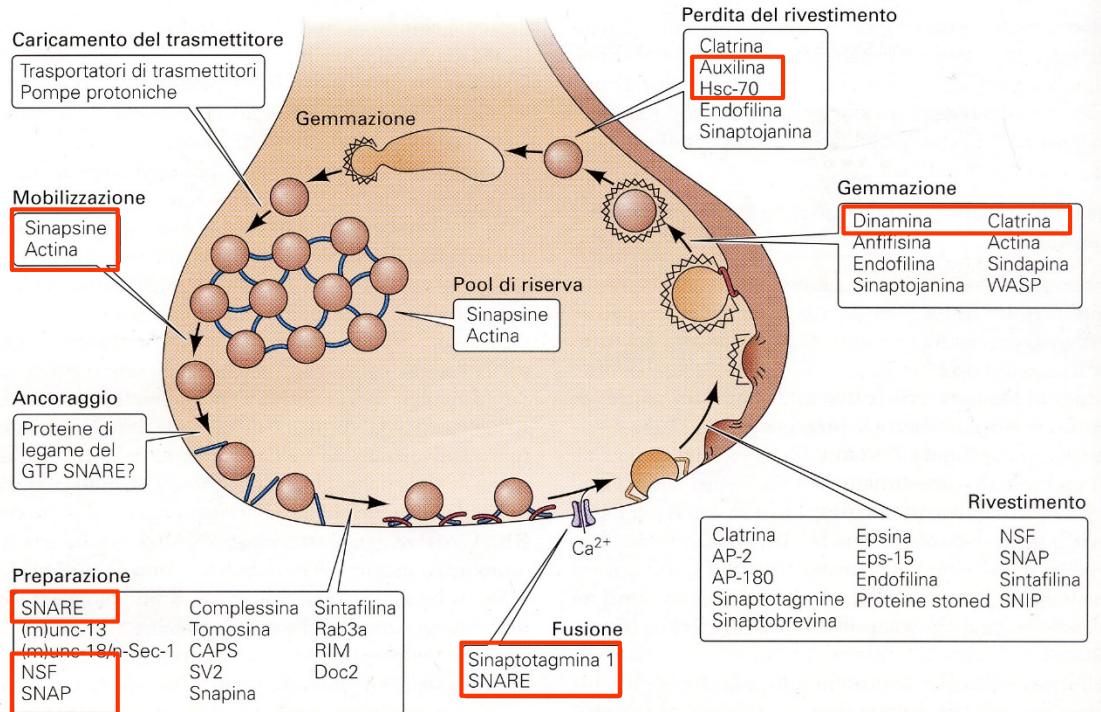
- sostituendo il Ca^{2+} con Mg^{2+}
- utilizzando **chelanti** del Ca^{2+}
- bloccanti dei canali del Ca^{2+} (Cd^{2+} e **neurotossine**)

• Il 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 comparti endocellulari ed è riutilizzata per un nuovo ciclo esocitotico
- le vescicole “riciclate” (vuote) vengono riempite da molecole di neurotrasmettore (**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**)

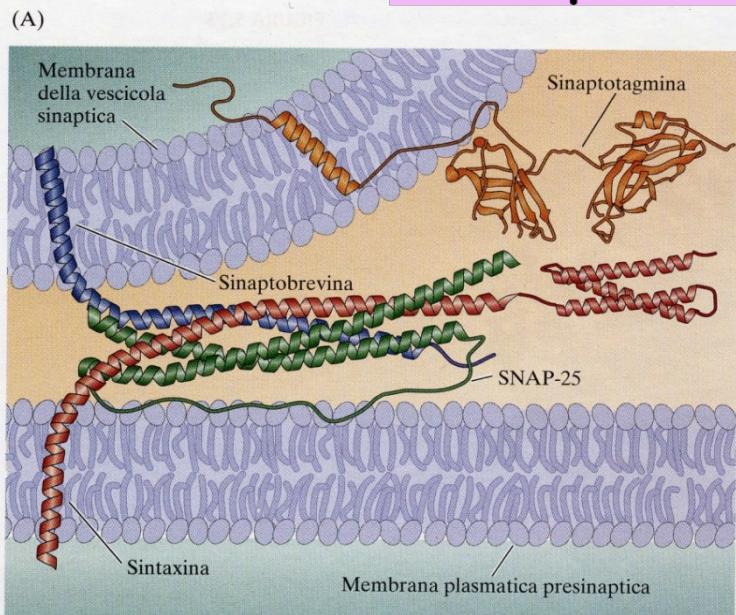


Proteine di ancoraggio delle vescicole



- le **sinapsine** e l'**actina** aiutano le vescicole a muoversi lungo il citoscheletro verso la m. plasmatica
- l'ancoraggio avviene attraverso l'interazione di prot. solubili (**NSF** e **SNAPs**) con prot. associate alla m. vescicolare (**sinaptobrevina**) e prot. associate alla m. plasmatica (**sintaxina**)

