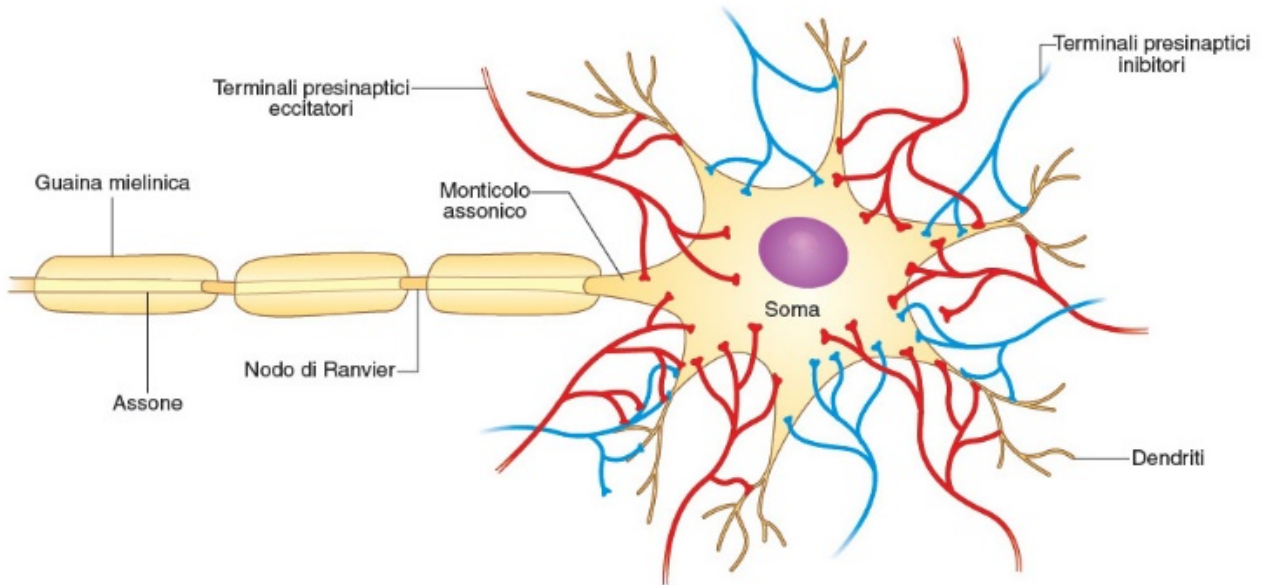


## 2.4 PLASTICITA' SINAPTICA



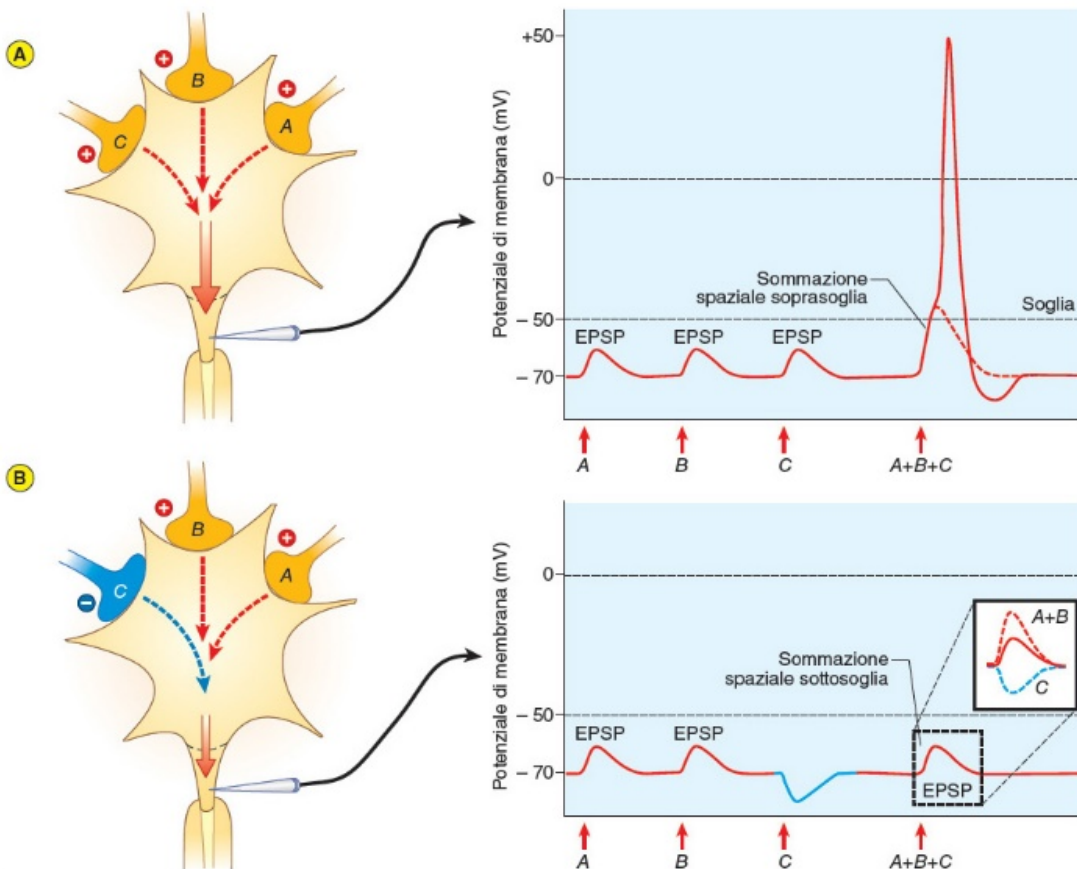
**Figura 4.29** Sinapsi tra neuroni. Convergenza di sinapsi eccitatorie (in rosso) e inibitorie (in blu) sul soma e sui dendriti di un neurone postsinaptico.

