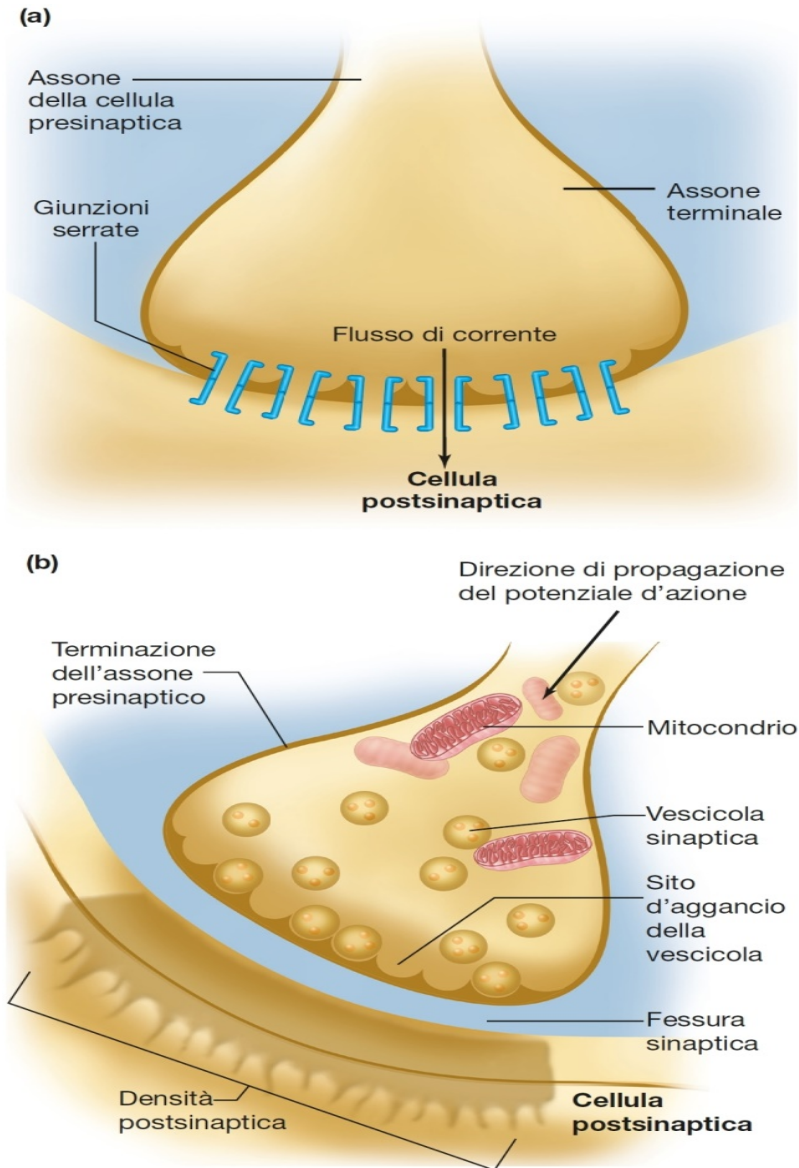
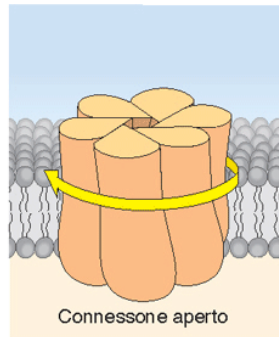
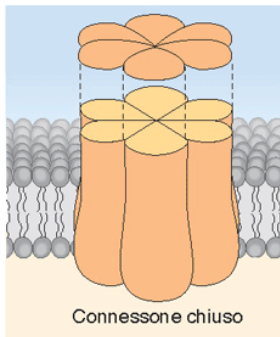
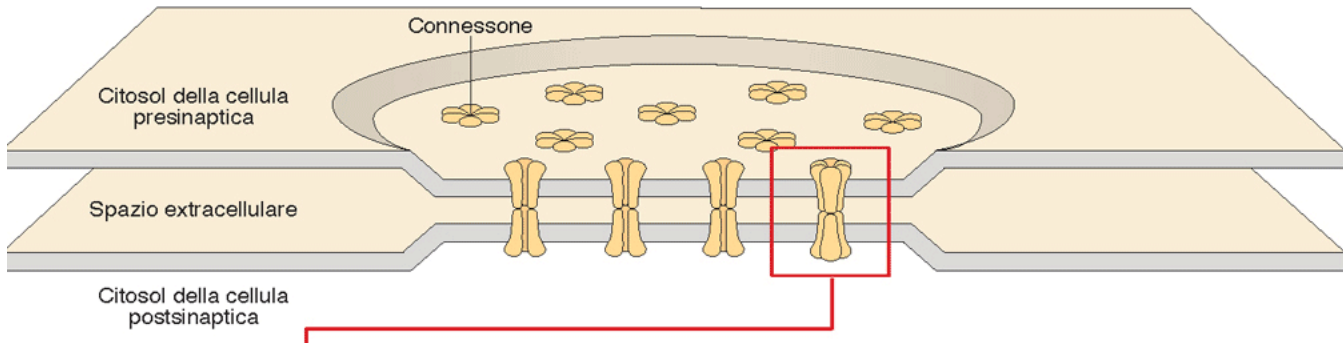


