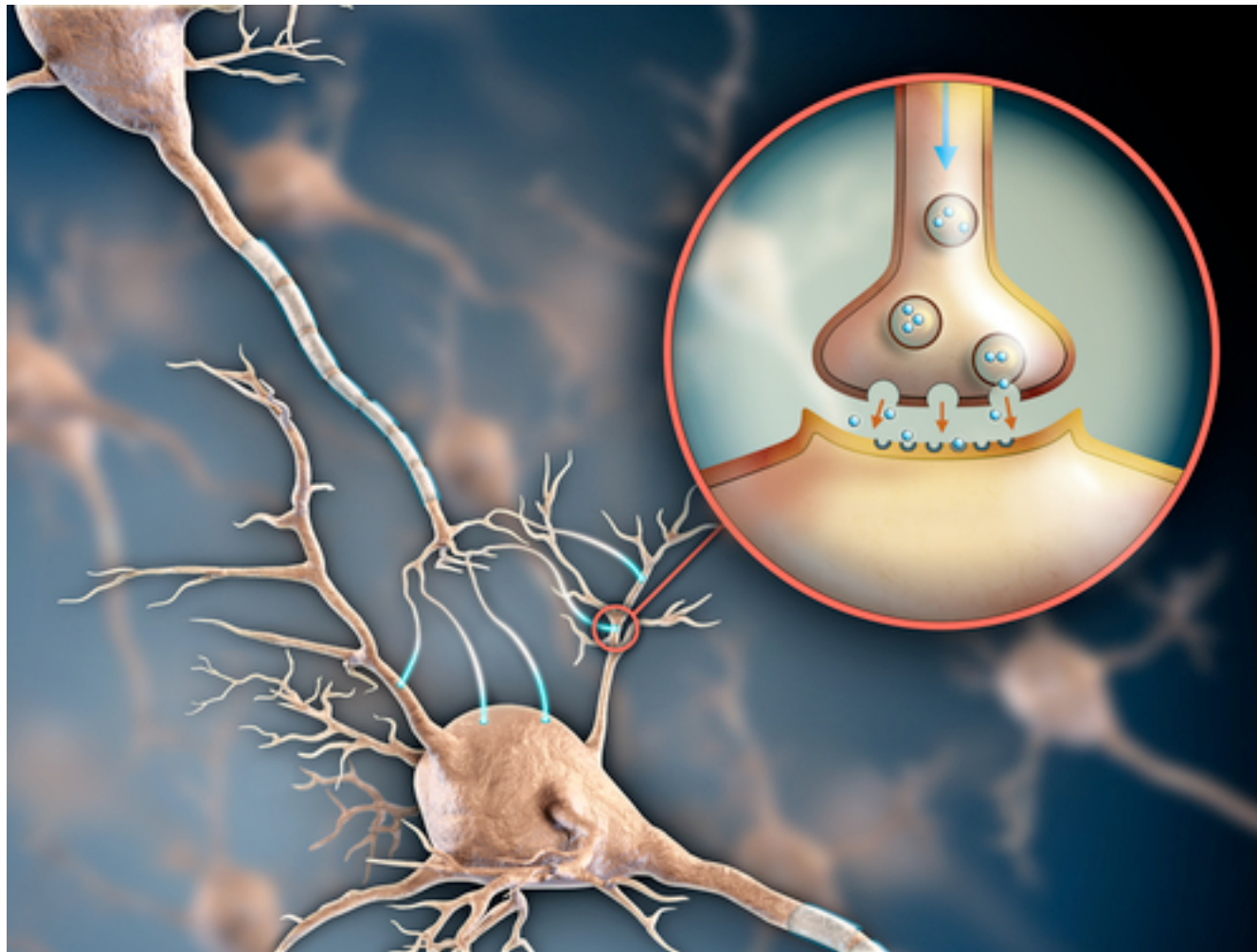


I neurotrasmettitori



Riquadro 5.1

GLI ESPERIMENTI DI OTTO LOEWI

L'idea della sinapsi si è formata nella prima metà del XX secolo grazie soprattutto alle scoperte di Ramon y Cajal che dimostrò che le cellule nervose hanno una propria individualità e che la trasmissione nervosa da un neurone all'altro avviene principalmente "per contiguità e non per continuità". Sherrington fece suo questo concetto applicandolo allo studio delle sinapsi del midollo spinale coinvolte nell'arco riflesso. Egli dimostrò che le scariche riflesse sono graduali, si possono sommare, esibiscono eccitazione e inibizione e spesso durano più dello stimolo necessario a produrle. Inoltre, gli studi di Dale e Loewi hanno inequivocabilmente dimostrato come le sinapsi comunicino mediante segnali chimici, rilasciati da impulsi nervosi.

Di particolare rilievo è l'esperienza di O. Loewi che nel 1921 dimostrò che l'acetilcolina rilasciata dal nervo vago è capace di inibire la contrazione muscolare cardiaca. Basandosi sul fatto che un cuore isolato di rana propriamente perfuso continua a battere, stimolò il nervo vago. In seguito a stimolazione notò un rallentamento del battito cardiaco. Prese quindi il liquido di perfusione e l'utilizzò per perfondere un secondo cuore di rana non stimolato. L'aggiunta del liquido proveniente dal cuore stimolato era capace di rallentare il battito cardiaco anche nel secondo cuore non stimolato. Loewi pensò che il vago rilasciasse nel liquido di perfusione una sostanza capace di inibire la contrazione muscolare. In seguito è stato dimostrato che questa sostanza è l'acetilcolina.

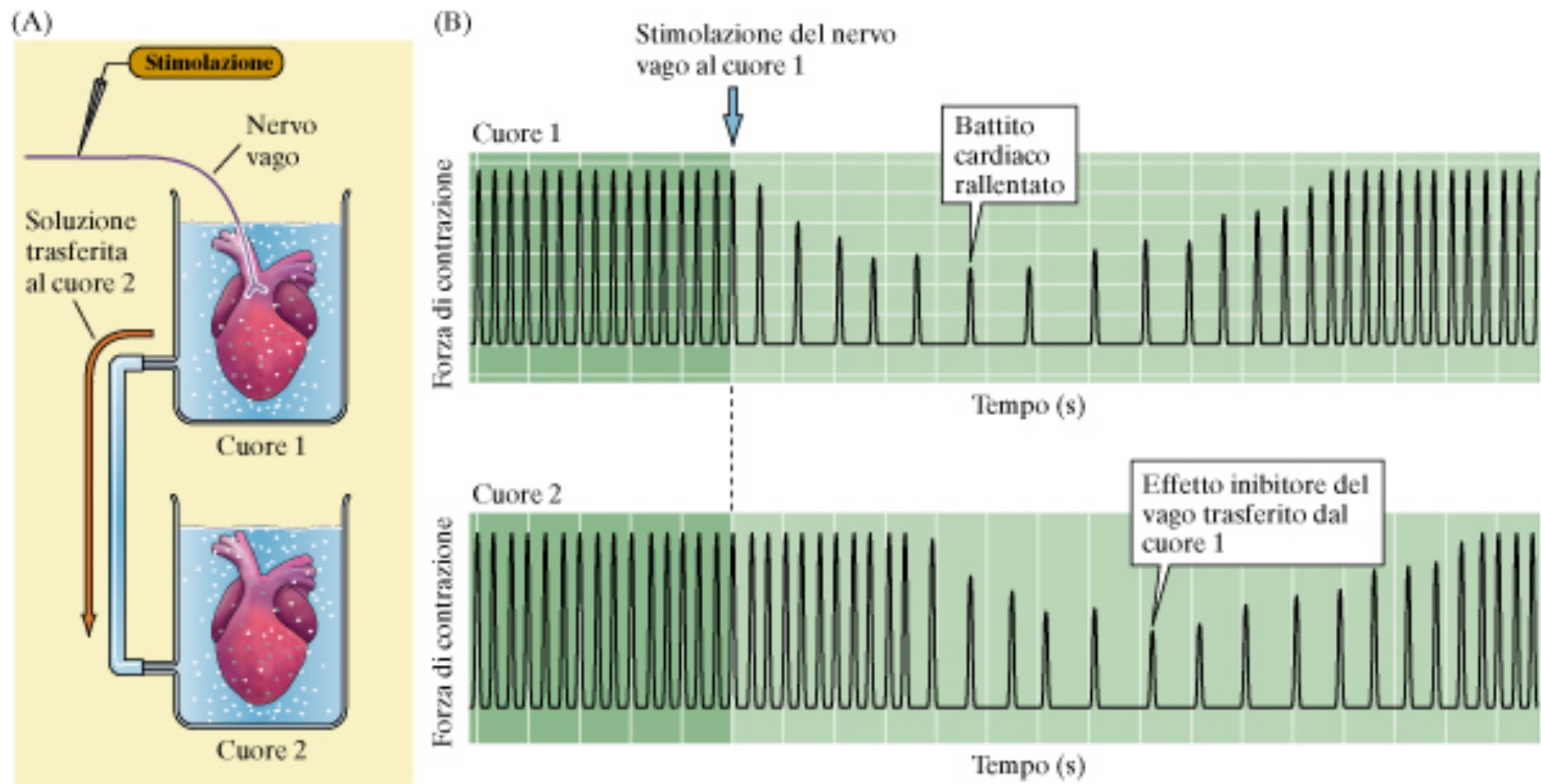
Già C. Bernard nel 1849 aveva notato che il curaro, un veleno usato dagli Indios del Sud America per paralizzare le loro prede, era in grado di bloccare la trasmissione dal nervo al muscolo.

Mezzo secolo dopo, T. Elliot aveva notato come l'adrenalina induceva contrazione del muscolo liscio denervato e suggeriva che la contrazione muscolare dipendesse dall'azione di una sostanza chimica liberata dal nervo. Tuttavia, l'idea che la trasmissione sinaptica fosse mediata da messaggeri chimici non era scontata. Erano ancora numerosi i fautori della trasmissione per continuità, e cioè coloro che ritenevano che la comunicazione intercellulare dipendesse dalla corrente elettrica che passava direttamente da un neurone all'altro. La disputa tra fautori della continuità e della contiguità è così riportata da Alexander Forbes di Harvard riferendosi a un simposio sulla sinapsi tenutosi nel 1939:

"... Così andava avanti la disputa. Dale faceva notare come non fosse ragionevole supporre che la natura avesse provveduto a liberare nelle cellule gangliari l'acetilcolina, la più potente sostanza stimolante conosciuta, al solo scopo di ingannare i fisiologi. Monnier replicava come non fosse ugualmente ragionevole che i potenziali d'azione giungessero alle sinapsi con voltaggi apparentemente adeguati a eccitare le cellule gangliari al solo scopo di farsi beffa dei fisiologi."

Tale disputa andò avanti fino agli anni Cinquanta quando, con l'uso dei microelettrodi per registrazioni elettrofisiologiche da singoli neuroni, è stato possibile dimostrare l'esistenza di sinapsi elettriche e chimiche.

