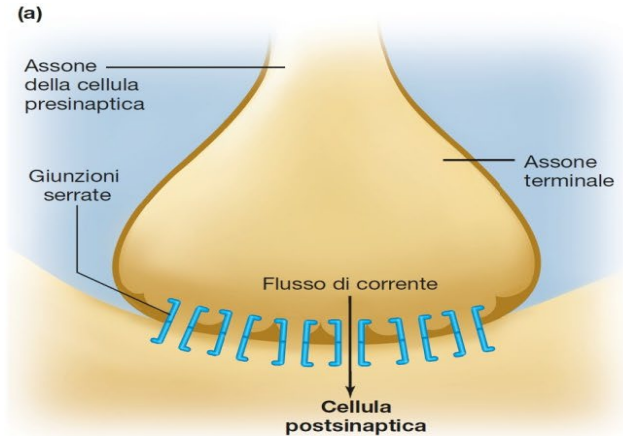
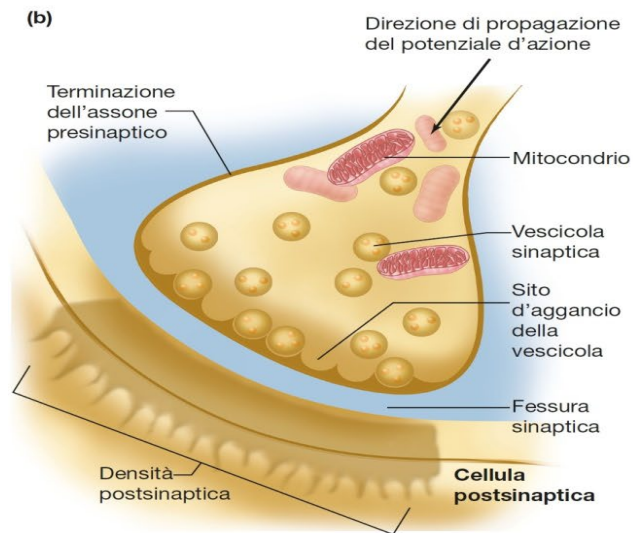


2.1 LA SINAPSI

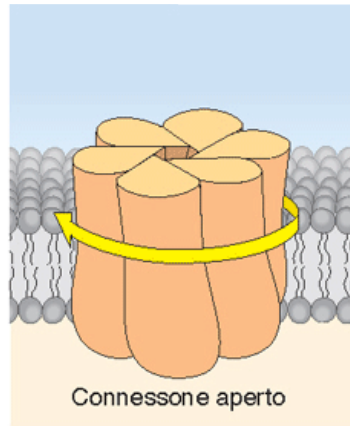
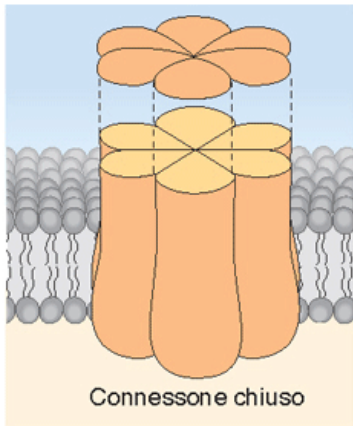
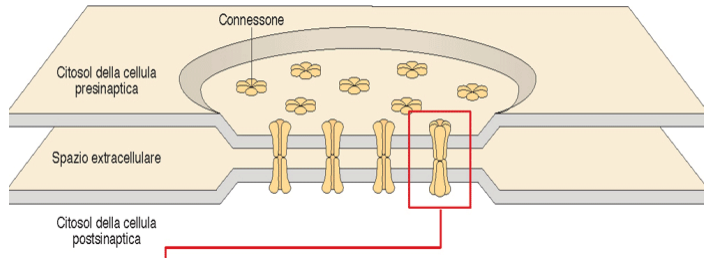


SINAPSI ELETTRICA



SINAPSI CHIMICA

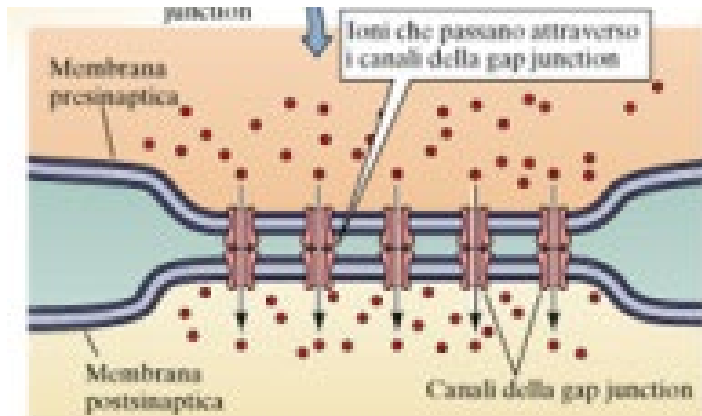
LA SINAPSI ELETTRICA (GAP JUNCTION)