Capitolo 2.1 LA SINAPSI



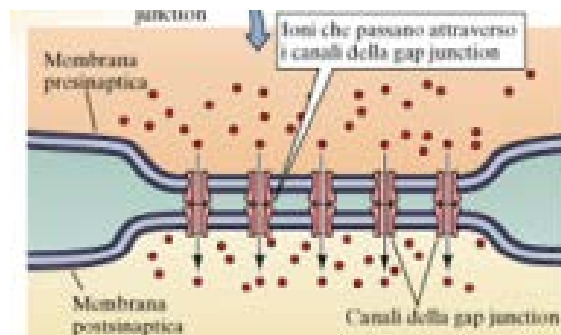
• LA SINAPSI ELETTRICA (GAP JUNCTION)

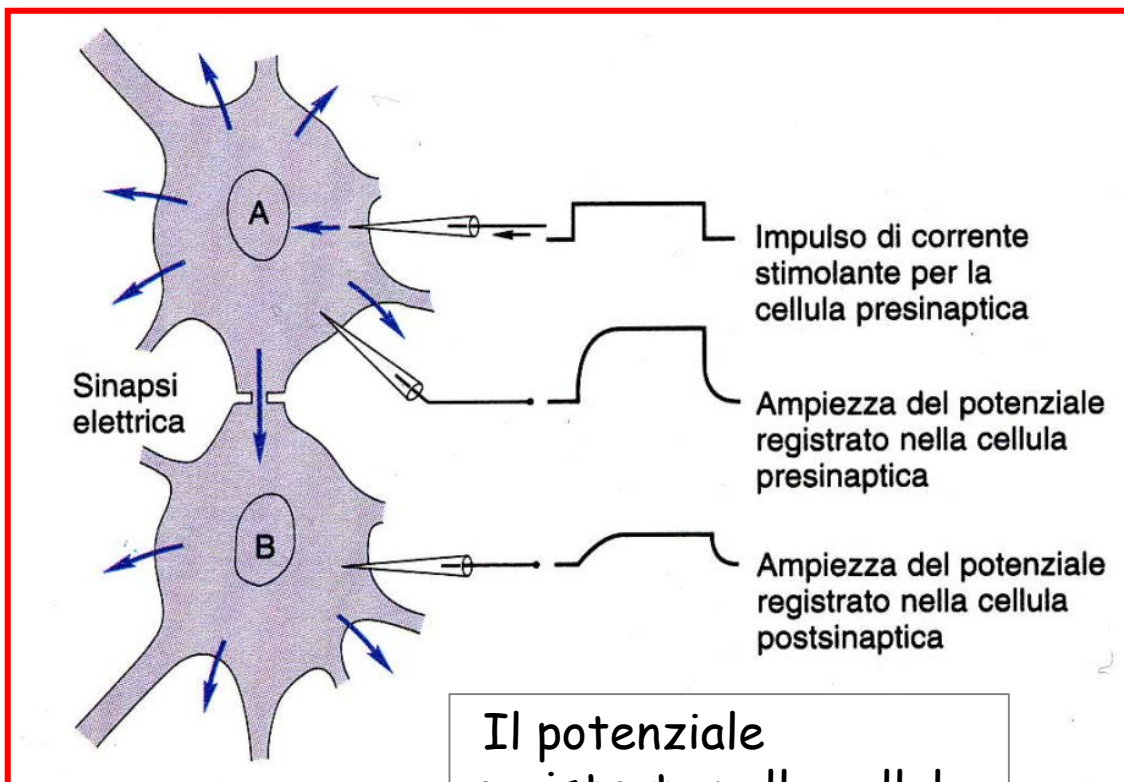


Formata da 2 **connessoni**,
connette il citoplasma di due
cellule contigue

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.