Alla scoperta del primo neurotrasmettore: l'ACh



I criteri per definire i neurotrasmettitori:

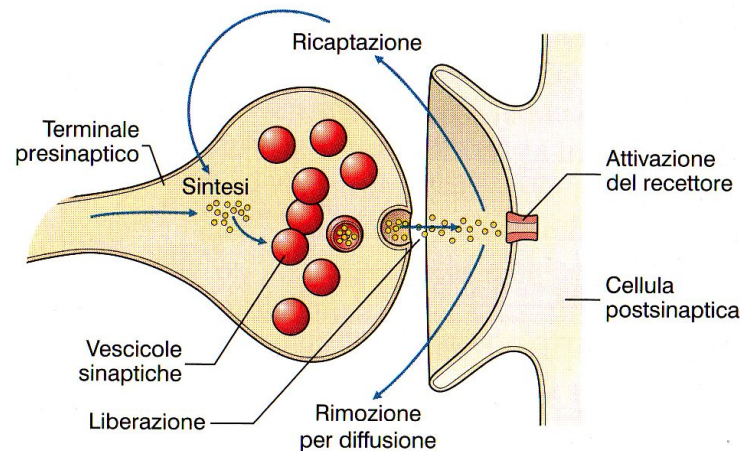
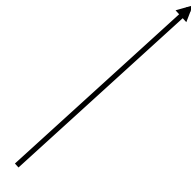


Figura 5.11 Schema di sinapsi chimica. Il neurotrasmettitore liberato dalle vescicole si lega ai recettori presenti sulla membrana postsinaptica e poi viene rimosso per diffusione o per ricaptazione attiva da parte di trasportatori.

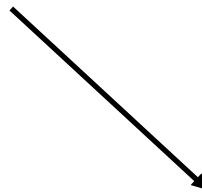
- essere sintetizzati nel neurone presinaptico;
- essere contenuti in vescicole sinaptiche e rilasciati per esocitosi;
- essere liberati nella fessura sinaptica;
- legarsi con elevata selettività a recettori postsinaptici alterando le proprietà elettriche della membrana postsinaptica (si legano anche ai recettori presinaptici);
- la loro azione è bloccata da antagonisti recettoriali specifici;
- essere smaltiti o degradati rapidamente.

I neurotrasmettitori
sono i **messaggeri chimici**
del sistema nervoso:



**Neurotrasmettitori a
basso peso molecolare**

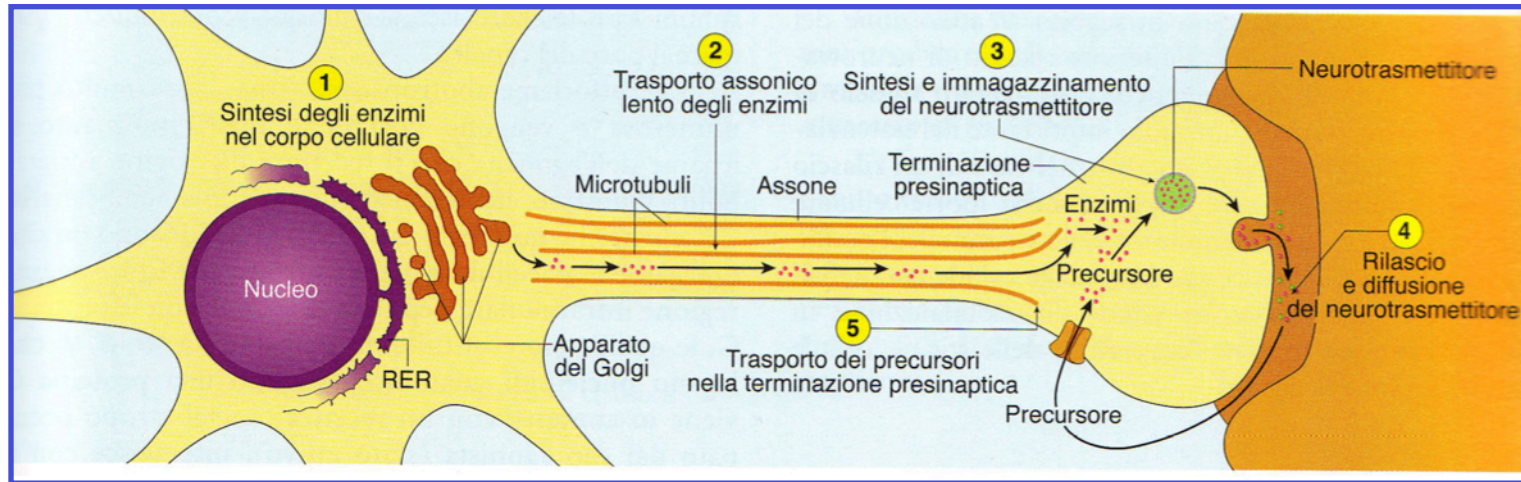
contenuti in vescicole piccole
(50 nm diametro)



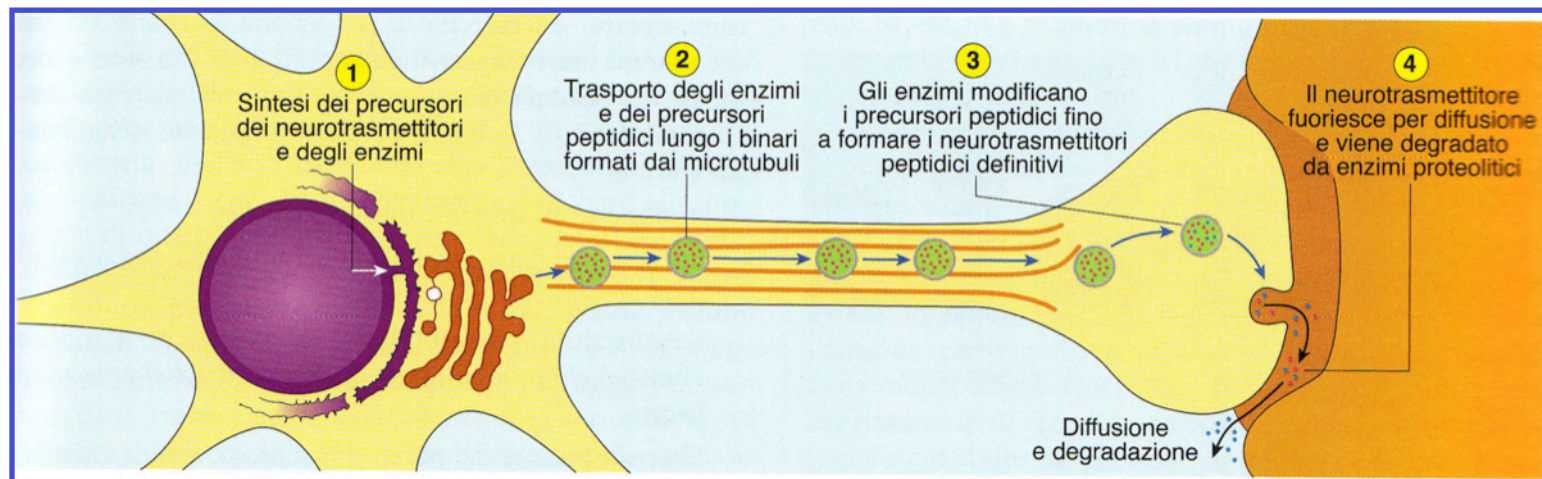
**Neurotrasmettitori ad alto
peso molecolare: i peptidi
neuroattivi**

contenuti in vescicole grandi
(100-200 nm diametro)

I neurotrasmettitori a basso peso molecolare sono sintetizzati *in loco*



I neuropeptidi sono sintetizzati nel soma e trasportati alla terminazione



I neuropeptidi

PRINCIPALI NEUROTRASMETTITORI PEPTIDICI

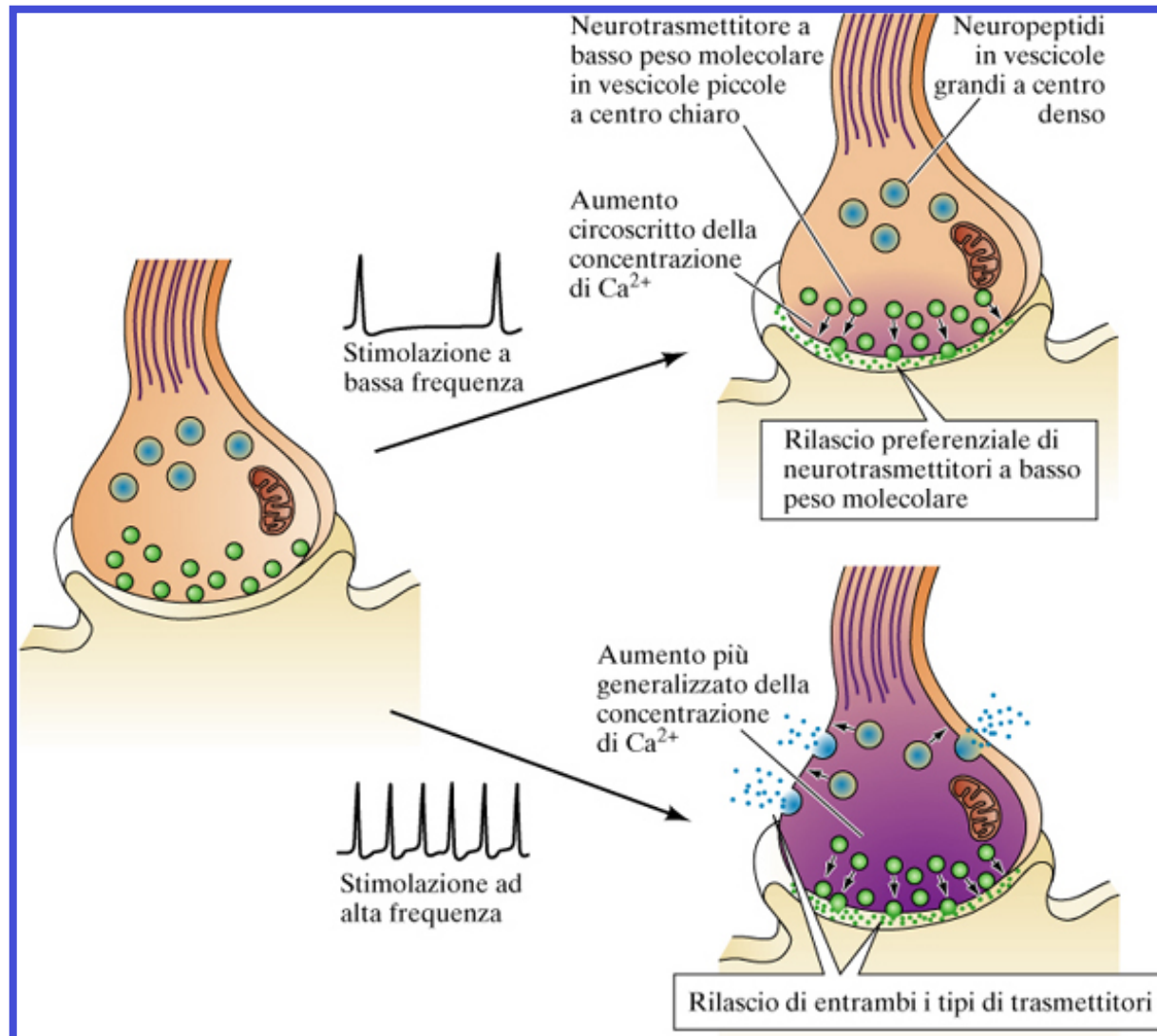
NEUROPEPTIDI	Aminoacidi
Leu-encefalina	5
Met-encefalina	5
α -Endorfina	16
β -Endorfina	30
Sostanza P	11
Somatostatina 14	14
Ormone rilasciante la tireotropina (TRH)	3
Ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH)	10
Angiotensina II	8
Vasopressina	9
Ossitocina	9
Colecistochinina octapeptide (CCK-8)	8
Peptide intestinale vasoattivo (VIP)	27
Neuropeptide Y	36
Neurotensina	12
Bombesina (BBS-14)	14

Figura 4.19 Neurotrasmettitori peptidici. La figura indica i principali neurotrasmettitori peptidici e la lunghezza della loro catena aminoacidica.