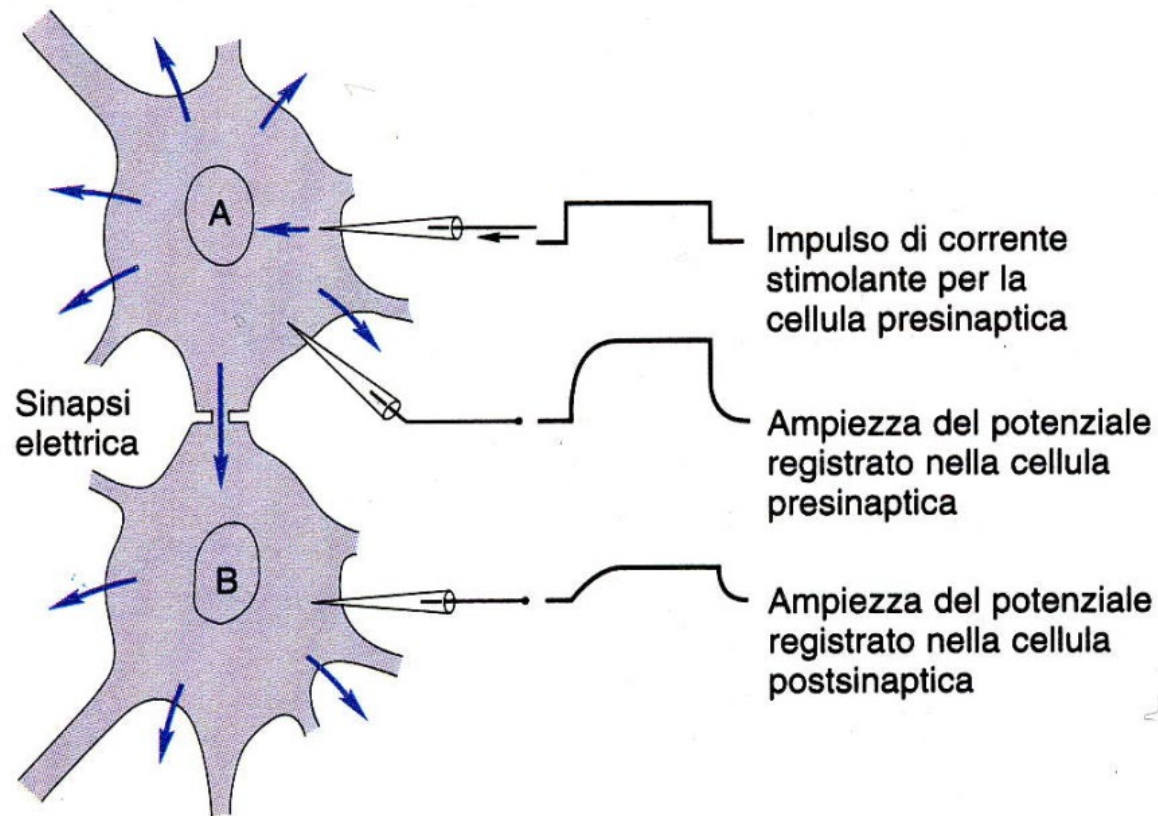


Formata da 2 *connessioni*, connette il citoplasma di due cellule contigue.

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





Il potenziale postsinaptico registrato non ha ritardo sinaptico ma ha una ampiezza ridotta.

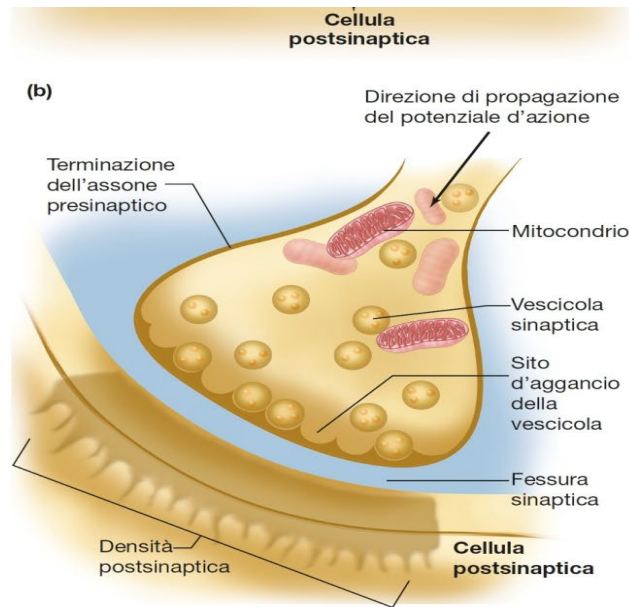
- la trasmissione elettrica avviene anche quando il segnale presinaptico è sotto soglia
- la variazione di potenziale nella cellula postsinaptica è proporzionale all'ampiezza e alla durata del segnale presinaptico