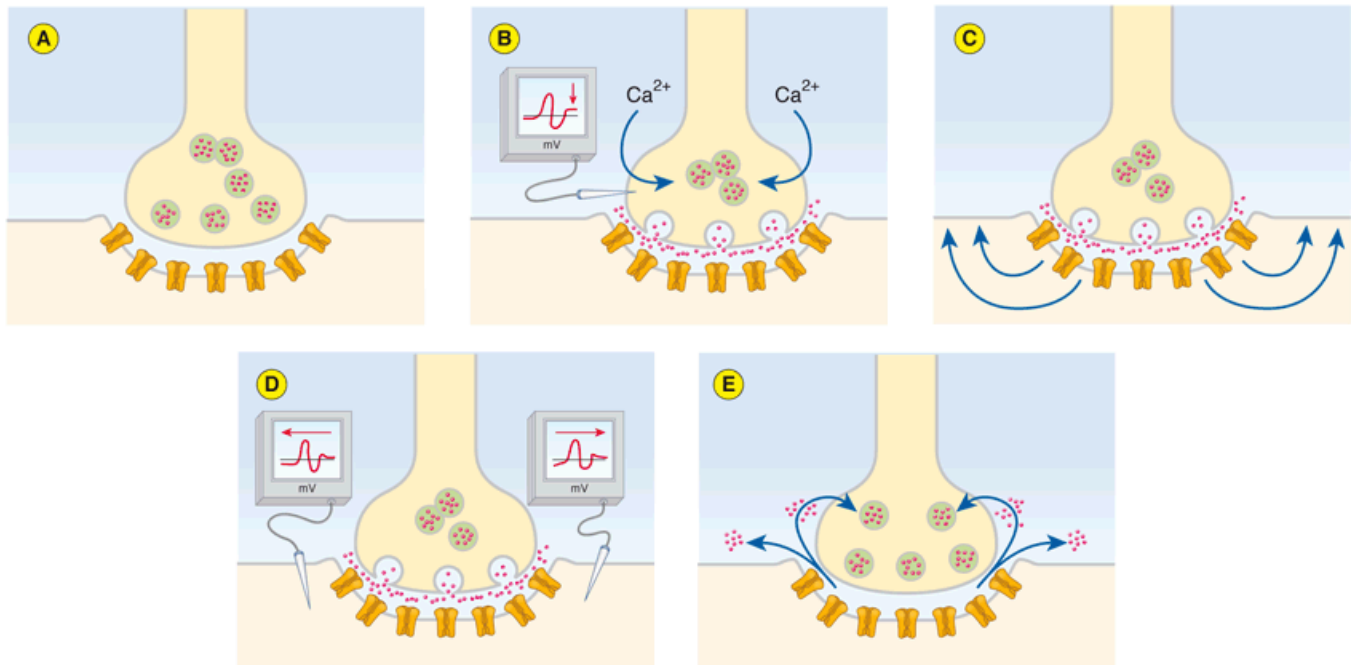
- la trasmissione elettrica avviene anche quando il segnale presinaptico è sotto soglia
- la variazione di potenziale nella cellula postsinaptica è proporzionale all'ampiezza e alla forma della variazione di potenziale della cellula presinaptica

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 postsinaptiche



- **La trasmissione del segnale nella sinapsi chimica**

**Rilascio
neurotrasmettitore**

Evento presinaptico
Ca²⁺-dipendente

**Legame del nt con il
recettore (ionotropo
o metbotropo)**

**Apertura o
chiusura di canali
ionici**

**flussi ionici
(ingresso o uscita)**

**Alterazione del
potenziale di membrana
postsinaptico:
potenziale postsinaptico**

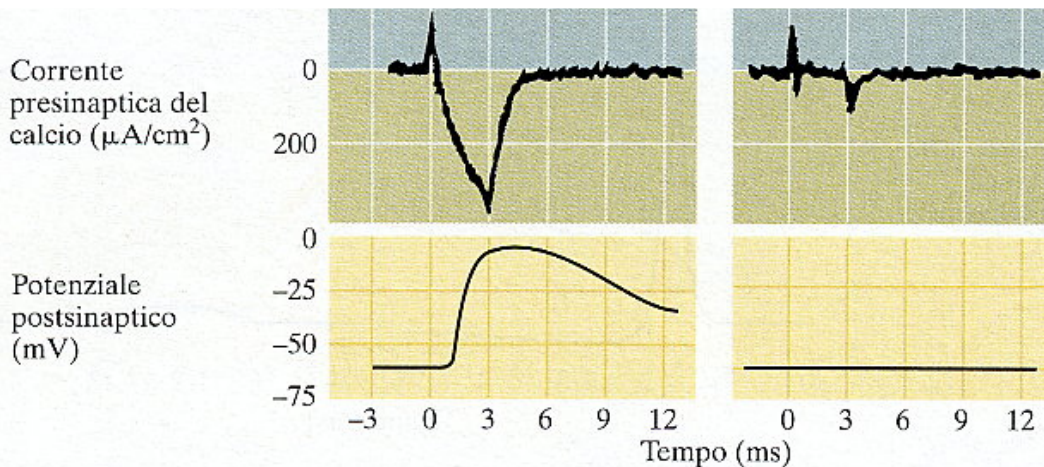
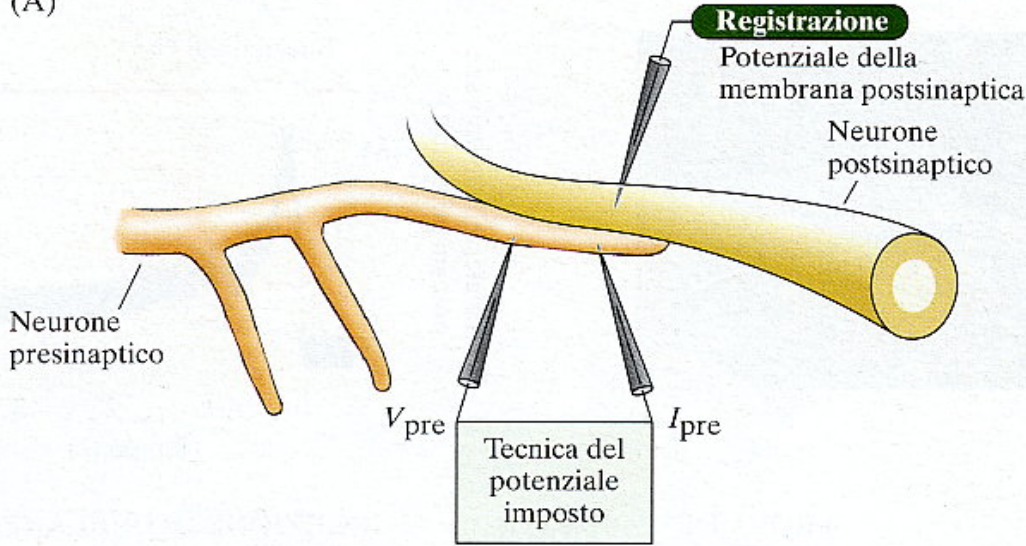
**Eccitazione o
inibizione delle
cellule
postsinaptiche**