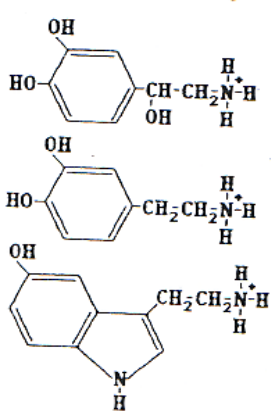
Modalità d'azione dei neuropeptidi

- vengono liberati attraverso un meccanismo di esocitosi e possono agire come ormoni;
- vengono rapidamente degradati per azione di enzimi o per diffusione;
- la loro sintesi richiede ore/giorni;
- eccitano o inibiscono le cellule bersaglio;
- spesso sono colocalizzati con i neurotrasmettitori (e agiscono come neuromodulatori).

Il rilascio dei neuropeptidi è modulato dalla frequenza dei potenziali d'azione



I neurotrasmettitori a basso peso molecolare

$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}^+}{\text{N}}}-\text{H}$	Acetilcolina	trasmettitore specifico della giunzione neuromuscolare; ubiquitaria nel S.N. centrale e periferico, dove può avere azione eccitatoria o inibitoria
<p><i>Aminoacidi:</i></p> $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{O}}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}^+}{\text{N}}}-\text{H}$ $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{O}}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}^+}{\text{N}}}-\text{H}-\text{COO}^-$ $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{O}}-\text{C}-\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}^+}{\text{N}}}-\text{H}$	GABA (ac. γ -amino-butirrico) Acido glutamico Glicina	S.N. centrale; azione sempre inibitoria S.N. centrale ed organi sensoriali; azione eccitatoria S.N. centrale; azione inibitoria
<p><i>Amine aromatiche o "biogene":</i></p> 	Noradrenalina Dopamina Serotonina (5-idrossitriptamina)	S.N. centrale e periferico; può avere azione eccitatoria o inibitoria S.N. centrale; azione eccitatoria o inibitoria S.N. centrale; azione eccitatoria

I neurotrasmettitori attivano i recettori ionotropici e metabotropici

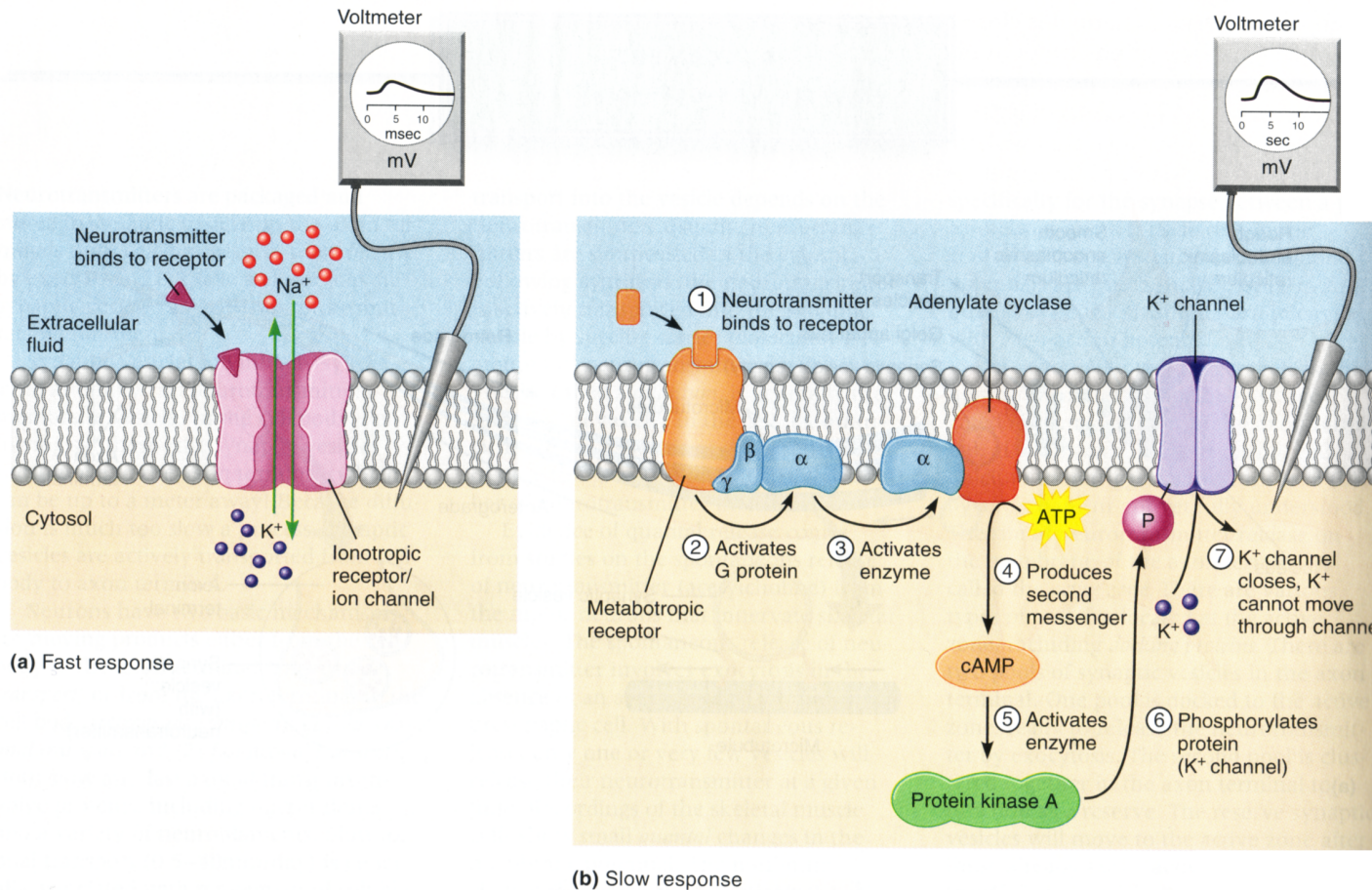
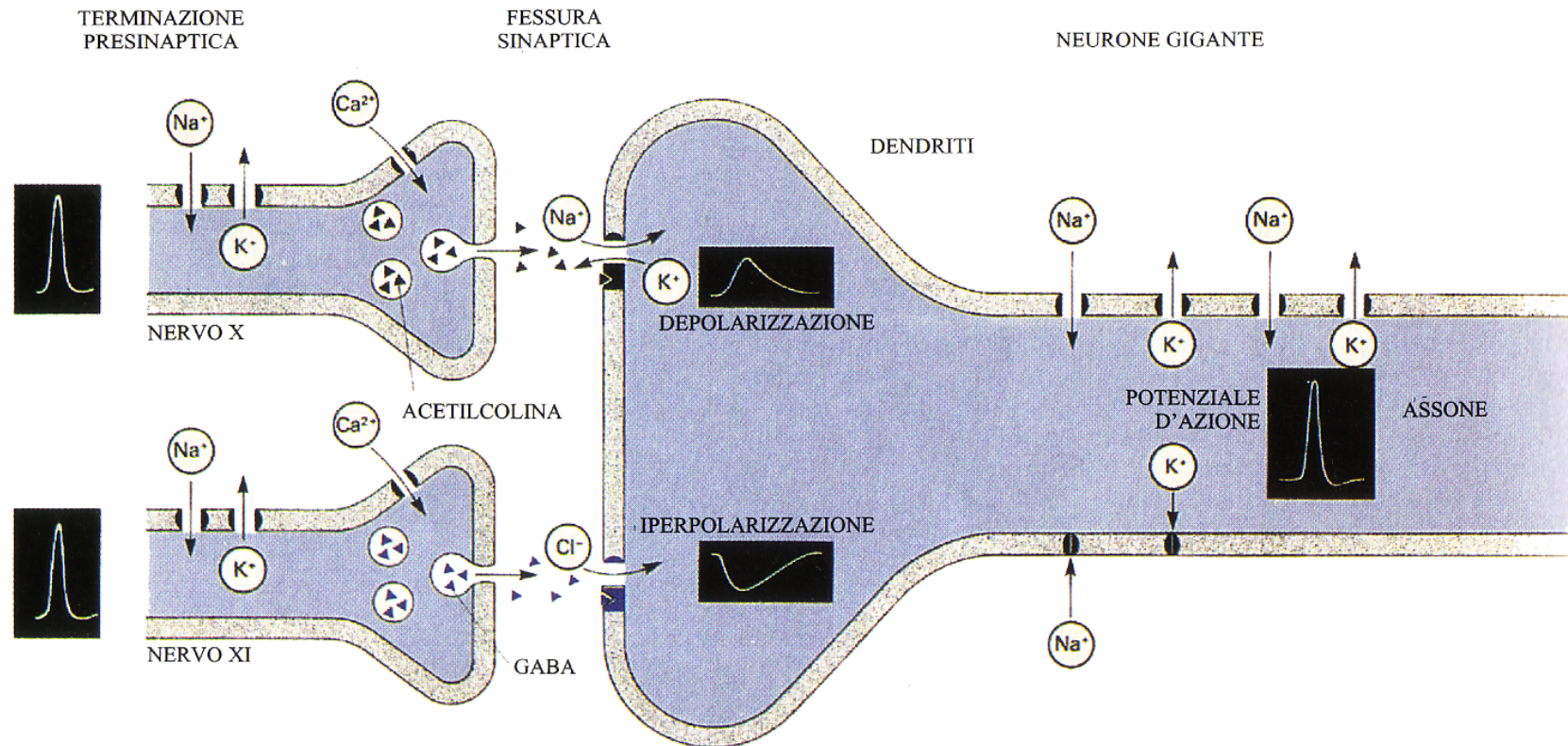


FIGURE 7.4 Excitatory synapses. An electrode inserted into a neuron and connected to a voltmeter can measure electrical activity in the cell. The type of voltmeter depicted in this and subsequent figures is an oscilloscope. **(a)** A fast excitatory synapse. The neurotransmitter opens ion channels, allowing Na^+ to enter the cell and K^+ to leave it. Sodium movement is greater, so the net effect is a depolarization (an EPSP) lasting only 1–5 msec. **(b)** A slow excitatory synapse. Activation of a G protein by neurotransmitter leads to the series of events depicted. Phosphorylation of the potassium channel in the final step decreases the leakage of potassium out of the cell, producing a depolarization. Note that this response takes seconds to occur.