RUOLO FUNZIONALE

- **sincronizzazione rapida dei segnali nervosi in cellule accoppiate elettricamente**

LA SINAPSI CHIMICA

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



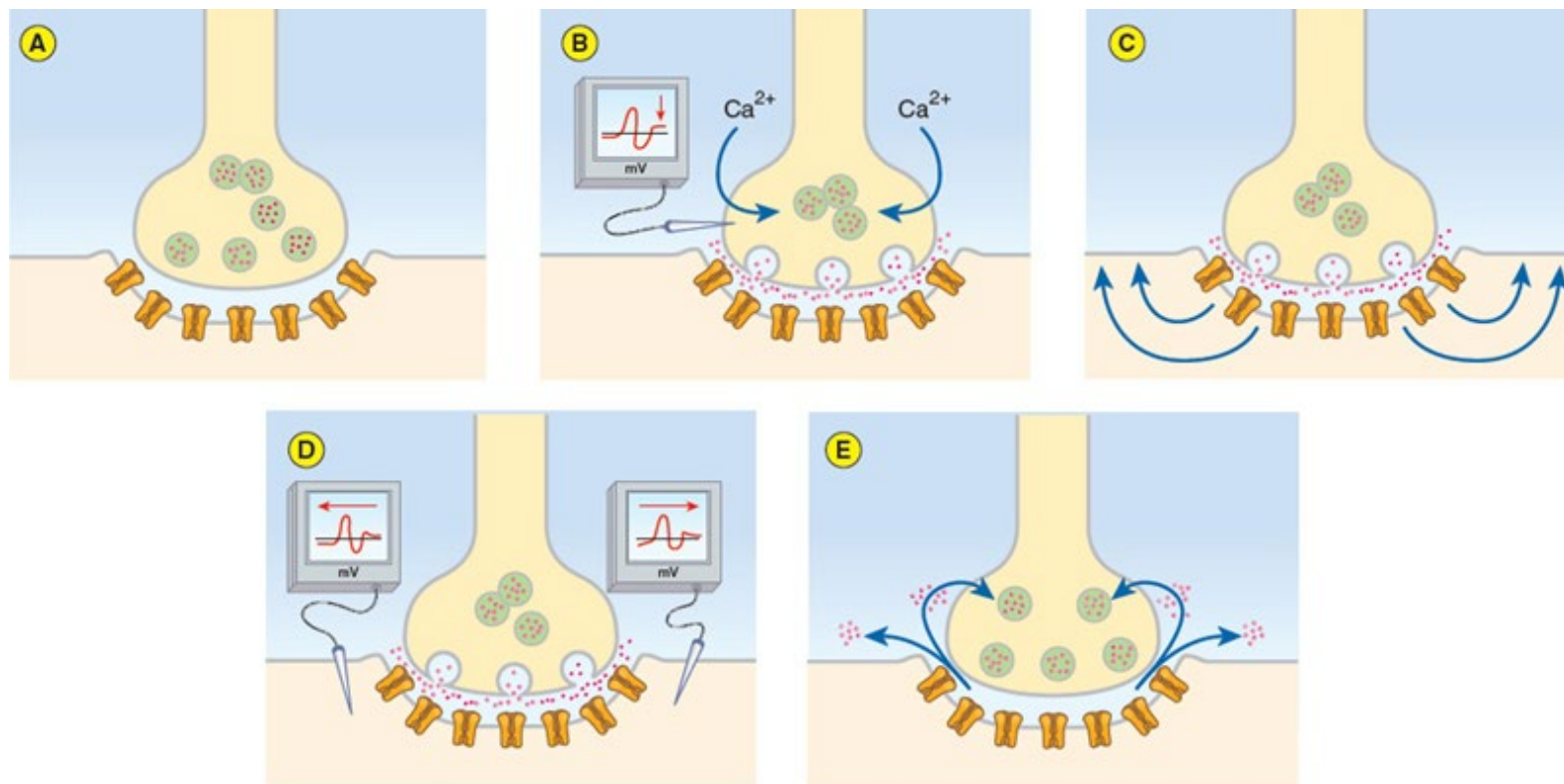
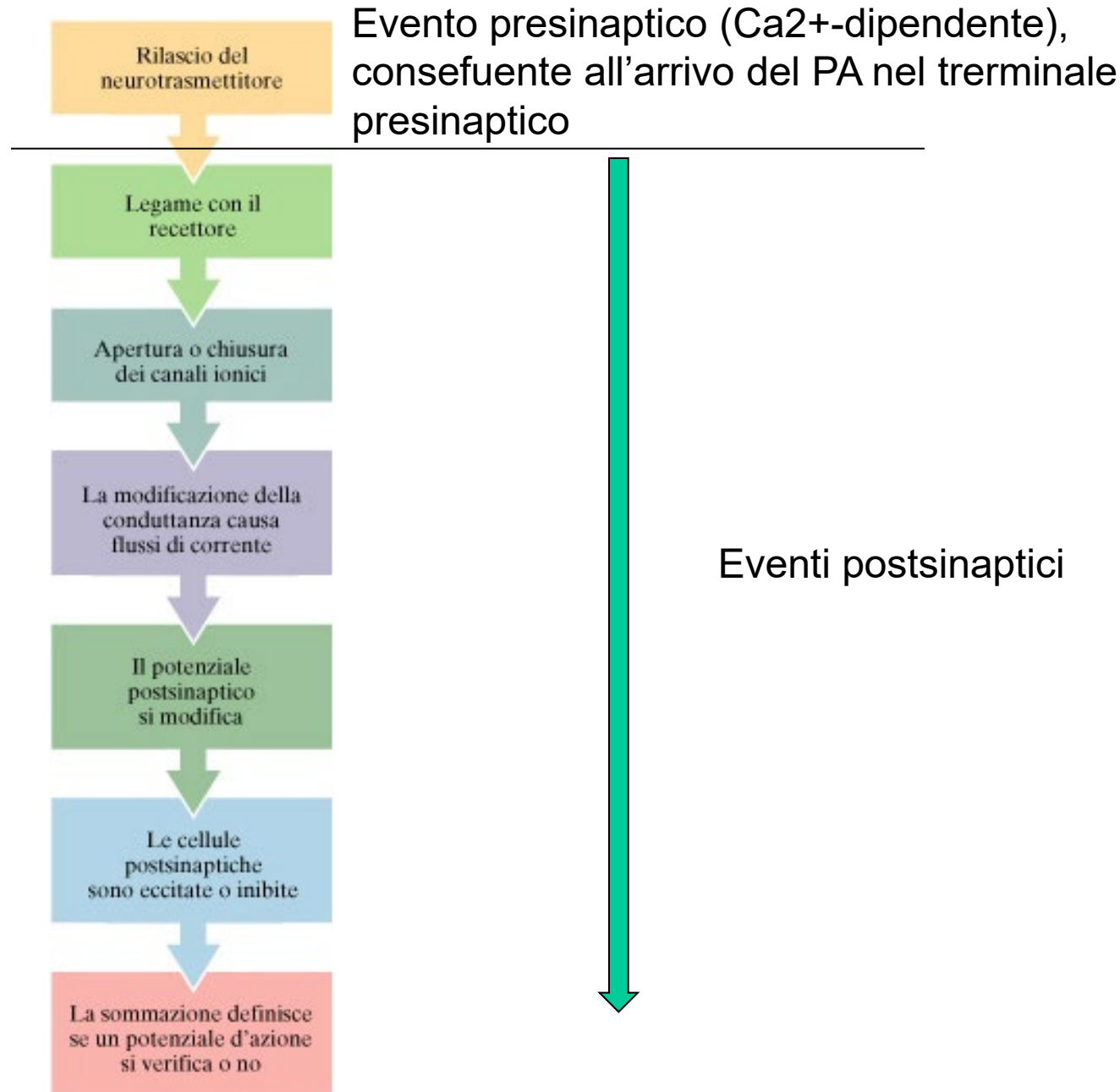