- Nelle sinapsi neuronali, a differenza della giunzione neuromuscolare, i neurotrasmettitori possono essere di natura **eccitatoria o inibitoria**, e ciascun bottone sinaptico rilascia **una sola vescicola** in seguito all'arrivo del potenziale d'azione.
- Il segnale postsinaptico, causato dal rilascio simultaneo del contenuto di alcune vescicole, può essere un segnale depolarizzante (EPSP, excitatory post-synaptic potential) o inibitorio (IPSP, inhibitory post-synaptic potential).
- L'eccitazione del neurone postsinaptico si verifica solo se la somma degli EPSP ed IPSP depolarizza la membrana postsinaptica fino alla soglia del PA.
- La sommazione dei segnali postsinaptici può avvenire nello spazio e nel tempo.

# • Sommazione spaziale dei potenziali postsinaptici

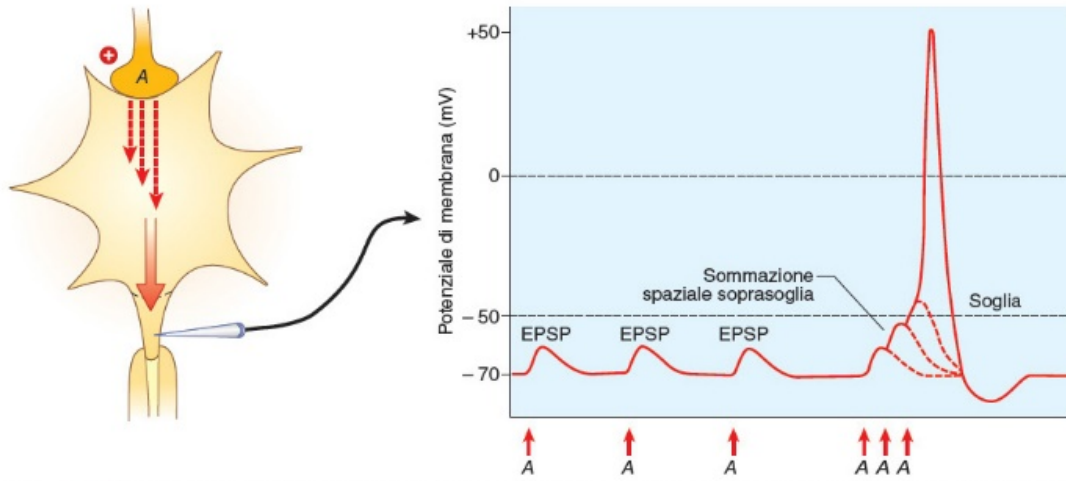
3 neuroni eccitatori sono attivi simultaneamente e generano rispettivi EPSP (potenziali graduati sottosoglia).