**Sommazione,
eventuale
generazione del
potenziale
d'azione**

Eventi postsinaptici

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

(A)



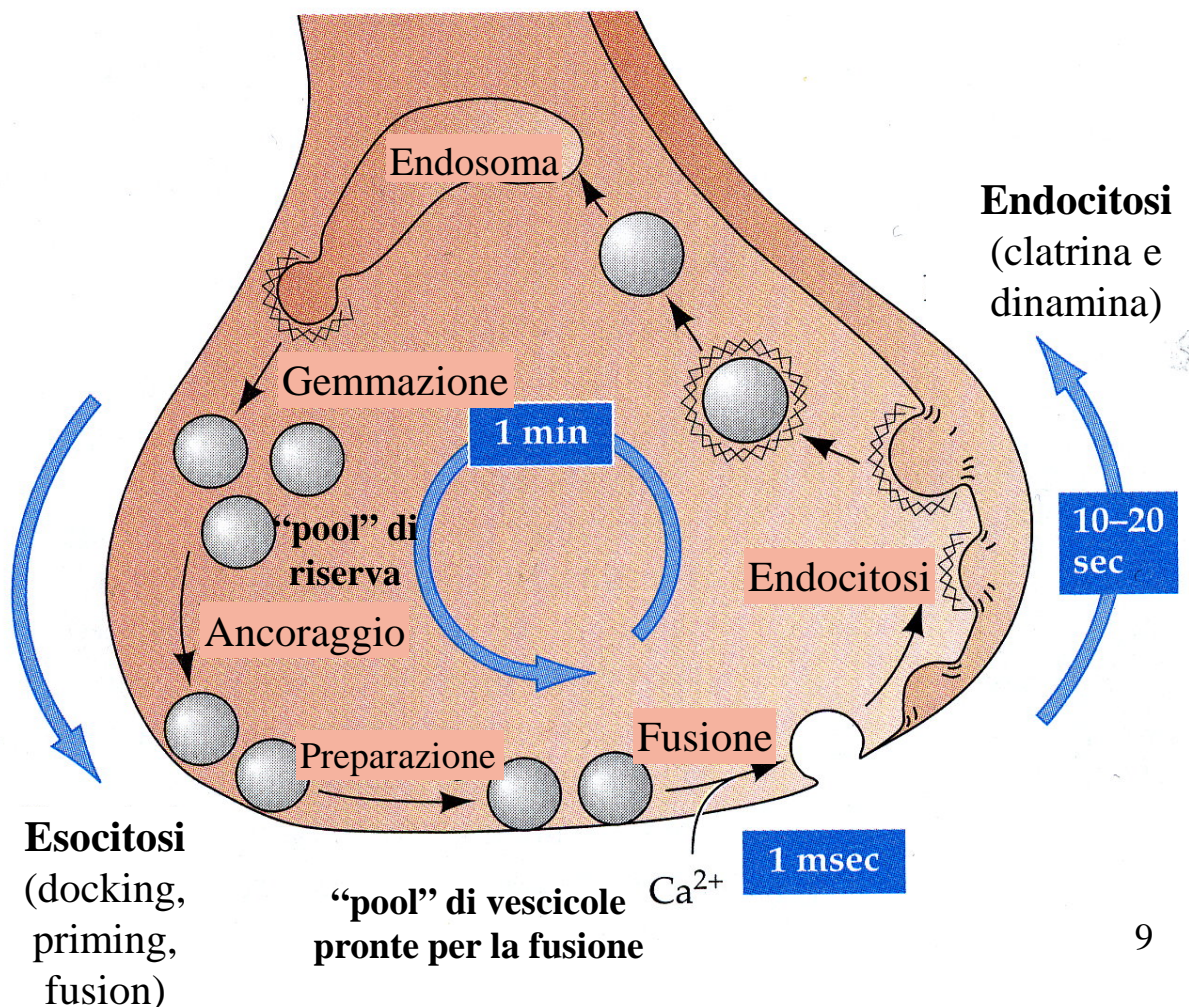
- il Ca^{2+} entra nel terminale presinaptico attraverso i canali del Ca^{2+} V-dipendenti (*N* e *P/Q*; *Cav2.1* e *Cav2.2*)