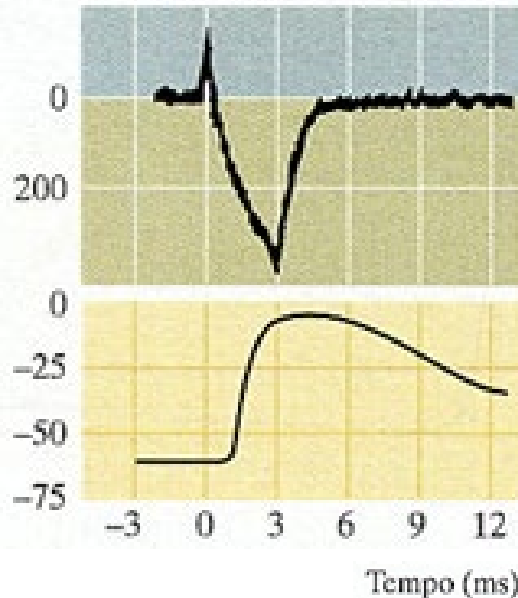
Figura 4.5 Fasi della trasmissione chimica. **(A)** Nella sinapsi chimica, a riposo, il neurotrasmettitore si trova racchiuso nelle vescicole sinaptiche. **(B)** La trasmissione sinaptica chimica inizia con la liberazione del neurotrasmettitore indotta dal potenziale d'azione presinaptico. Questo processo è Ca^{2+} -dipendente e richiede l'apertura dei canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti presenti nella membrana della terminazione presinaptica. **(C)** Il neurotrasmettitore diffonde attraverso la fessura sinaptica e si lega a specifiche molecole recettoriali presenti nella membrana della cellula postsinaptica. Il legame del neurotrasmettitore ai rispettivi recettori causa una variazione del potenziale circoscritto alla regione della membrana sinaptica in cui i recettori sono presenti. Successivamente, si generano correnti elettrotoniche tra la membrana sinaptica e le regioni di membrana elettricamente eccitabili limitrofe, dove sono presenti i canali del Na^+ e del K^+ voltaggio-dipendenti. **(D)** Se l'intensità delle correnti elettrotoniche rende il potenziale della membrana eccitabile pari o superiore al valore soglia, nella cellula postsinaptica insorge il potenziale d'azione. **(E)** La trasmissione termina con l'eliminazione del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica.