Il complesso SNARE



- l'interazione tra **sinaptobrevina**, **sintaxina** e **SNAP-25** da origine al complesso **SNARE**
- il complesso **SNARE** è formato da 4 α-eliche: 1 sinaptobrevina, 1 sintaxina, 2 SNAP-25

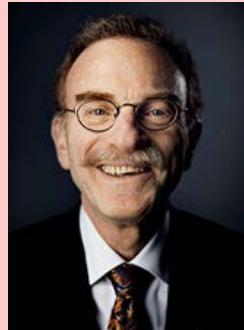
La dinamica della fusione vescicolare

- 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

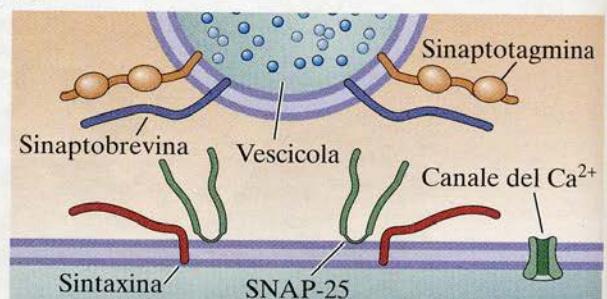


Randy Schekman

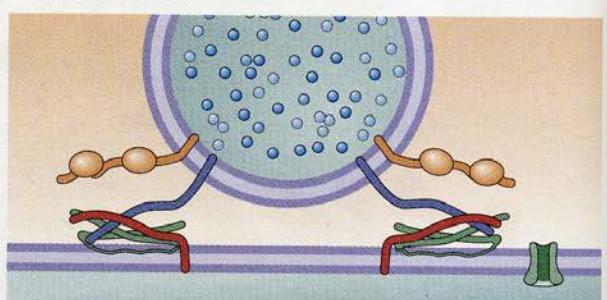


Nobel Prize for
Physiology or
Medicine 2013

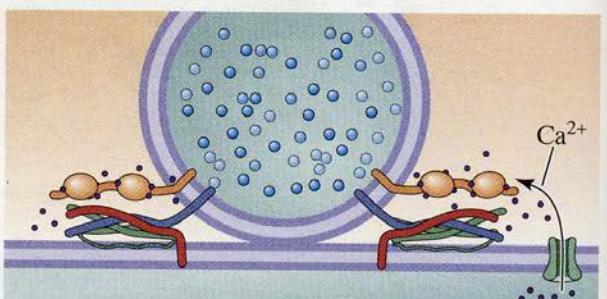
(1) La vescicola si ancora



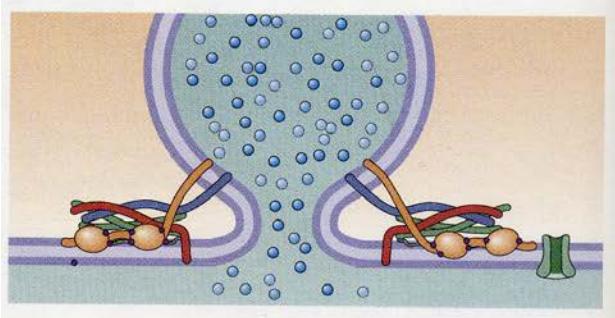
(2) Si formano i complessi SNARE per unire le membrane



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



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



NEUROTRASMETTITORI

- i neurotrasmettitori liberati per esocitosi dalla cellula presinaptica si legano ai recettori sulla cellula postsinaptica, causando attivazione (o chiusura) dei canali ionici
- i recettori postsinaptici:
 - **riconoscono** il neurotrasmettore (formano un complesso)
 - si attivano** (complesso attivato)
 - conducono** ioni oppure **attivano** una *G proteina* che attiva *2i messaggeri* che agiscono sui rispettivi **effettori**
- si dividono in due classi principali:
ionotropi e **metabotropi**