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**

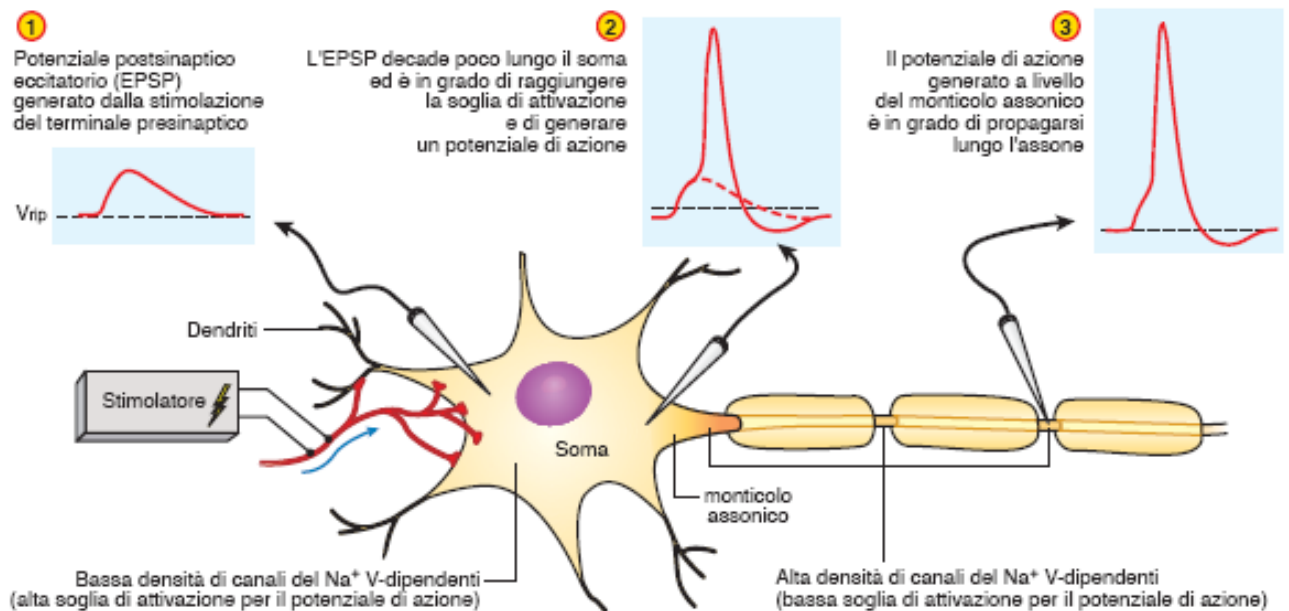


- EPSP sono distanziati nel tempo, il segnale EPSP si esaurisce prima che sia generato un successivo PA. Il risultato è: nessuna sommazione

-EPSP ravvicinati nel tempo: il PA viene generato prima che l'EPSP sia terminato. Il risultato è: sommazione temporale

# Integrazione sinaptica

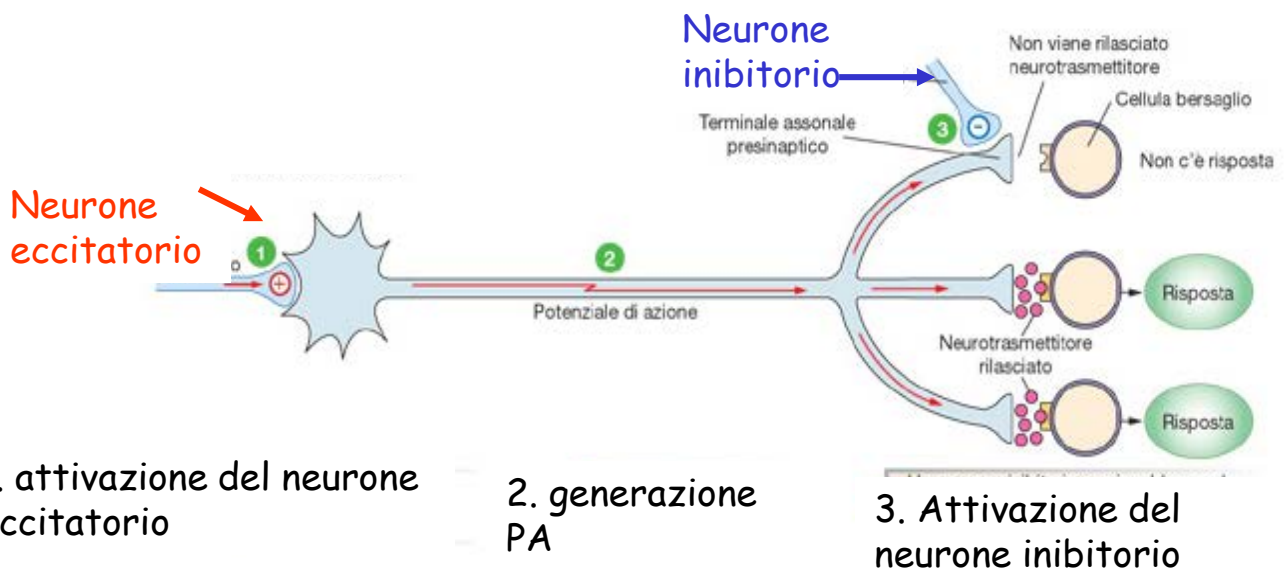
- sul soma e dendriti si formano un numero elevato di sinapsi inibitorie ed eccitatorie
- EPSP e IPSP si propagano elettrotonicamente lungo il soma