La trasmissione sinaptica è bloccata :

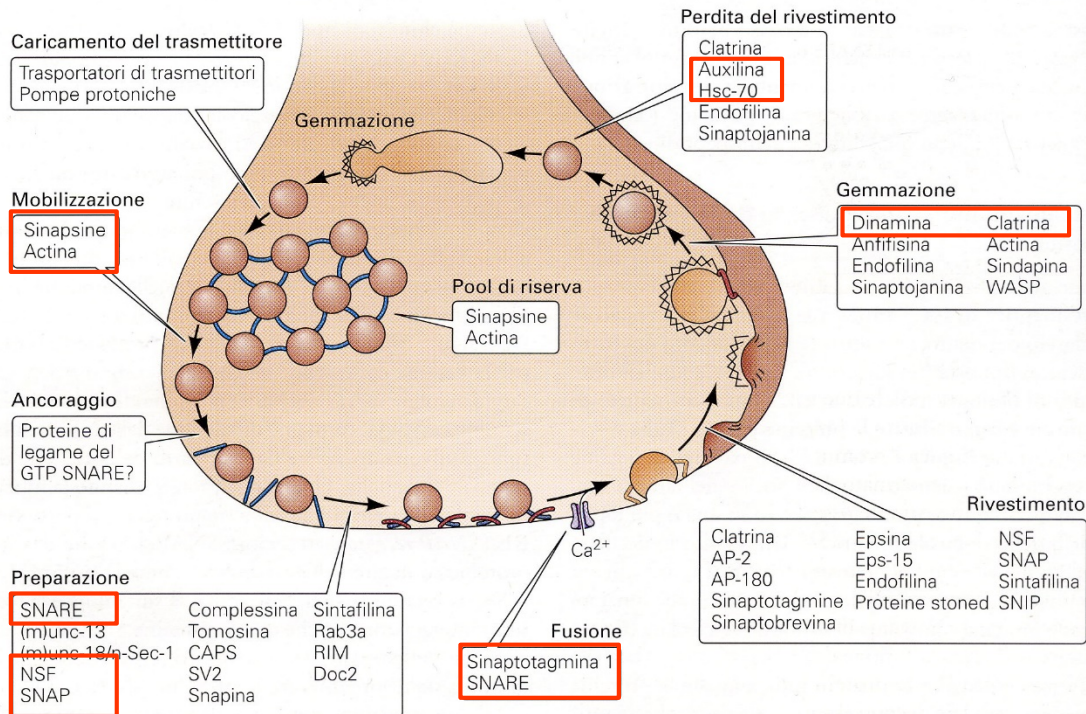
- sostituendo il Ca^{2+} con Mg^{2+}
- utilizzando **chelanti** del Ca^{2+}
- bloccanti dei canali del Ca^{2+} (Cd^{2+} e **neurotossine**)

• 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 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**)

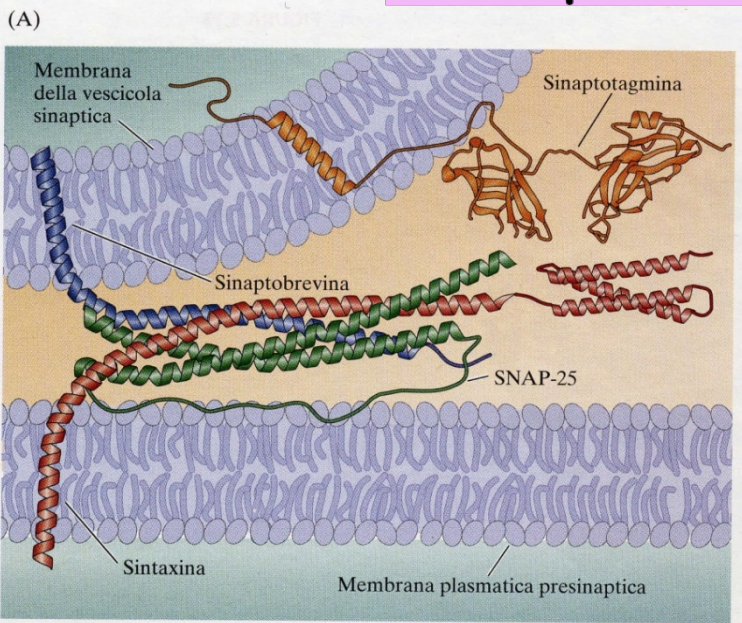


Proteine di ancoraggio delle vescicole



- 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* dà origine al complesso **SNARE**
- il complesso **SNARE** è formato da 4 α -eliche: 1 sinaptobrevina, 1 ¹⁰ 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