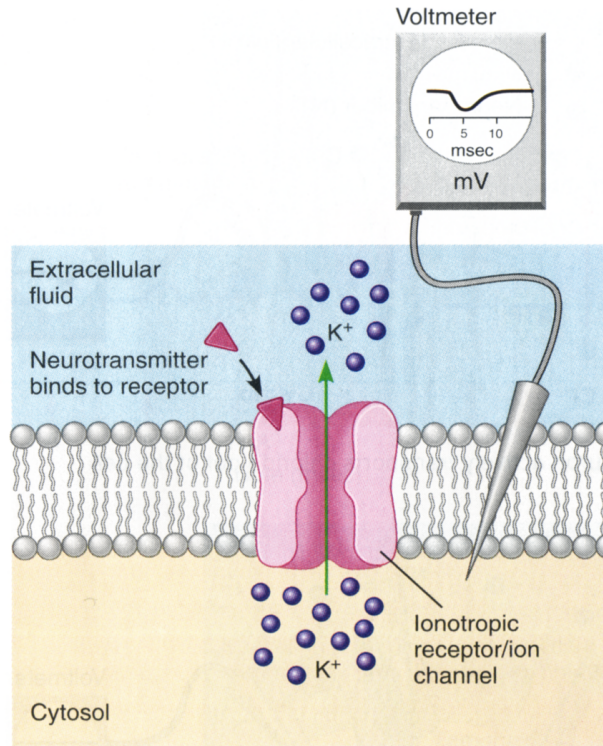
I potenziali locali possono essere eccitatori o inibitori



Due sistemi di informazione sensoriale, l'uno eccitatore, l'altro inibitore, convergono sui neuroni giganti di blatta. Anatomicamente indipendenti, si distinguono per la natura del neuromediatore che essi liberano nella fessura sinaptica. L'acetilcolina liberata dai neuroni pre-sinaptici del nervo XI si fissa su recettori specifici (colinergici) della membrana post-sinaptica e provoca l'apertura dei canali ionici associati a questi recettori. Il flusso di ioni sodio e potassio che ne consegue depolarizza in modo parziale e transitorio la membrana. Il potenziale risultante, detto potenziale post-sinaptico eccitatore, agisce a distanza sui canali ionici assonici che si aprono a

loro volta. Dato che i canali del sodio si aprono più rapidamente di quelli del potassio, la cellula può subire una depolarizzazione transitoria di grande ampiezza; un potenziale d'azione si propaga allora lungo l'assone. D'altra parte, il GABA liberato dalle terminazioni pre-sinaptiche del nervo X si lega a recettori specifici associati ai canali del cloro. L'apertura di questi canali permette l'accesso di ioni cloro nel neurone, il che produce una iperpolarizzazione transitoria della membrana, detta potenziale post-sinaptico inibitore in quanto si oppone all'apertura dei canali ionici e di conseguenza alla formazione di potenziali d'azione.

I canali ionici responsabili dei potenziali locali inibitori



Fast response

FIGURE 7.5 An inhibitory synapse involving potassium channels. At this type of inhibitory synapse, potassium channels are opened by the binding of neurotransmitter to the receptor. Potassium flows out of the cell, hyperpolarizing it and producing an IPSP.

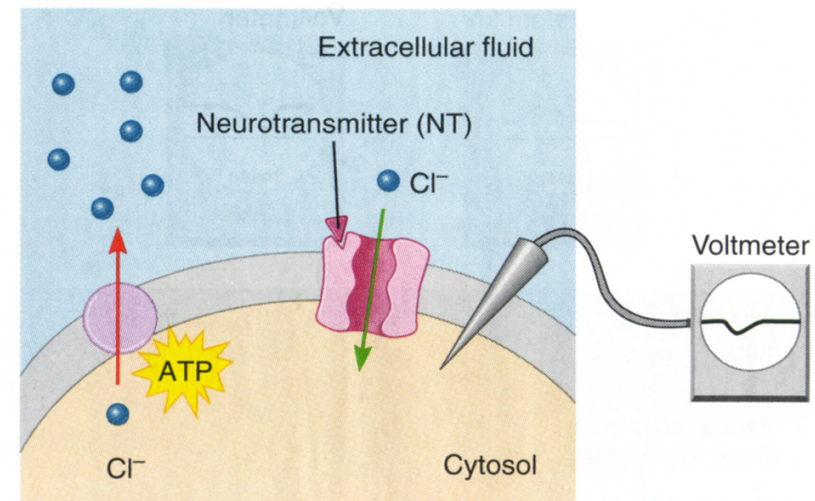
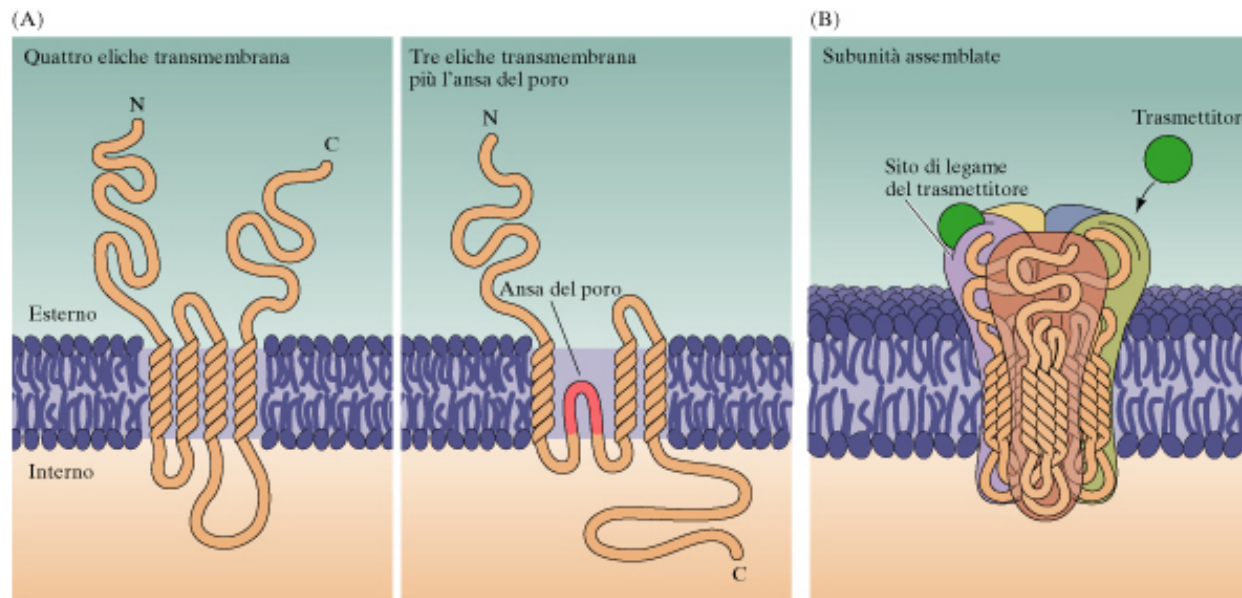


FIGURE 7.6 The roles of chloride channels in inhibitory synapses. (a) In neurons that actively transport chloride out of the cell, binding of a neurotransmitter that causes chloride channels to open allows chloride to move into the cell, hyperpolarizing it (inducing an IPSP).

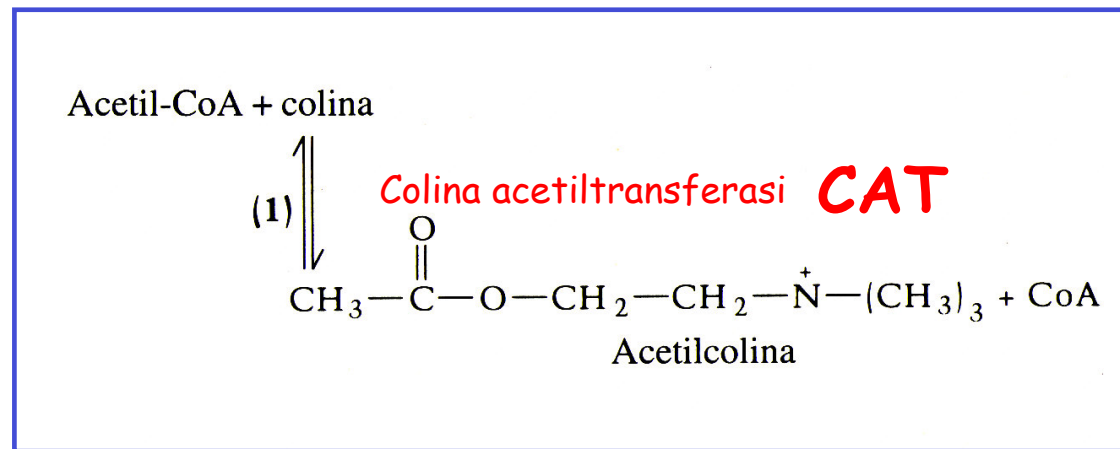
La struttura dei recettori ionotropici



(C)

Recettore	AMPA	NMDA	Kainato	GABA	Glicina	nACh	Serotonina	Purine
Subunità (combinazione di 4 o 5 subunità richieste per ogni tipo di recettore)	Glu R1	NR1	Glu R5	α_{1-7}	$\alpha 1$	α_{2-9}	5-HT ₃	P _{2X1}
	Glu R2	NR2A	Glu R6	β_{1-4}	$\alpha 2$	β_{1-4}		P _{2X2}
	Glu R3	NR2B	Glu R7	γ_{1-4}	$\alpha 3$	γ		P _{2X3}
	Glu R4	NR2C	KA1	δ	$\alpha 4$	δ		P _{2X4}
		NR2D	KA2	ϵ	β			P _{2X5}
				ρ_{1-3}				P _{2X6}
								P _{2X7}

L'acetilcolina



Viene liberata a livello dei terminali assonici dei motoneuroni, dai neuroni pregangliari del sistema nervoso autonomo, dai neuroni post gangliari del sistema nervoso parasimpatico e da alcune regioni del SNC.

Localizzazione
dei neuroni colinergici
nel SNC:

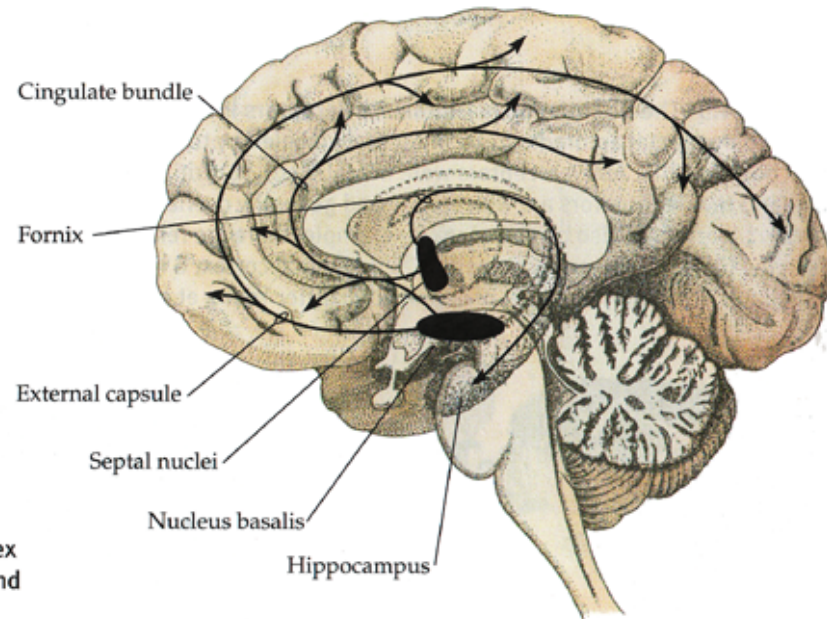
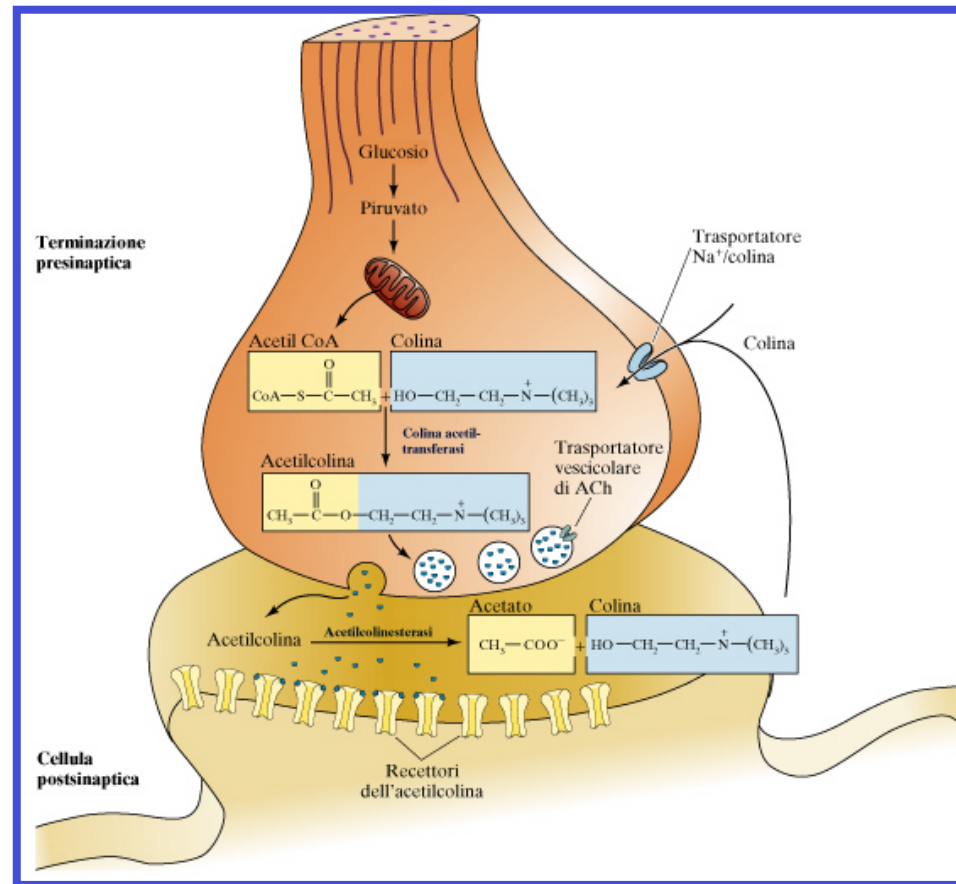