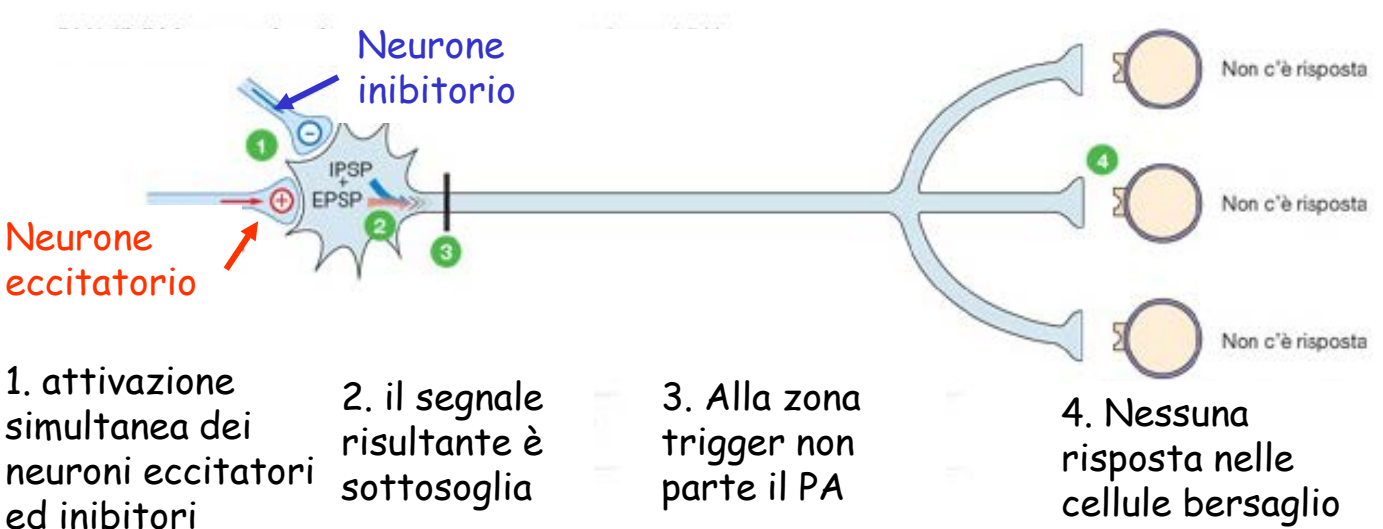
- Solo se, nel monticolo assonico, la **somma algebrica** (**spaziale e temporale**) degli EPSP e IPSP supera la soglia di attivazione, si genera un PA che si propaga lungo l'assone
- il **monticolo assonico** ha la "soglia" più bassa, perché contiene densità di canali del  $\text{Na}^+$  V-dipendenti 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.  $\text{Ca}^{2+}$  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