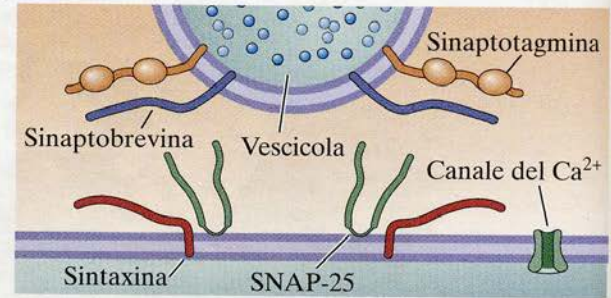


Randy Schekman

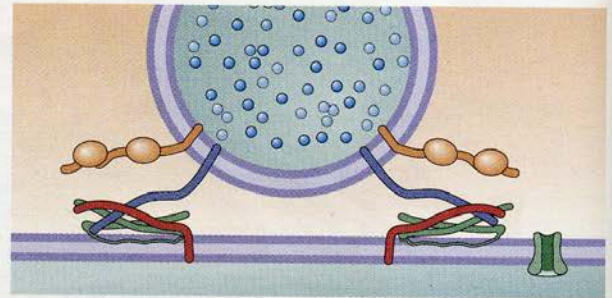


Nobel Prize for
Physiology or
Medicine 2013

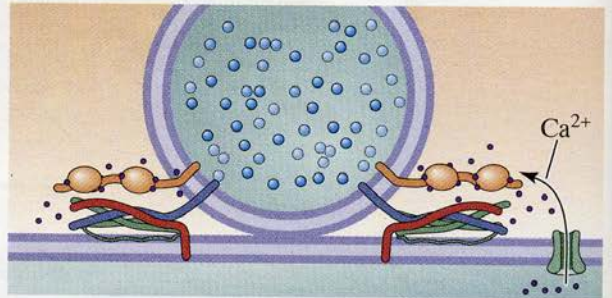
(1) La vescicola si ancora



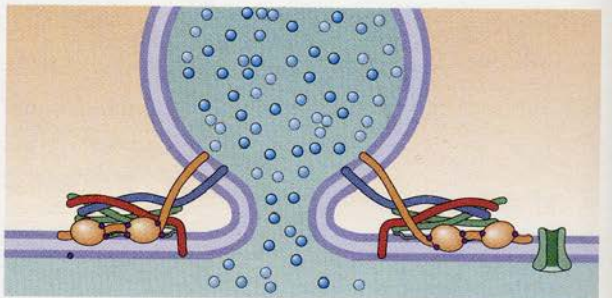
(2) Si formano i complessi SNARE per unire le membrane



(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 neurotrasmettitore (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)

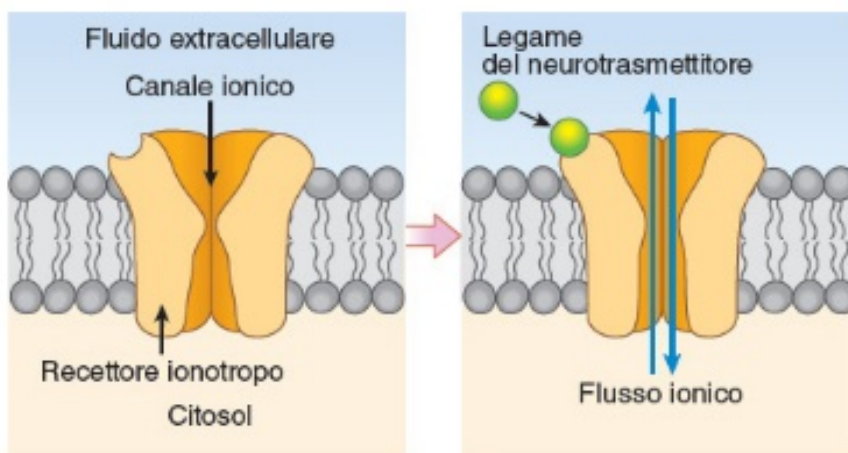
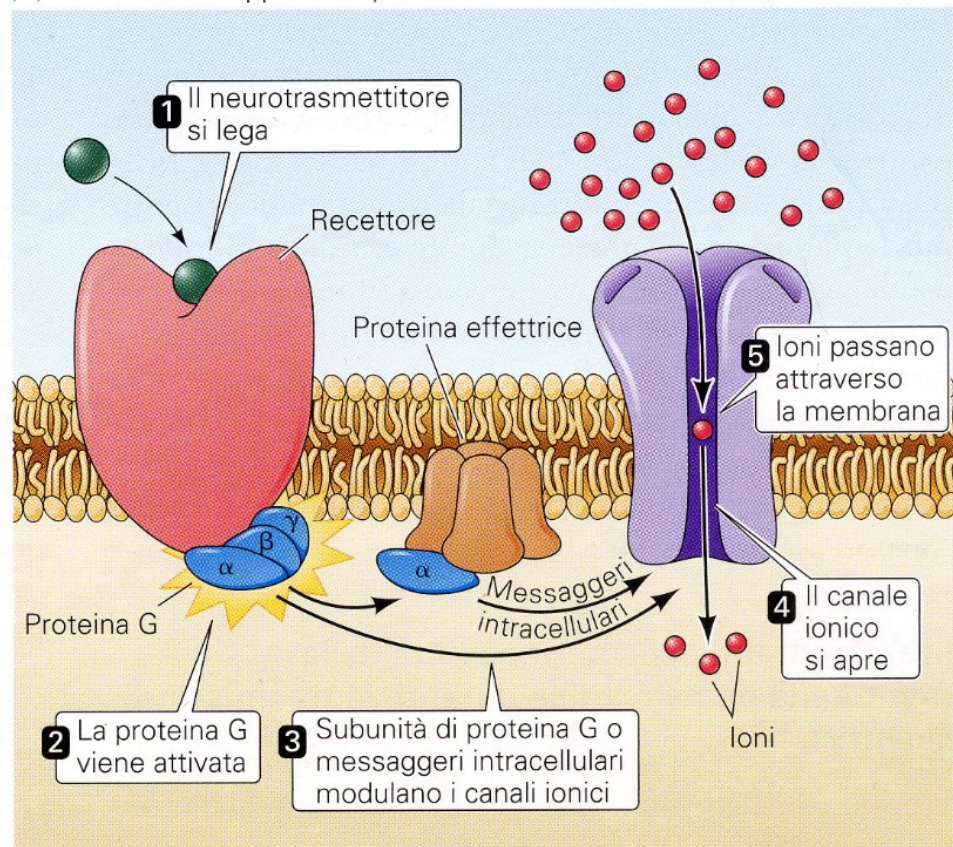