FIGURE 14.6 Cholinergic Innervation of the cortex and hippocampus by neurons in the septal nuclei and nucleus basalis.

Funzione: apprendimento, memoria e funzioni cognitive. La degenerazione dei neuroni colinergici contribuisce alla perdita delle funzioni cognitive caratteristiche della malattia dell' Alzheimer.

Meccanismi di smaltimento dell'ACh dalla fessura sinaptica



- Acetilcolinesterasi scinde l' ACh in Acetato e Colina
- Sistema di trasporto della colina a livello della membrana presinaptica

Recettori per l'acetilcolina

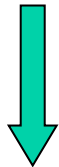
AChRs



**1. RECETTORI
NICOTINICI**
(ionotropici)



Pianta del tabacco



CORRENTE CATIONICA

**2. RECETTORI
MUSCARINICI**
(metabotropici)



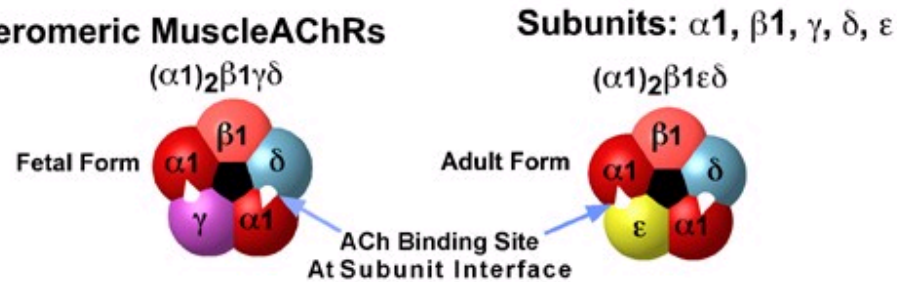
Amanite muscaria



SECONDI MESSAGGERI

1. I RECETTORI NICOTINICI (IONOTROPICI)

Heteromeric MuscleAChRs



Homomeric Neuronal AChRs

Subunits: $\alpha 7-\alpha 10$
 $(\alpha 7)_5$



Major Subtype With High Affinity for α Bgt in Both Brain and Ganglia

Major Brain Subtype With High Affinity for Nicotine

Heteromeric Neuronal AChRs

Subunits: $\alpha 2-\alpha 6, \beta 2-\beta 4$

$(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$



Likely Variants

$(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$

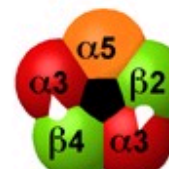


Likely Variants

$(\alpha 4)_2(\beta 2)_2\alpha 5$



$(\alpha 3)_2\beta 2\beta 4\alpha 5$



$(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$



$(\alpha 3)_2(\beta 4)_2\alpha 5$



Riquadro 7.2

MUTAZIONI DI CANALI IONICI ATTIVATI DALL'ACETILCOLINA

La *sindrome del canale lento dell'ACh* è una sindrome miastenica congenita autosomica dominante (ma talvolta anche sporadica) che si presenta con debolezza muscolare, fatica rapida, atrofia progressiva muscolare e generazione di una scarica dopo un singolo potenziale d'azione.

È associata a mutazioni che possono essere presenti in ciascuna delle quattro diverse subunità. Le princi-

pali, riportate in figura R7.2-1, producono un aumento del tempo di apertura del canale (Fig. R7.2-2). Un tale aumento comporta un accresciuto ingresso di calcio, con progressiva distruzione delle placche motrici.

L'*epilessia notturna del lobo frontale* è una forma rara di epilessia parziale presente generalmente nel bambino, i cui accessi si sviluppano nel sonno ed è ricollegabile a una serie di mutazioni nella subunità $\alpha 4$ del recettore neuronale dell'ACh. Tali mutazioni riducono la funzionalità del recettore, aumentandone la desensibilizzazione e riducendone conduttanza e tempo medio di apertura. È ancora aperto il problema di come tali mutazioni determinino epilessia notturna del lobo frontale.

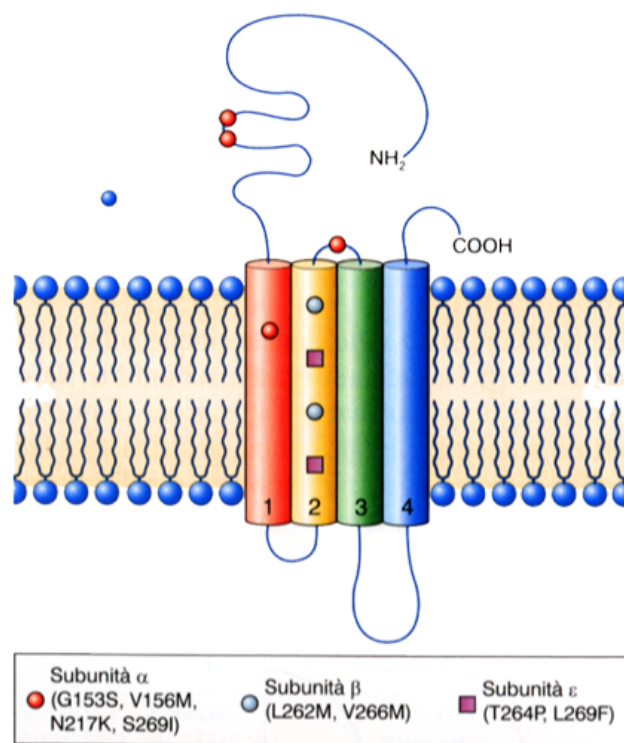


Figura R7.2-1 Mutazioni del canale attivato dall'acetilcolina: sindrome del canale lento.

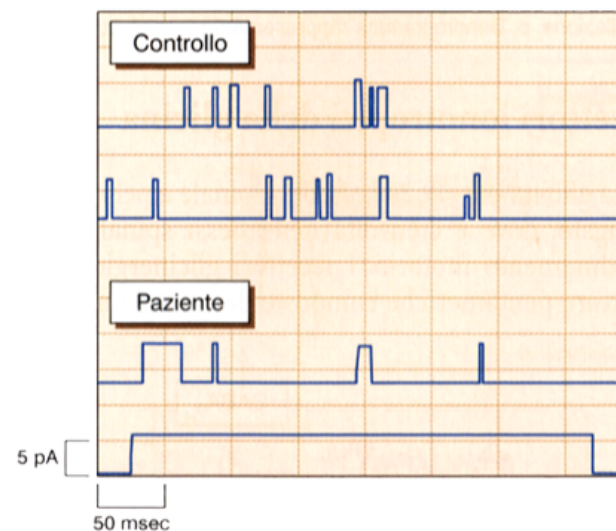


Figura R7.2-2 Correnti dell'acetilcolina in paziente affetto da sindrome del canale lento.

2. I RECETTORI MUSCARINICI (METABOTROPICI)

Tabella 7.1 Recettori metabotropici dell'acetilcolina (muscarinici)

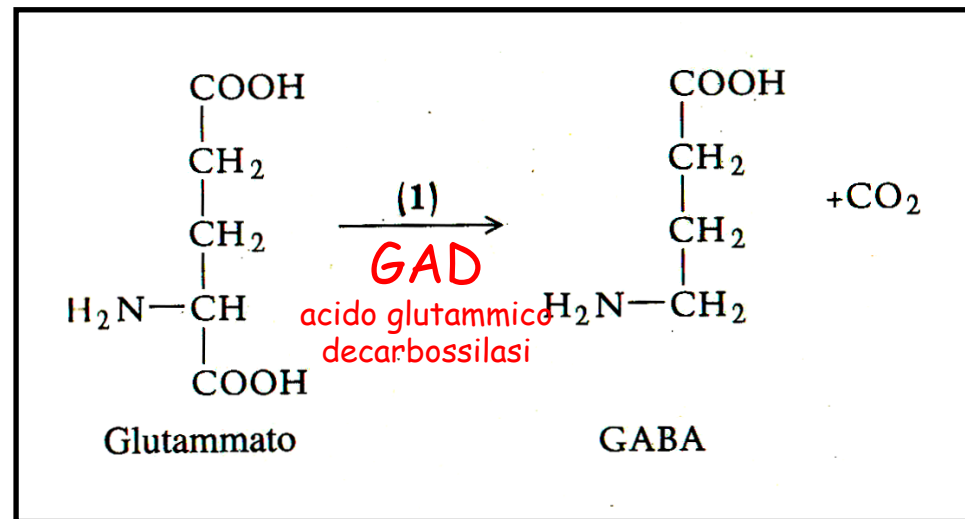
<i>Recettore</i>	<i>Localizzazione</i>	<i>Risposta funzionale</i>	<i>Secondi messaggeri e risposta cellulare</i>
M ₁	SNC: corteccia, ippocampo Ghiandole esocrine: gastriche, salivari eccetera	Eccitazione SNC (memoria?) Secrezione gastrica	↑ IP ₃ , DAG, depolarizzazione, eccitazione (EPSP lento) ↑ conduttanza per il K ⁺
M ₂	SNC: ubiquitario Cuore: atrio	Inibizione neuronale, tremori, ipotermia Inibizione cardiaca	↓ inibizione cAMP ↓ conduttanza per il Ca ²⁺ ↑ conduttanza per il K ⁺
M ₃	Ghiandole esocrine: gastriche salivari eccetera Muscolo liscio: tratto GI occhio Vasi sanguigni: endotelio	Secrezione gastrica Secrezione salivare Contrazione Accomodazione Vasodilatazione	↑ IP ₃ ↑ [Ca ²⁺] _i
M ₄	SNC: corteccia, striato (Polmoni?)	Locomozione accentuata	↓ inibizione cAMP ↓ conduttanza per il Ca ²⁺ ↑ conduttanza per il K ⁺
M ₅	SNC: sostanza nera Ghiandole salivari Iride/muscolo ciliare	Ignota	↑ IP ₃ ↑ [Ca ²⁺] _i

↑, aumento; ↓, diminuzione; IP₃: inositolo 1,4,5-trisfosfato; DAG: diacilglicerolo; GI: gastrointestinale; EPSP, potenziale postsinaptico eccitatorio; cAMP, adenosin-monofosfato ciclico; [Ca²⁺]_i, concentrazione intracellulare di calcio.