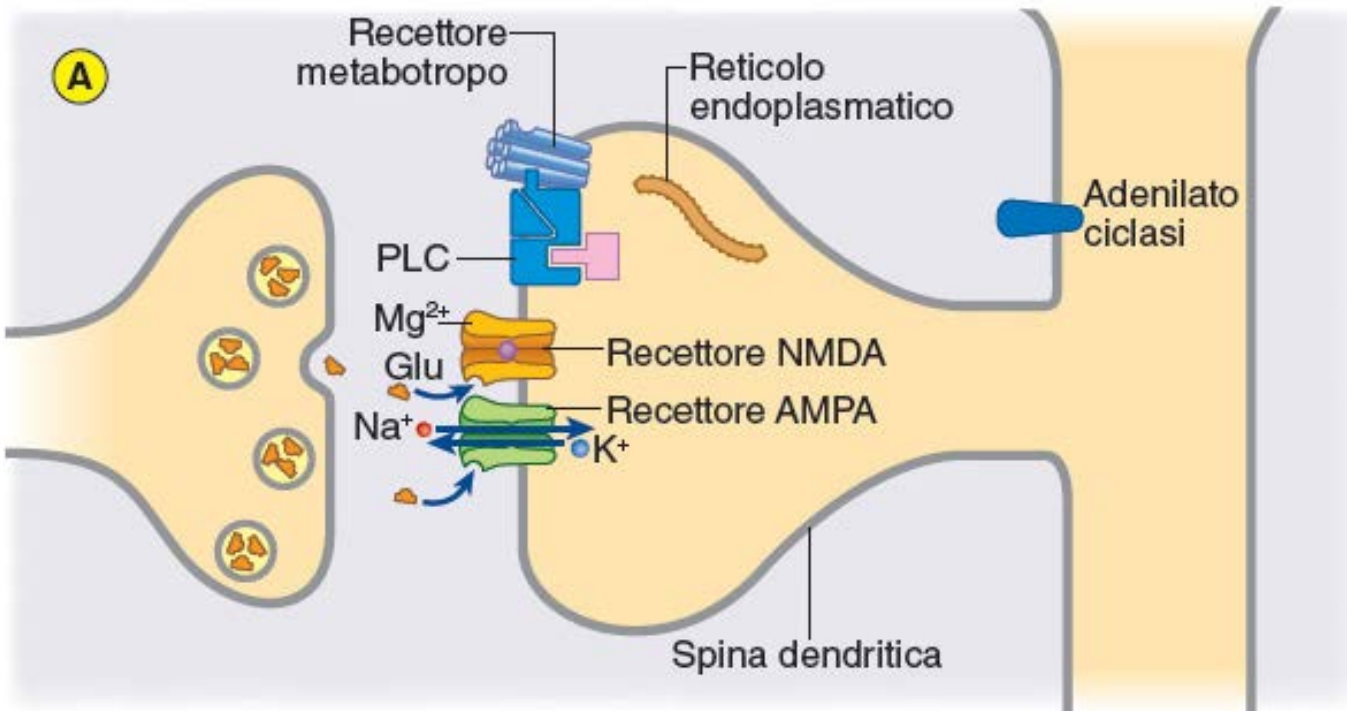
- A. Area di contatto sinaptico
- B. Degradazione enzimatica del neurotrasmettitore
- C. Geometria del pattern di diffusione
- D. Ricaptazione del neurotrasmettitore

# MECCANISMI MOLECOLARI DELL'APPRENDIMENTO E DELLA FORMAZIONE DELLA MEMORIA

- la stimolazione elettrica ad alta frequenza (100 Hz) della via perforante (corteccia entorinale e cellule granulari del giro dentato ippocampo), determina un aumento del EPSP evocato da un singolo stimolo.
- Il potenziamento persiste per ore (long-term potentiation), LTP
- LTP si può indurre in altre aree dell'ippocampo, nella corteccia, amigdala, VTA.
- L'aumento di  $\text{Ca}^{2+}$  è necessario per LTP