La trasmissione del segnale nella sinapsi chimica



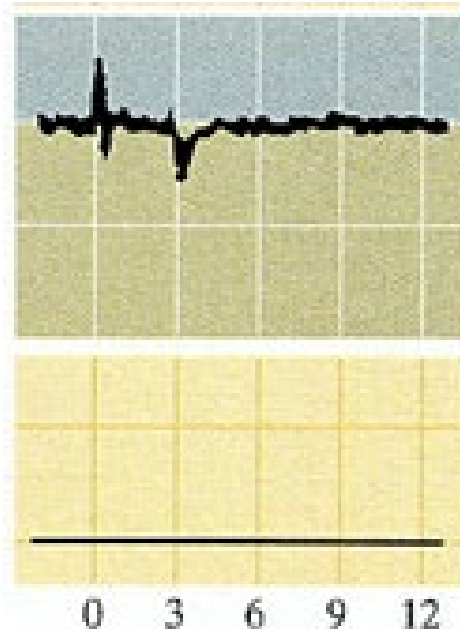
Ruolo del Ca^{2+}

Corrente
presinaptica del
calcio ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)



Corrente
presinaptica del
calcio ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)

Potenziale
postsinaptico
(mV)

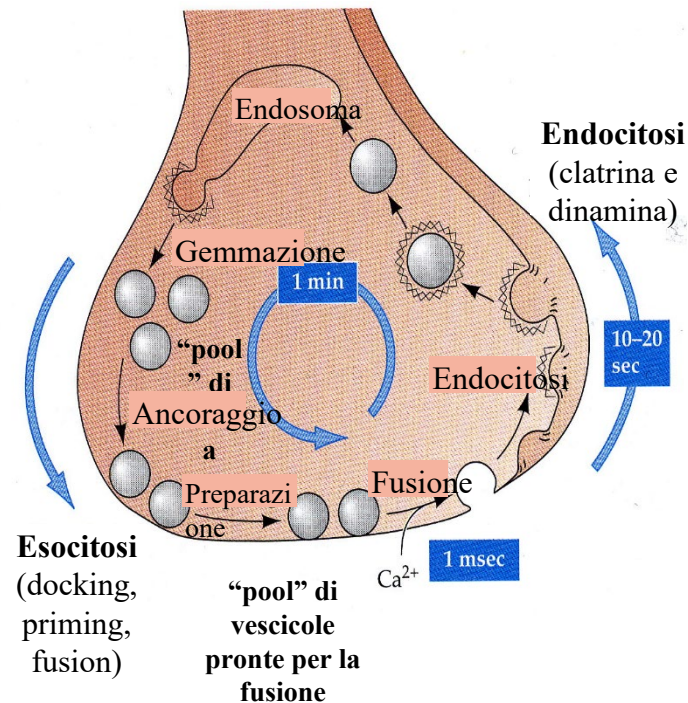


- il Ca^{2+} entra nel terminale presinaptico attraverso i canali Cav2.1 e Cav2.2
- Ca^{2+} causa liberazione di neurotrasmettitore
- il legame del neurotrasmettitore con il recettore postsinaptico determina la generazione del potenziale postsinaptico