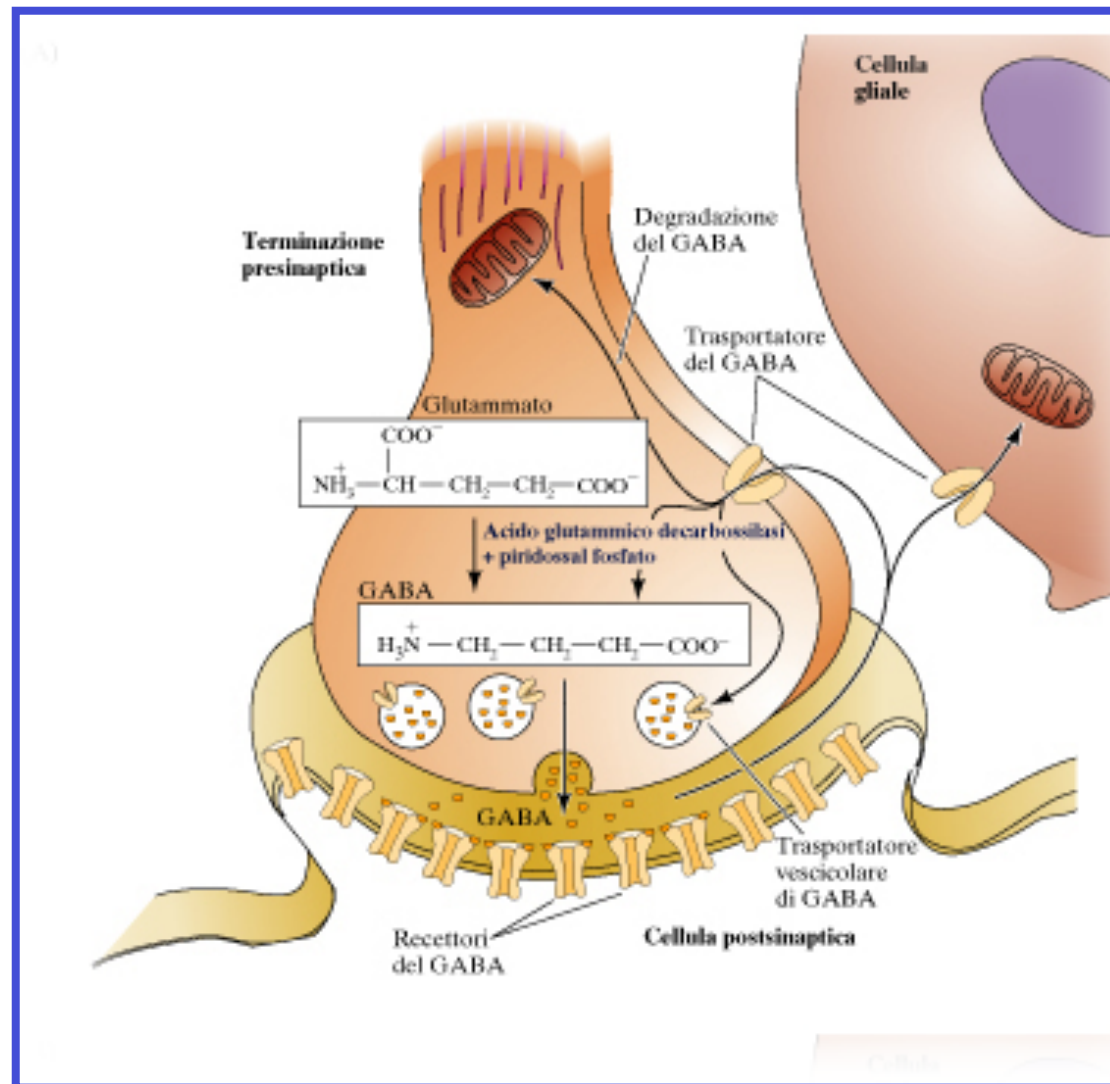
GABA

(acido γ -amminobutirrico)

Il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC



Meccanismi di smaltimento del GABA dalla fessura sinaptica



I Recettori per il GABA

↙ Ionotropici (A e C)
↘ Metabotropici (B)

	GABA_A Receptor	GABA_B Receptor	GABA_C Receptor
tipi	Ligando dipendenti	Accoppiati a G protein	Ligando dipendenti
subunità	$\alpha, \beta, \gamma, \delta, \varepsilon, \pi$	GBR1, GBR2	ρ
agonisti	Muscimol, THIP	Baclofen	
antagonisti	Bicuculline, Picrotoxin	Phaclofen	TPMPA, Picrotoxin
modulatori	Benzodiazepines Barbiturates		zinco
desensitizzazione	si	no	no

1. RECETTORI GABA IONOTROPICI

I recettori GABA_A

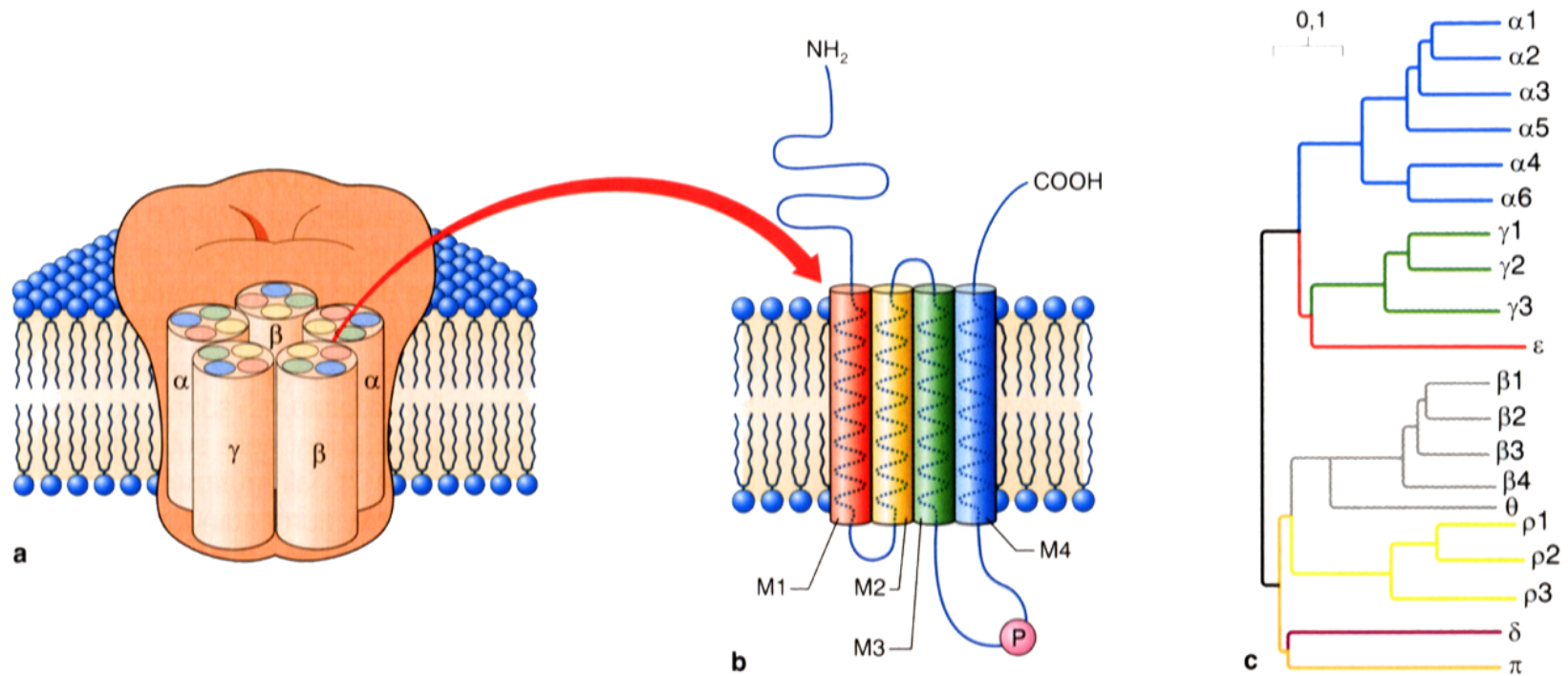
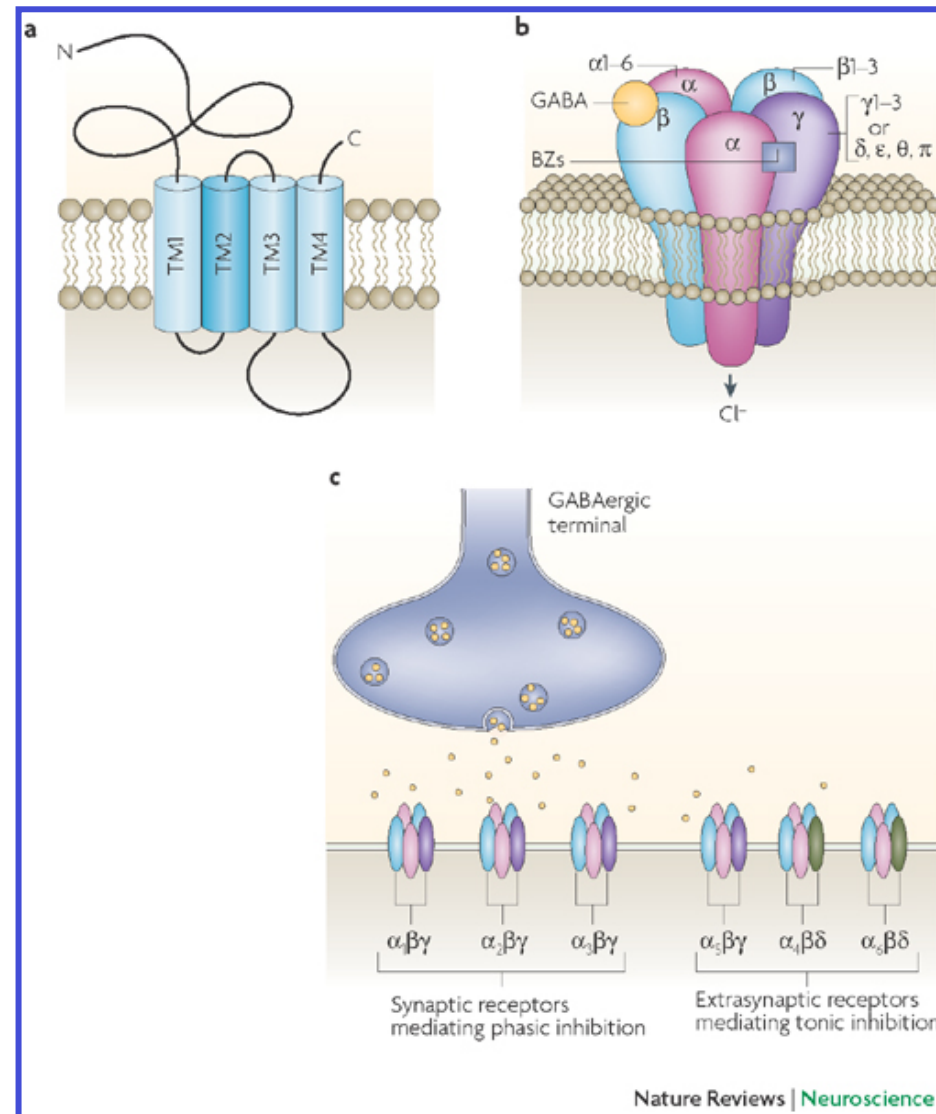


Figura 7.7 Struttura dei recettori GABA_A. **a**, Il recettore GABA_A è un pentamero costituito dall'unione di quattro subunità. **b**, Ogni subunità è costituita da quattro segmenti transmembranari idrofobici (M1-M4). Il segmento M2 (in giallo) costituisce la parete del poro. P, anello con siti di fosforilazione. **c**, Dendrogramma rappresentante le venti subunità GABA_A finora clonate (**b**, **c**, modificate da Cherubini e Conti, 2001).