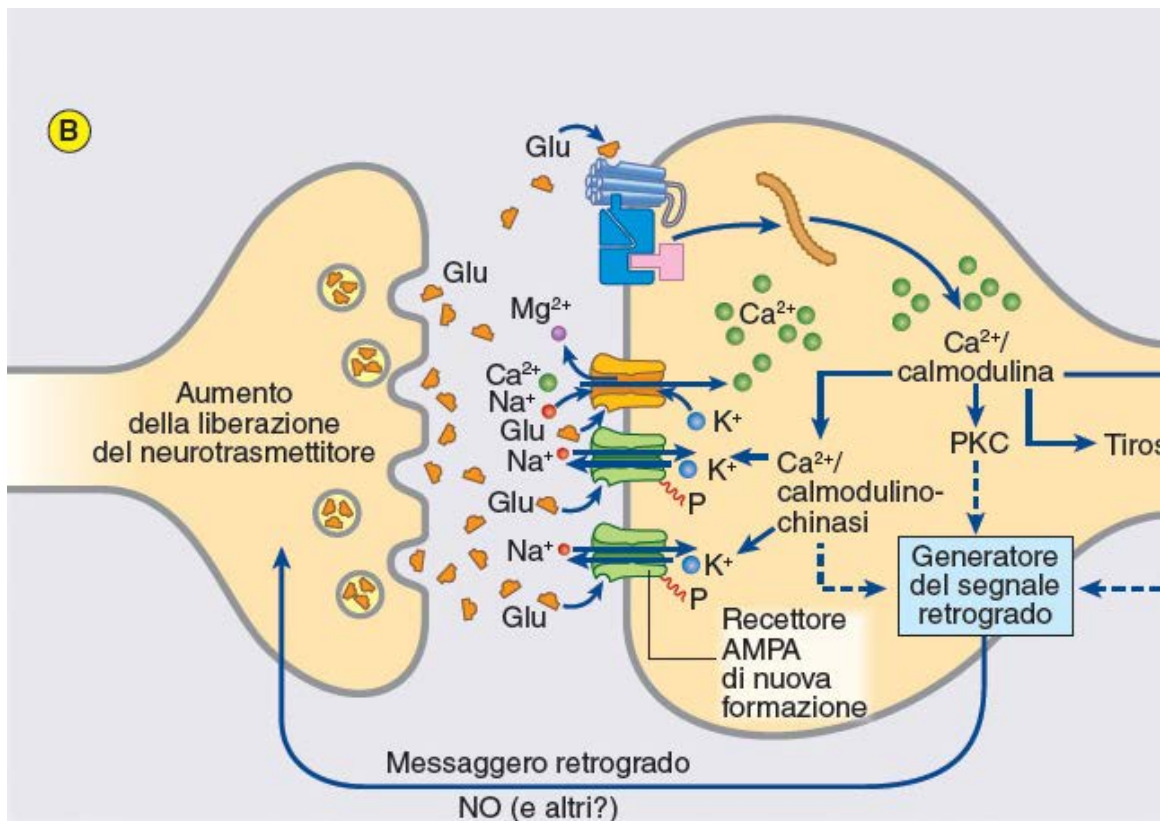


## Normale trasmissione sinaptica (stimolazione 0.1 Hz)



- Attivazione AMPA
- NMDA bloccato da  $Mg^{2+}$

## stimolazione intermedia (25-50 Hz)



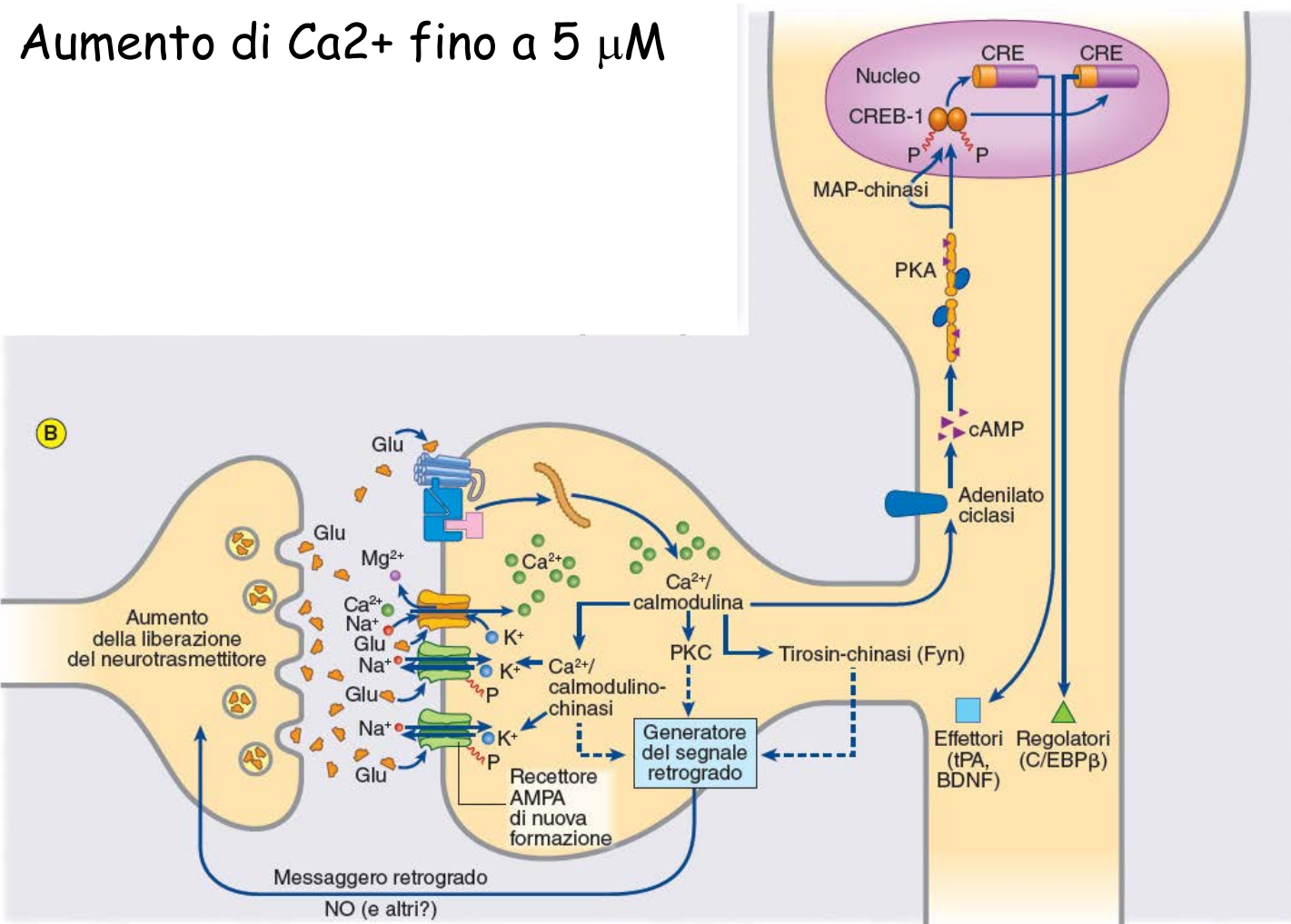
- Sblocco voltaggio-dipendente dei recettori NMDA
- Ingresso Ca<sup>2+</sup> el neurone postsinaptico
- Attivazione mGLuR (via IP3) e rilascio di Ca<sup>2+</sup> dal reticolo endoplasmatico