Figura 4.6 Recettori ionotropi. Il legame del neurotrasmettitore nel sito specifico del canale ligando-dipendente determina una modificazione strutturale della proteina generando un flusso ionico che altera in modo transiente le proprietà elettriche della cellula postsinaptica.

• Recettori metabotropi

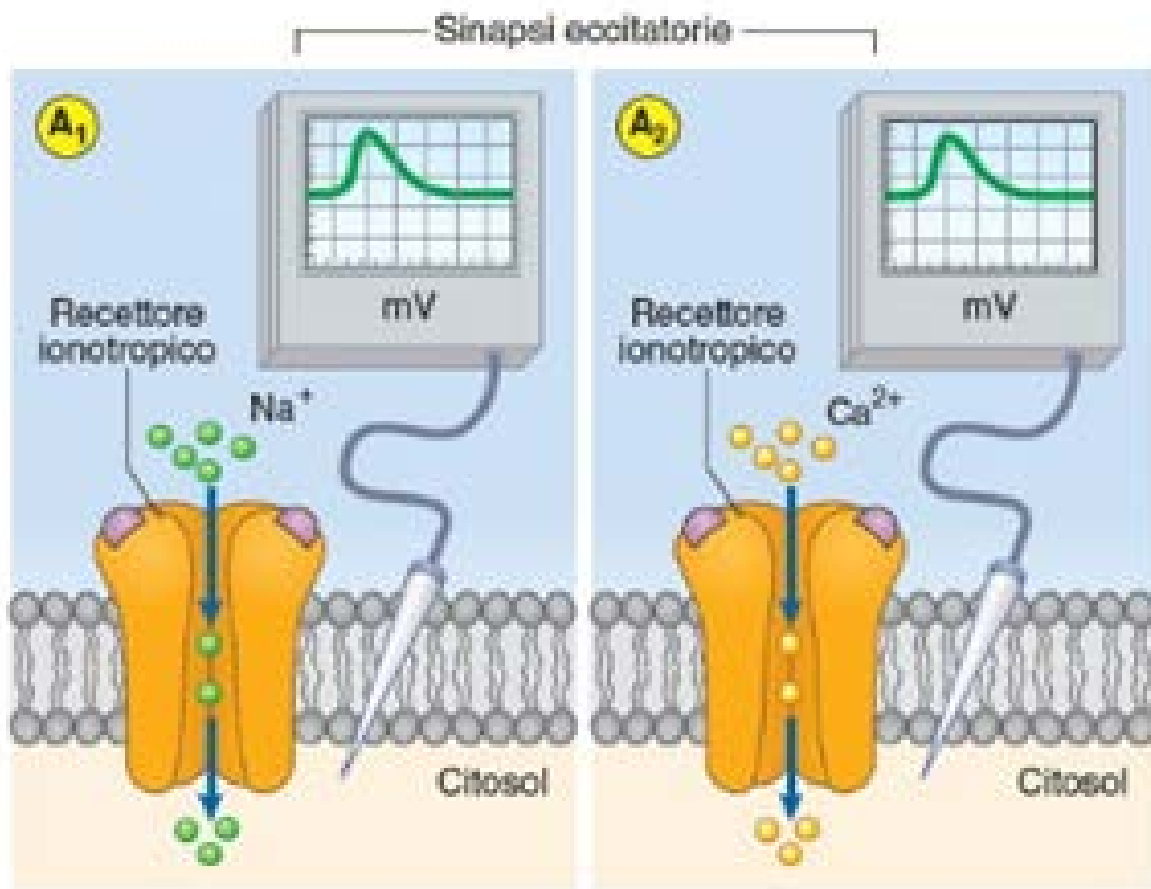
- il recettore metabotropo **non è un canale**. E' una proteina con **7 α -eliche** transmembranalì, che interagisce con una proteina G che a sua volta attiva altri effettori (canali e/o secondi messaggeri)
- sono recettori metabotropi:
 - mAChR
 - GABA_B
 - glutamatergici
 - α , e β -adrenergici
 -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