• Recettori ionotropi

- il recettore ionotropo **è un canale ionico 'ligando-dipendente'**
- sono recettori ionotropi:
nAChR
GABA_A
glicina
serotonina
NMDA
AMPA
kainato
- Rapida cinetica di apertura (ms)

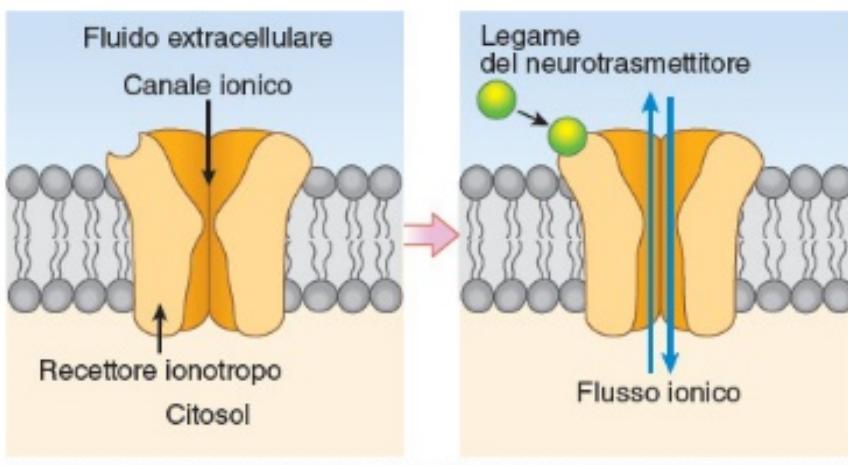
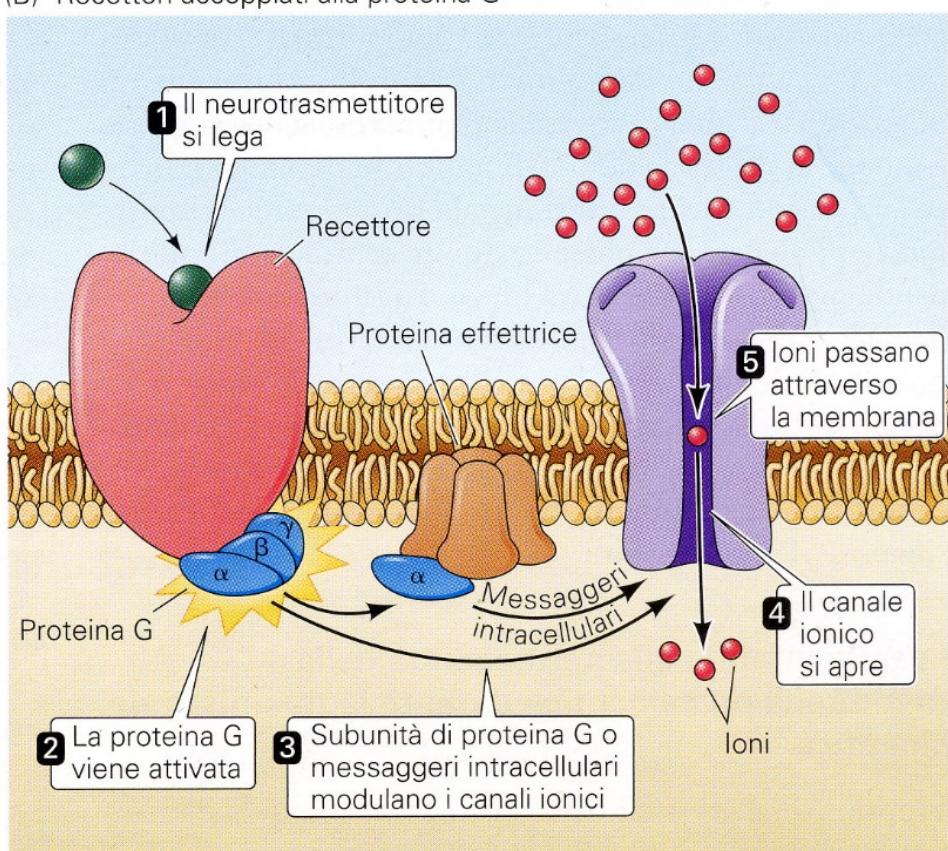


Figura 4.6 Recettori ionotropi. Il legame del neurotrasmettore nel sito specifico del canale ligando-dipendente determina una modifica strutturale della proteina generando un flusso ionico che altera in modo transiente le proprietà elettriche della cellula postsinaptica.