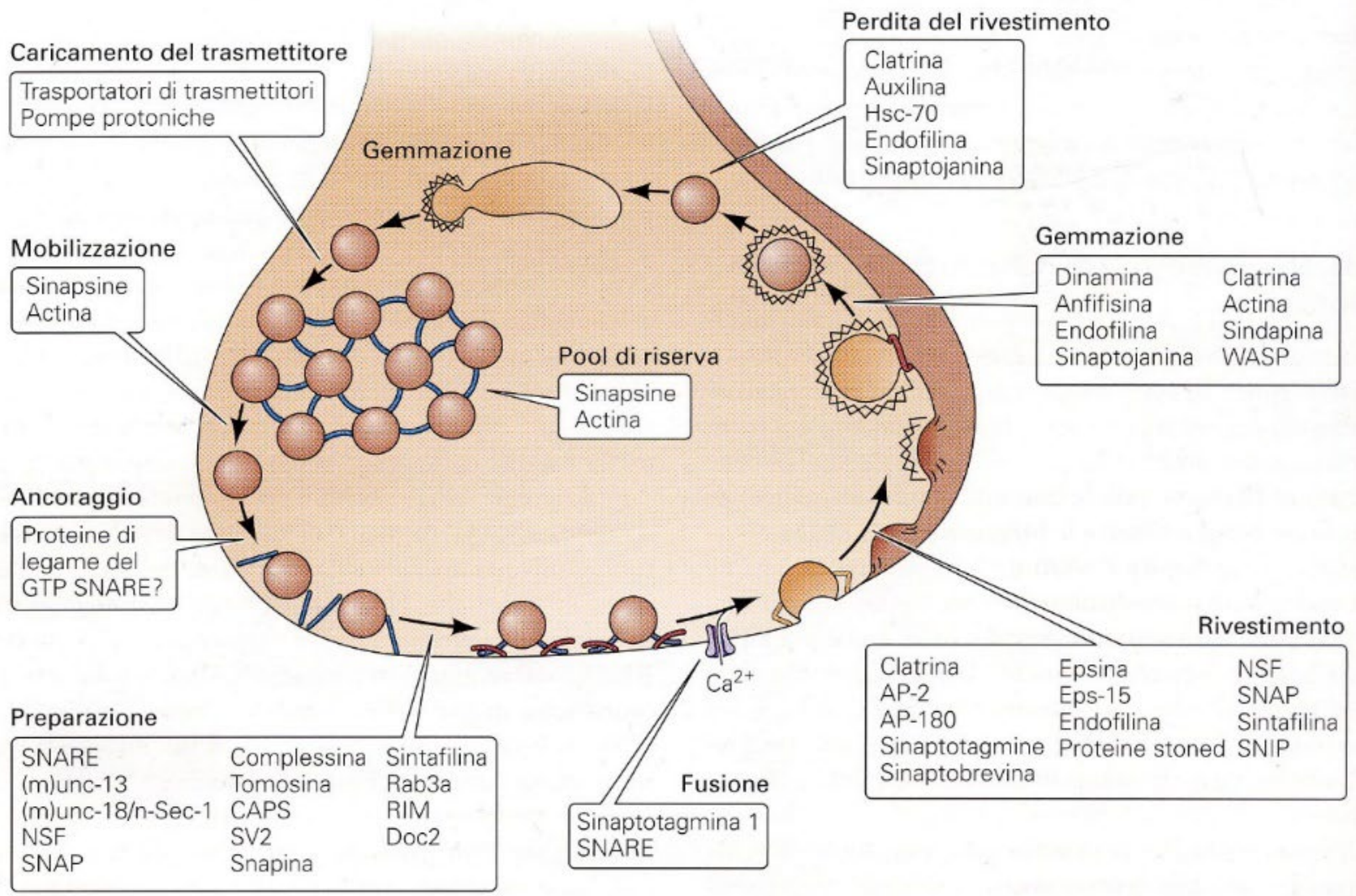
- Se i canali Cav2.1 e Cav2.2 sono bloccati, la corrente è nulla
- Non c'è liberazione di neurotrasmettitore
- Non si genera il potenziale postsinaptico: **la trasmissione sinaptica è bloccata.**

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**)