Eventi calcio-dipendenti:

- Fosforilazione AMPA
- Incorporazione in membrana di nuovi recettori
- Attivazione messaggeri retrogradi (NO) con conseguente aumento del rilascio di glutammato

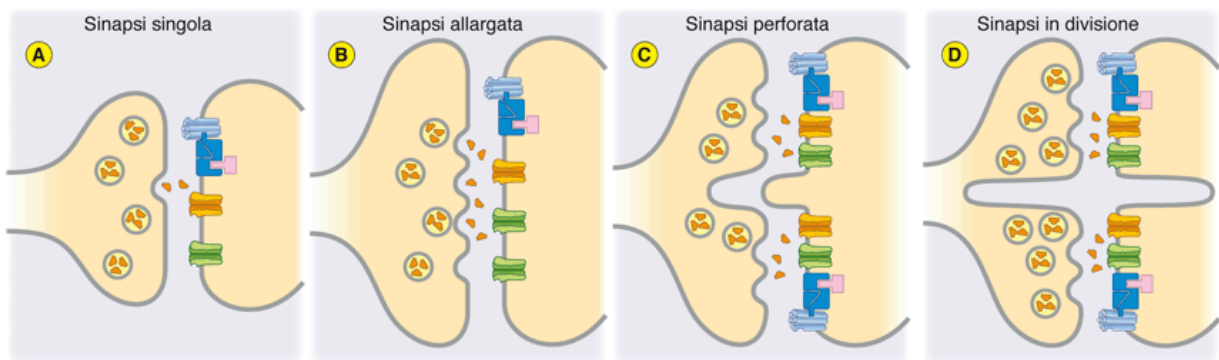
## stimolazione alta frequenza (100 Hz)

Aumento di  $\text{Ca}^{2+}$  fino a  $5 \mu\text{M}$



- attivazione via cAMP/PKA/MAP chinasi
- Attivazione fattori di trascrizione (CREB-1)
- Stimolazione dell'espressione di fattori neurotrofici (BDNF) che inducono modificazioni funzionali e strutturali delle sinapsi
- Attivazione vie nervose che utilizzano ACh, DA, NA, serotonina

- Allargamento contatto sinaptico
- Sdoppiamento del bottone sinaptico
- Formazione di nuove spine dendritiche



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

# • ALTERAZIONI DELL'ATTIVITA' SINAPTICA

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

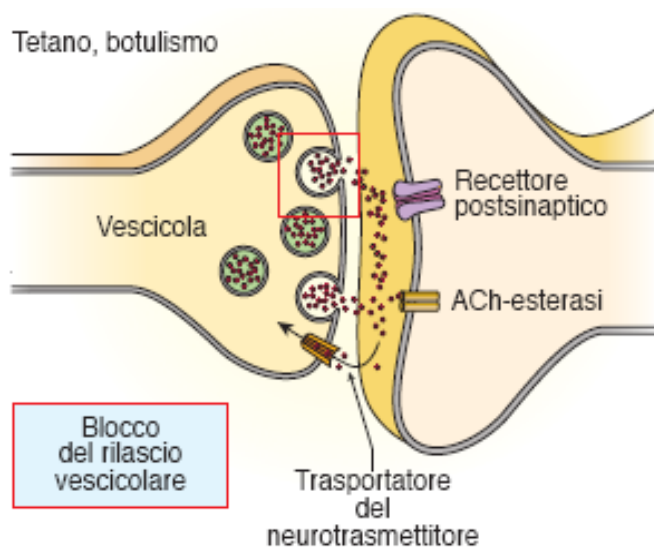
Questi effetti sono esercitati attraverso:

- 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 tossina tetanica (**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