• Recettori metabotropi

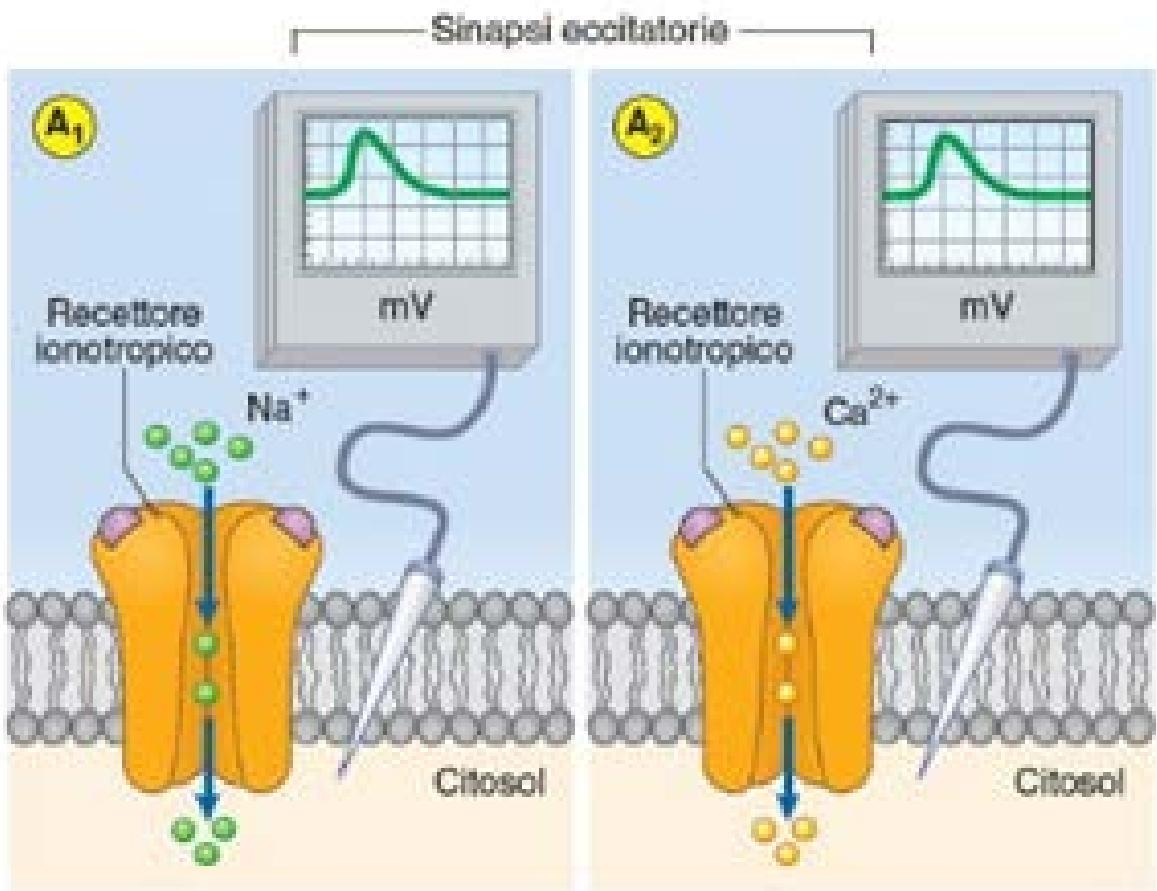
- il recettore metabotropo **non è un canale**. E' una proteina con **7 α-eliche transmembranali**, che interagisce con una proteina G che a sua volta attiva altri effettori (canali e/o secondi messaggeri)
- sono recettori metabotropi:
mAChR
GABA_B
glutamatergici
α, e β-adrenergici
neuropeptidergici
dopaminergici
serotoninergici
purinergici
- azione lenta
(100 ms-100 s)

(B) Recettori accoppiati alla proteina G



- La proteina G, attivata dal recettore, **apre** (o **chiude**) **direttamente** i canali ionici
- La proteina G, attivata dal recettore, **attiva** (o **inibisce**) **enzimi** che producono **2i messaggeri** che, a loro volta aprono o chiudono **canali ionici**