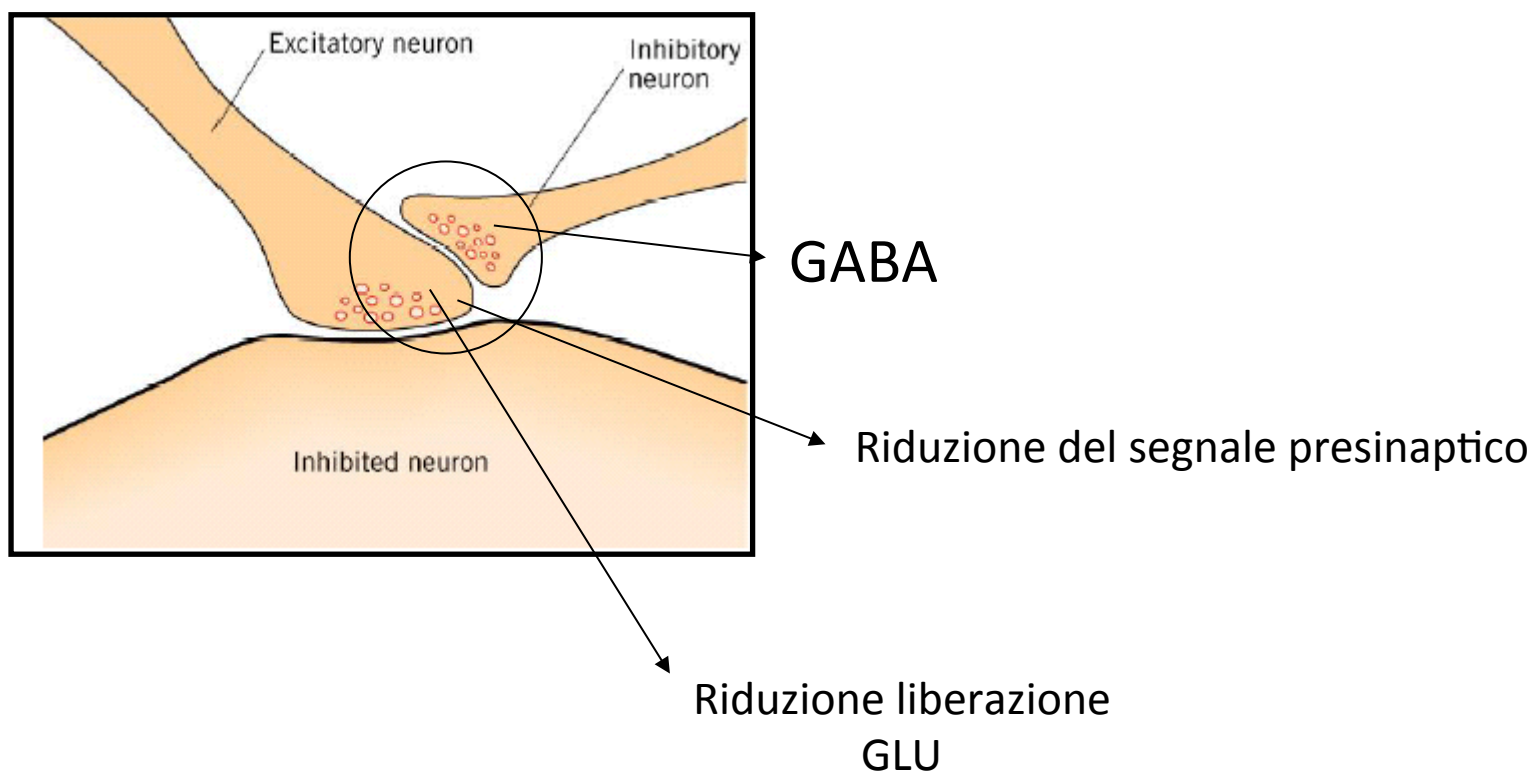
Localizzazione dei recettori GABA_A:

- Sinaptica
(inibizione fasica)
- Extra sinaptica
(inibizione tonica)



INIBIZIONE PRESINAPTICA MEDIATA DAL GABA

Sinapsi asso-assonica



Riquadro 7.5

IL RECETTORE GABA_A È IL BERSAGLIO DI NUMEROSE SOSTANZE NEUROATTIVE

Sostanze di largo uso terapeutico, come le benzodiazepine e i barbiturici, interagiscono con il recettore GABA_A. Le benzodiazepine sono ansiolitici e rilassanti muscolari, mentre i barbiturici comprendono una classe di ipnotici utilizzati nella terapia di alcune forme di epilessia. Queste sostanze legandosi a siti specifici modificano allostericamente i recettori GABA_A aumentando l'efficacia del GABA (Fig. R7.5a) e inducono un aumento della probabilità di apertura dei canali GABA_A (Fig. R7.5 b). L'azione delle benzodiazepine dipende dalla presenza delle subunità γ .

I recettori GABA_A costituiscono il bersaglio dell'alcool, la sostanza di abuso più diffusa, il cui effetto acuto consiste nel potenziare l'azione inibitoria del GABA.

I recettori GABA_A sono modulati anche da sostanze endogene presenti nel sangue come i neurosteroidi. Queste sostanze potenziano l'azione del GABA, riducendo la desensitizzazione e aumentando i tempi di apertura di singolo canale. In particolare la sensibilità ai neurosteroidi differisce secondo le subunità coinvolte (cfr. Riquadro 7.6). I recettori GABA_A sono modulati anche dallo zinco, uno ione divalente contenuto nelle vescicole sinaptiche (è molto abbondante nelle vescicole presenti sui terminali assonici delle fibre muscolari, gli

assoni delle cellule granulari del giro dentato dell'ippocampo) e liberato insieme ad altri neurotrasmettitori in seguito a stimolazione dei terminali presinaptici.

Alterazioni nel funzionamento dei recettori GABA sono comuni in molte forme di patologia. In particolare, un alterato equilibrio tra eccitazione e inibizione è all'origine di diverse forme di epilessia.

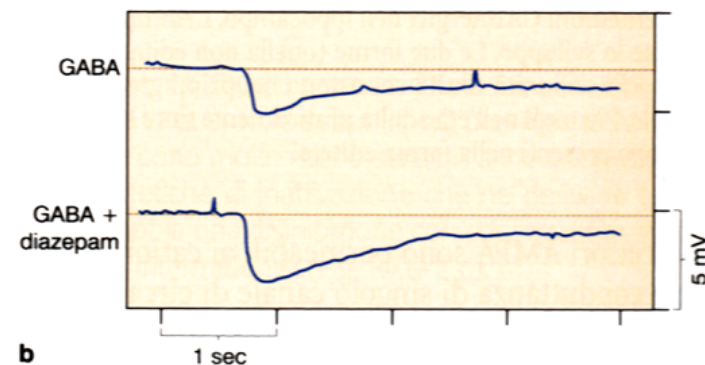
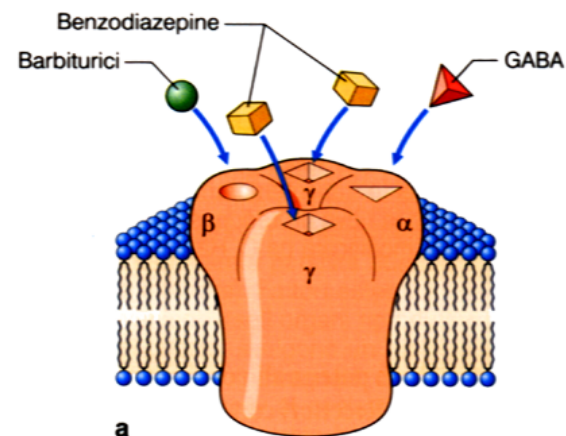


Figura R7.5 Le benzodiazepine potenziano l'azione del GABA. **a**, Recettore GABA_A. Per semplicità sono rappresentate solo quattro delle cinque subunità. Il GABA si lega alla subunità α , i barbiturici alla β e le benzodiazepine alla γ . **b**, Risposte ottenute applicando GABA (traccia superiore) e GABA + benzodiazepine (traccia inferiore) su un neurone di midollo spinale di topo. Il diazepam accresce l'affinità del recettore per il GABA e aumenta la conduttanza del cloro e la corrente iperpolarizzante (modificata da ER. Kandel et al., Principles of neural science, McGraw-Hill, 2000).

Riquadro 5.5

AZIONE ECCITATORIA DELL'ACIDO γ -AMINOBUTIRRICO

Nel cervello adulto, il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio che, agendo su recettori $GABA_A$ e $GABA_B$, attiva rispettivamente una conduttanza al cloro e al potassio. Così facendo iperpolarizza la membrana portandola verso il potenziale di equilibrio per questi ioni e l'allontana dalla soglia per la generazione di potenziali d'azione. Tuttavia, in condizioni particolari, questo trasmettitore può avere un'azione depolarizzante ed eccitatoria. Questo dipende dalla concentrazione del cloro intracellulare $[Cl^-]_i$. In condizioni normali $[Cl^-]_i$ è mantenuto a livelli estremamente bassi da complessi meccanismi che coinvolgono processi attivi (trasportatori) e passivi (canali). Tra i trasportatori coinvolti nell'omeostasi del cloro, si può citare il cotrasportatore cloro-potassio (KCC2), che utilizza l'energia derivante dal gradiente del K^+ per trasportare all'esterno della cellula il Cl^- . Una volta liberato, il GABA apre canali anionici e il cloro entra all'interno della cellula, seguendo il suo gradiente elettrochimico. Il cloro iperpolarizza la membrana fino a raggiungere il suo potenziale di equilibrio (intorno a -70 mV). Durante lo sviluppo postnatale, il KCC2 è assente o poco espresso e, pertanto, il cloro si accumula all'interno della cellula a opera principalmente di un altro cotrasportatore, l'NKCC1, che utilizza l'energia derivante dai gradienti del sodio e del potassio (cationi) per trasportare all'interno della cellula il cloro. A differenza del KCC2, l'NKCC1 è pienamente espresso e funzionale alla nascita, ma la sua espressione si riduce man mano che lo sviluppo procede. Nei primi giorni di vita postnatale, l'attivazione dei canali anionici da parte del GA-