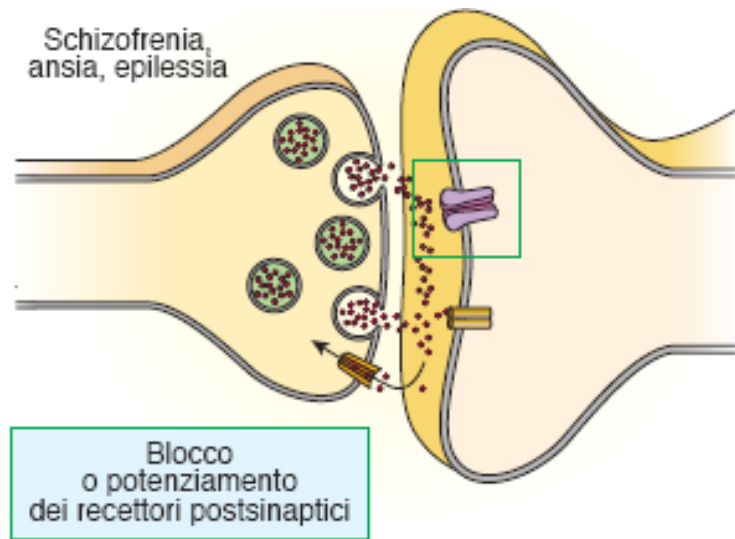


## 2- Alterazione dell'interazione neurotrasmettitore-recettore

- 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

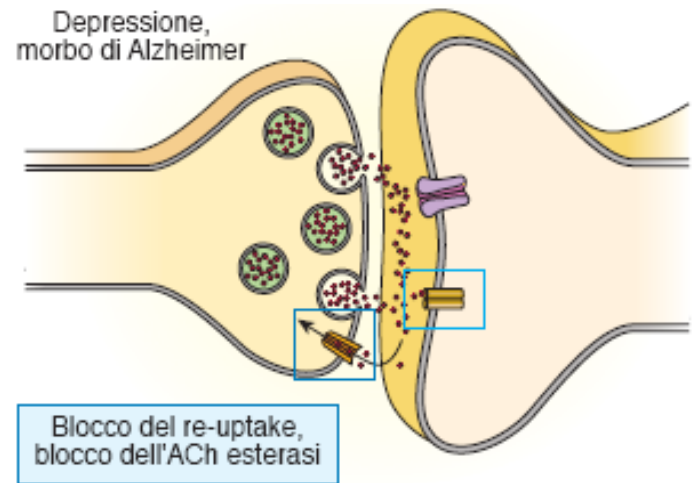
- le benzodiazepine (**Diazepam**, Valium) sono **ansiolitici** che agiscono sui recettori GABA<sub>A</sub> potenziando l'interazione del GABA con il recettore
- producono un potenziamento dell'azione inibitoria GABAergica



### 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

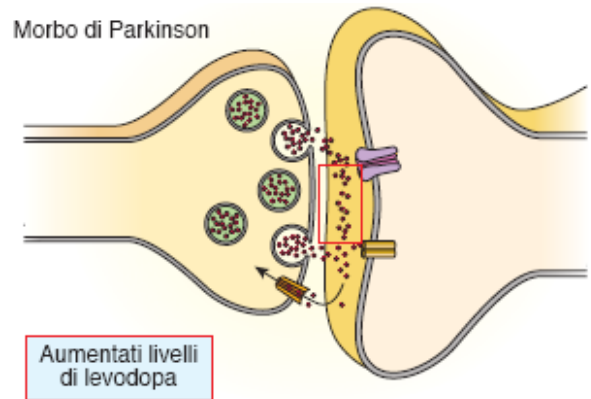
- nell'**Alzheimer** la perdita di memoria e l'insorgere della demenza è associata ad una forte perdita di neuroni **colinergici** e riduzione del numero di recettori **nicotinici** dell'area cognitiva pre-frontale con conseguente riduzione di **ACh** in quell'area
- le terapie più efficaci sono basate 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



## **Scheda di approfondimento 53-1**

### **(fisiologia di genere-Sistema Nervoso)**

Sebbene esista una grande variabilità individuale, e le differenze possano essere influenzate da fattori culturali, ambientali, esistono

- Differenze nel controllo emotivo, attivazione del sistema limbico e cervelletto
- Differenze nell'attivazione amigdala in risposte a stimoli potenzialmente minacciosi
- Differenze nello sviluppo del linguaggio (in età precoce)
- Differenze nell'insorgenza di alcune malattie (Alzheimer, Parkinson, depressione, ansia, epilessia, autismo.).