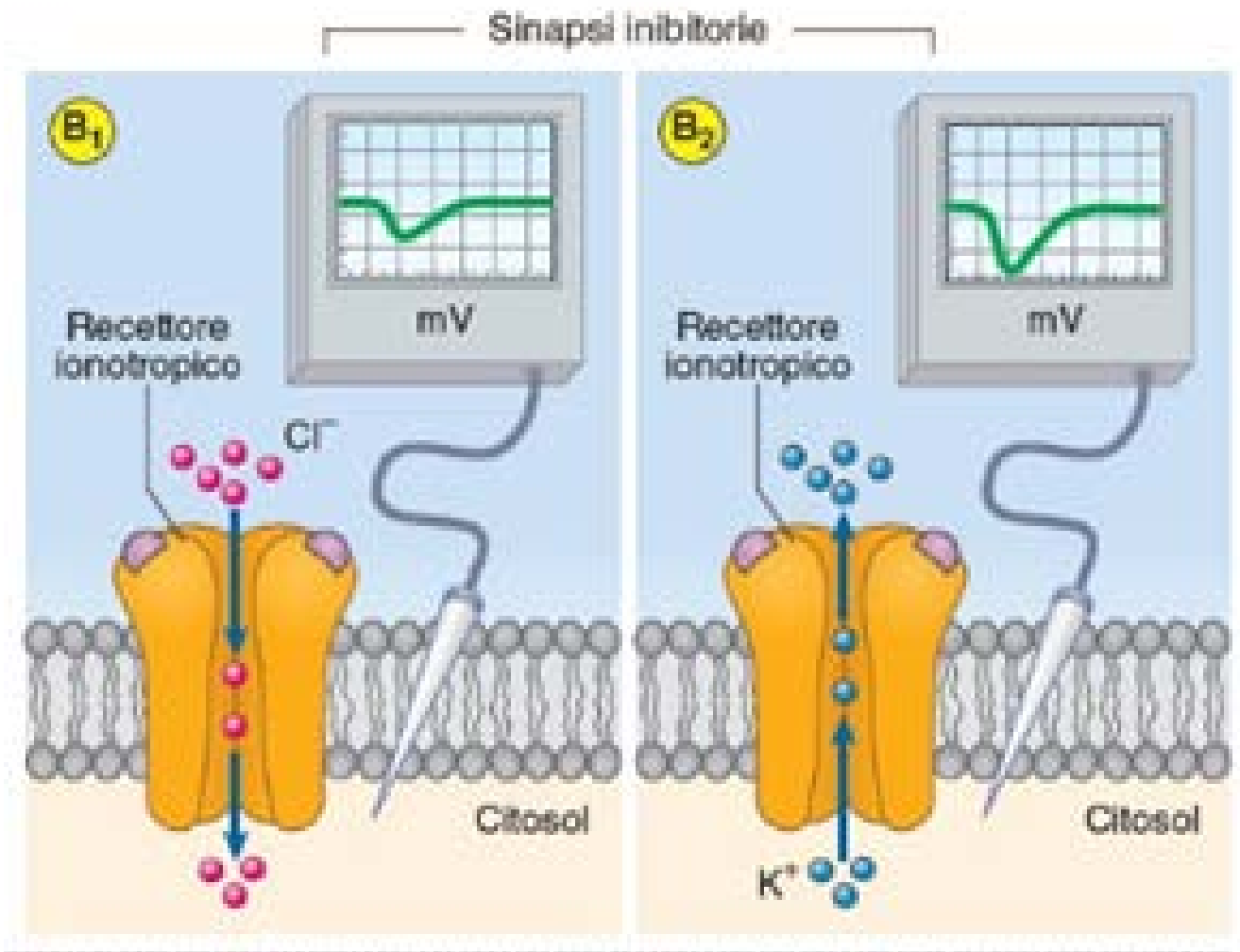
è causata dall'apertura di canali ionici selettivi per:

Na^+

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

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

• ATTIVITÀ SINAPTICA INIBITORIA



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

IPSP (inhibitory post synaptic potentials)