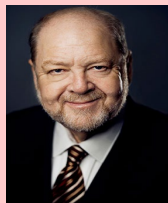
Proteine di ancoraggio delle vescicole



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



Nobel Prize for
Physiology or
Medicine 2013

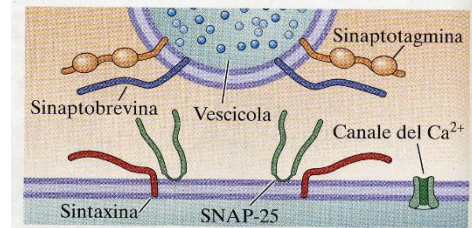
Thomas Südhof



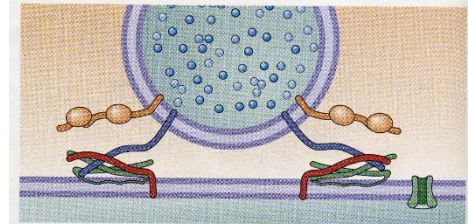
Randy Schekman



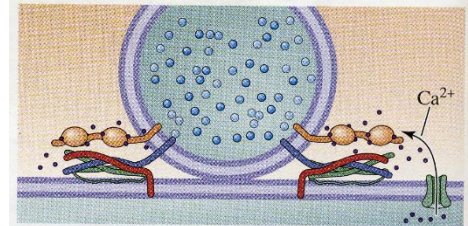
(1) La vescicola si ancora



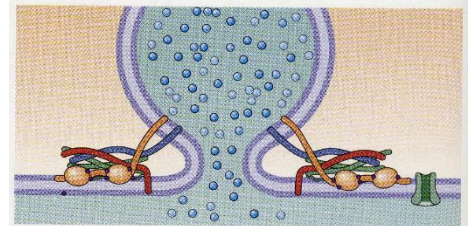
(2) Si formano i complessi SNARE per unire le membrane



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



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



RECETTORI POSTSINAPTICI

- 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 (recettore-ligando)
 - **conducono** corrente ionica (recettori ionotropi)oppure
 - **attivano** una **proteina G** che attiva **2i messaggeri** che agiscono sui rispettivi **effettori** (recettori metabotropi)

Recettori ionotropi

il recettore ionotropo **è un canale ionico 'ligando-dipendente'**

sono recettori ionotropi:

nAChR

GABA_A

glicina

serotonina

NMDA

AMPA

kainato

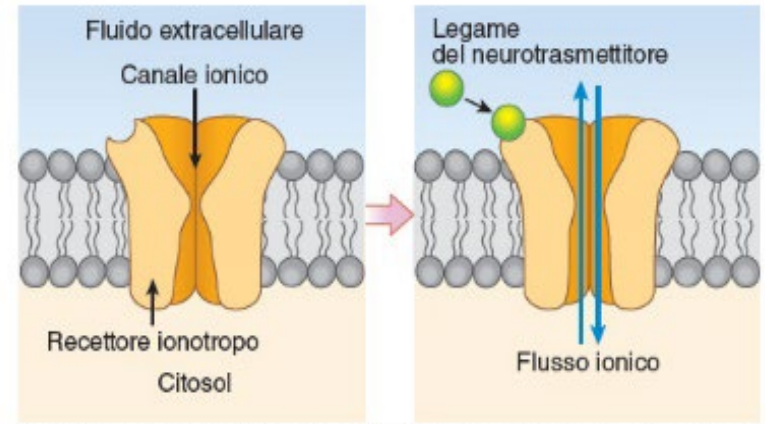


Figura 4.6 Recettori ionotropi. Il legame del neurotrasmettitore nel sito specifico del canale ligando-dipendente determina una modificazione strutturale della proteina generando un flusso ionico che altera in modo transiente le proprietà elettriche della cellula postsinaptica.

- Rapida cinetica di apertura (ms), la risposta postsinaptica è veloce
- Conducono correnti ioniche (di una sola specie ionica o miste, per più specie ioniche)
- Possono causare depolarizzazione o iperpolarizzazione