• ATTIVITÀ SINAPTICA ECCITATORIA



- EPSP (excitatory post synaptic potentials)

è causata dall'apertura di canali ionici selettivi per:

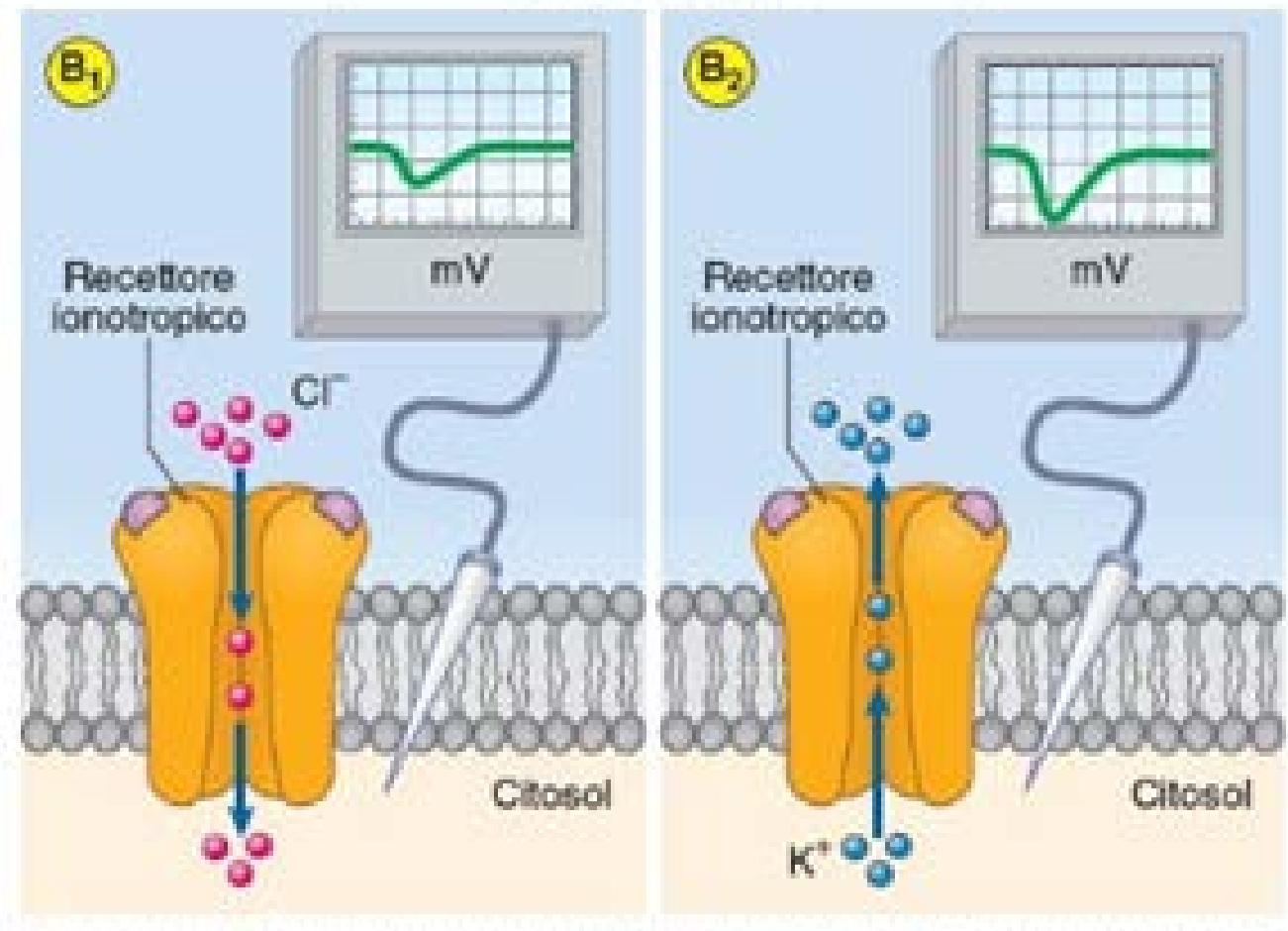
Na^+

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

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

• ATTIVITÀ SINAPTICA INIBITORIA

Sinapsi inibitoria



È causata ad esempio dall'apertura di canali selettivi per:
 K^+
 Cl^-

IPSP (inhibitory post synaptic potentials)