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

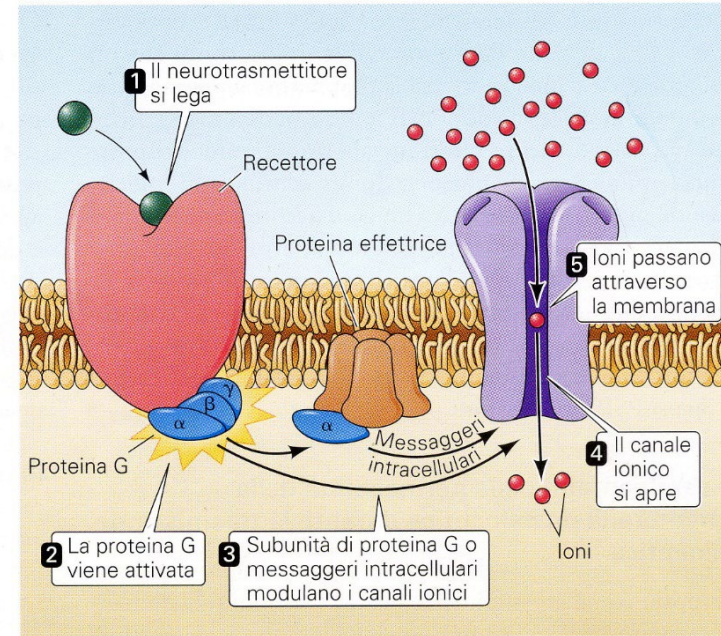
dopaminergici

serotoninergici

purinergici

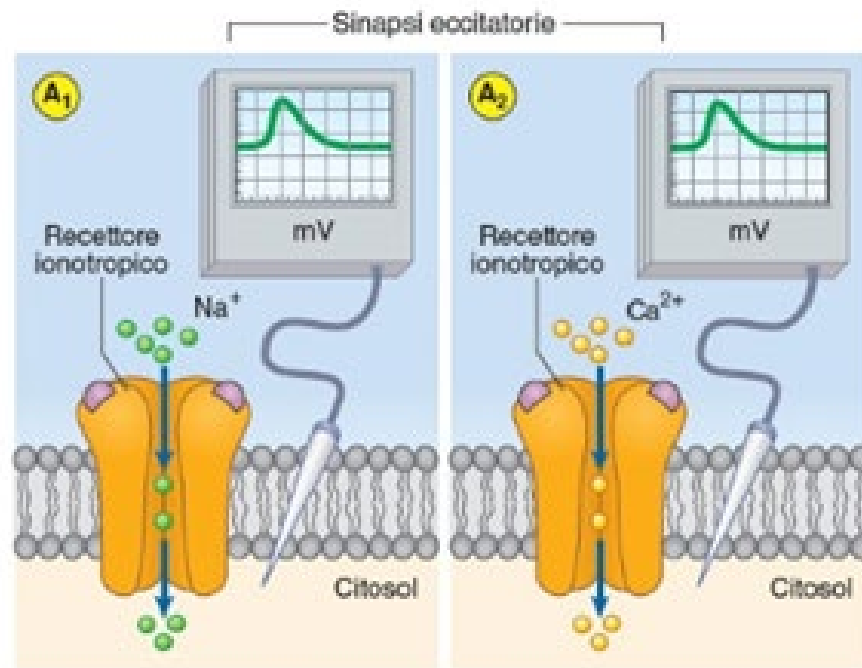
- azione lenta (100 ms-100 s)
- Possono avere effetto eccitatorio o inibitorio

(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



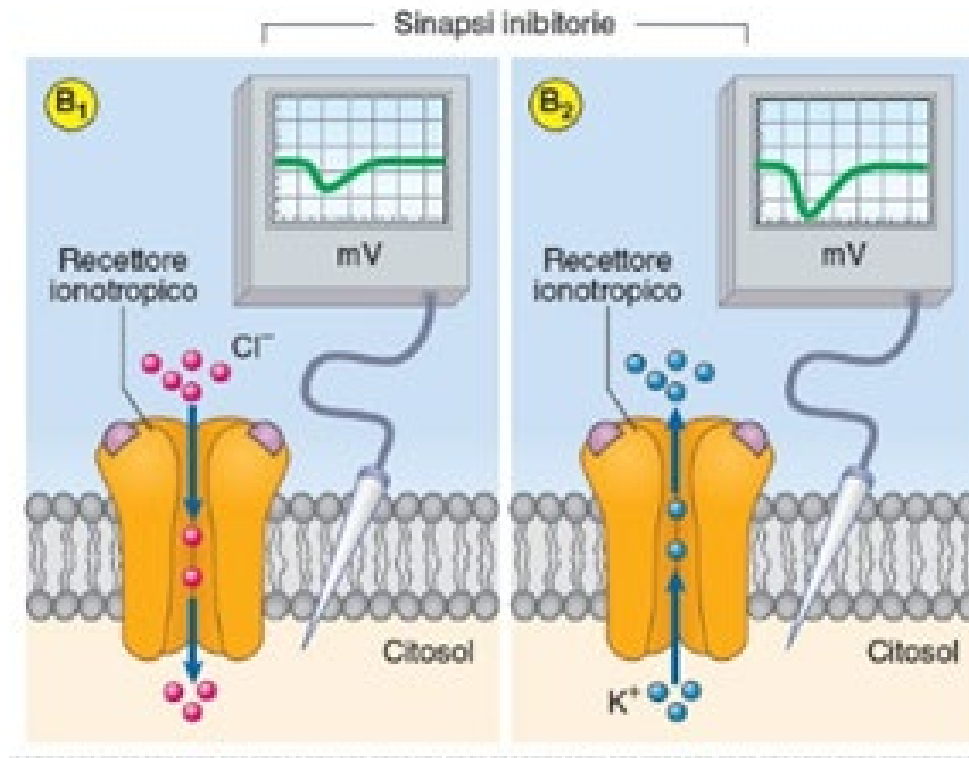
- A livello postsinaptico si generano EPSP (excitatory post synaptic potentials) causati dall'apertura di canali ionici selettivi per:

Na⁺

Na⁺ + K⁺

Na⁺ + Ca²⁺

ATTIVITÀ SINAPTICA INIBITORIA



A livello postsinaptico si generano IPSP (inhibitory post synaptic potentials) causati dall'apertura di canali selettivi per:

K⁺

Cl⁻