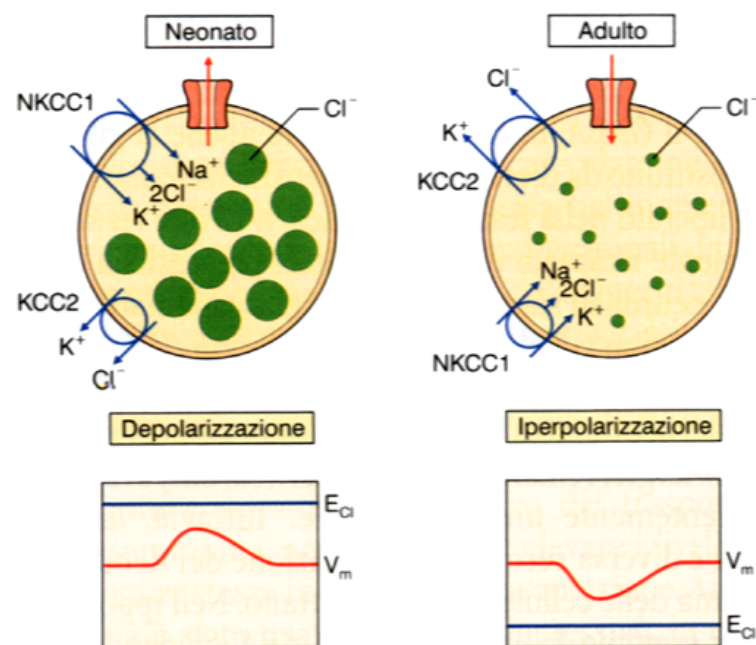


Figura R5.5-1 In alto sono rappresentati due neuroni con recettori $GABA_A$. Mentre nel neurone immaturo (a sinistra) la concentrazione di cloro all'interno della cellula è molto elevata, in quello dell'adulto (a destra) è molto bassa, per cui, quando il GABA si lega al recettore e induce l'apertura del canale, nel primo caso il cloro esce e depolarizza la membrana, mentre nel secondo caso il cloro entra e iperpolarizza la membrana (grafici in basso). Quello che cambia è il potenziale di equilibrio per il cloro (E_{Cl}) rispetto al potenziale di membrana (V_m) che resta costante.

BA induce la fuoriuscita di cloro con depolarizzazione della membrana. Il potenziale di equilibrio del cloro è in questo caso più positivo del potenziale di riposo della membrana (Fig. R5.5-1). L'aumentata permeabilità dei

2. RECETTORI GABA B (metabotropici)

is a G-protein related receptor which is distinct from the GABA_A sites. The highest concentrations of GABA-b receptors is in the interpeduncular nuclei and cerebellum. It appears that one of its principal effects **is to increase the efflux of K⁺** from the cell. This would result in a hyperpolarization. Pharmacologically **baclofen** is considered GABA_B agonist.

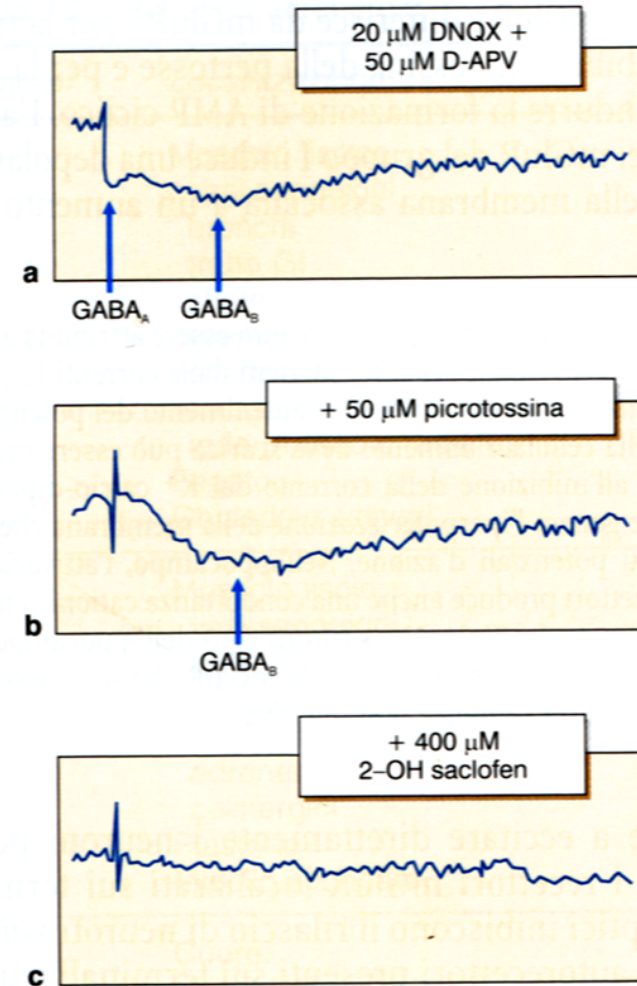


Figura 7.24 Il GABA liberato dalla cellula presinaptica attiva recettori ionotropici (GABA_A) e metabotropici (GABA_B). I recettori ionotropici sono responsabili dell'IPSP rapido, quelli metabotropici dell'IPSP lento. In un neurone ippocampale, la stimolazione dei terminali GABAergici in presenza di bloccanti della trasmissione glutamatergica rapida (DNQX + D-APV) induce la comparsa di un IPSP rapido, seguito da uno lento (a). Mentre il primo è bloccato dalla picrotossina, un bloccante del canale GABA_A (b), il secondo è bloccato dal saclofen, un antagonista GABA_B (c) (ridisegnata da C. Hammond, Cellular and molecular neurobiology, Academic Press, 2001).

I vantaggi delle sinapsi chimiche

l'integrazione degli input sinaptici

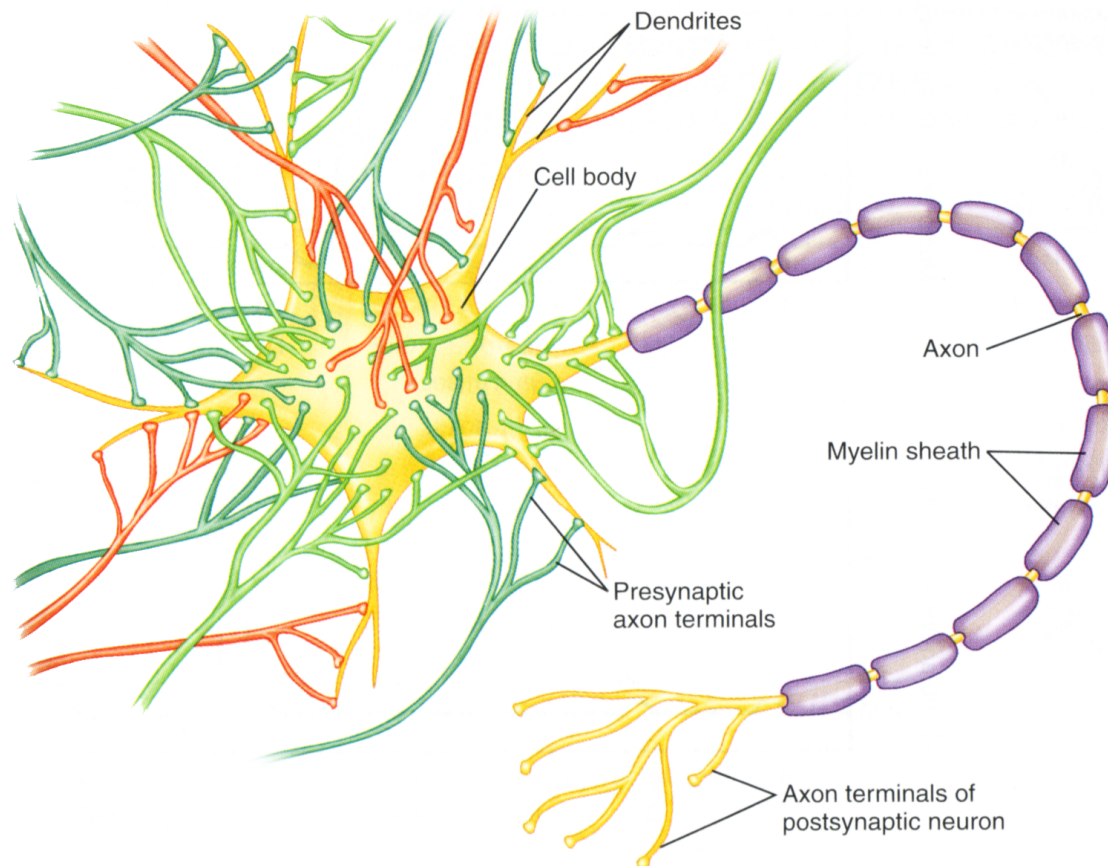
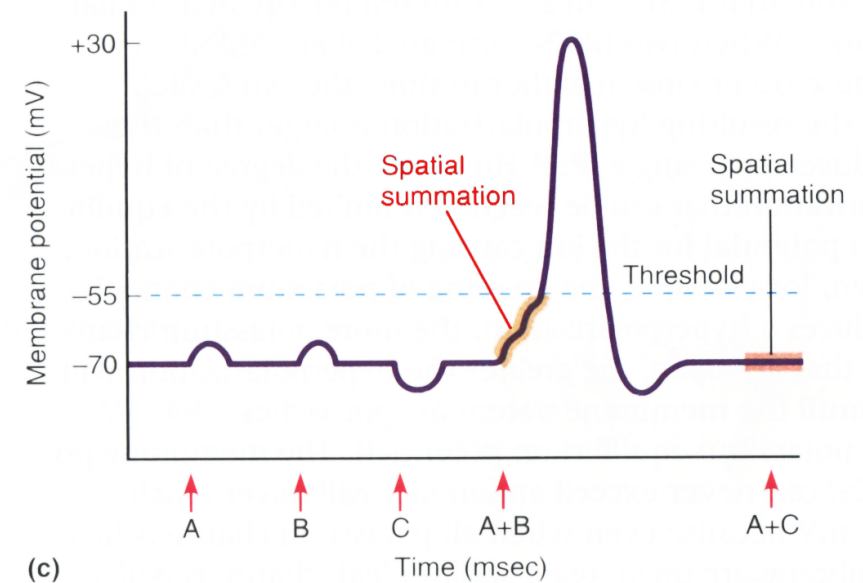
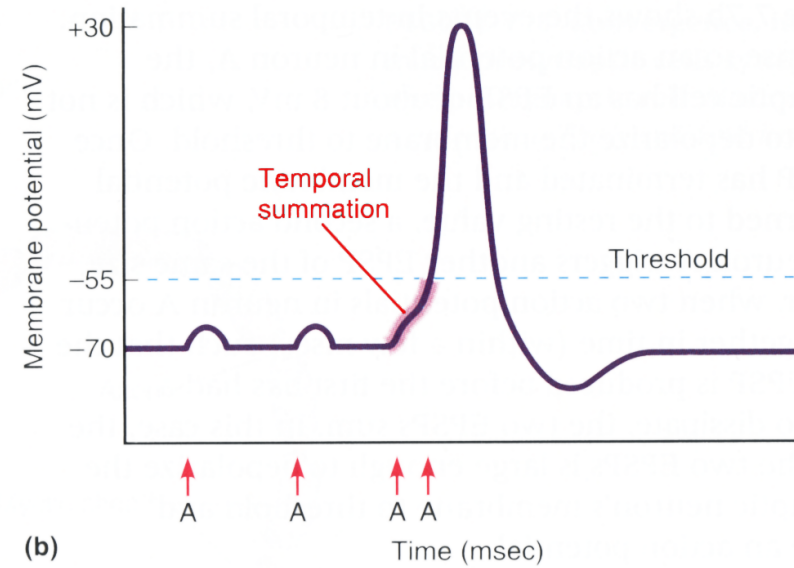
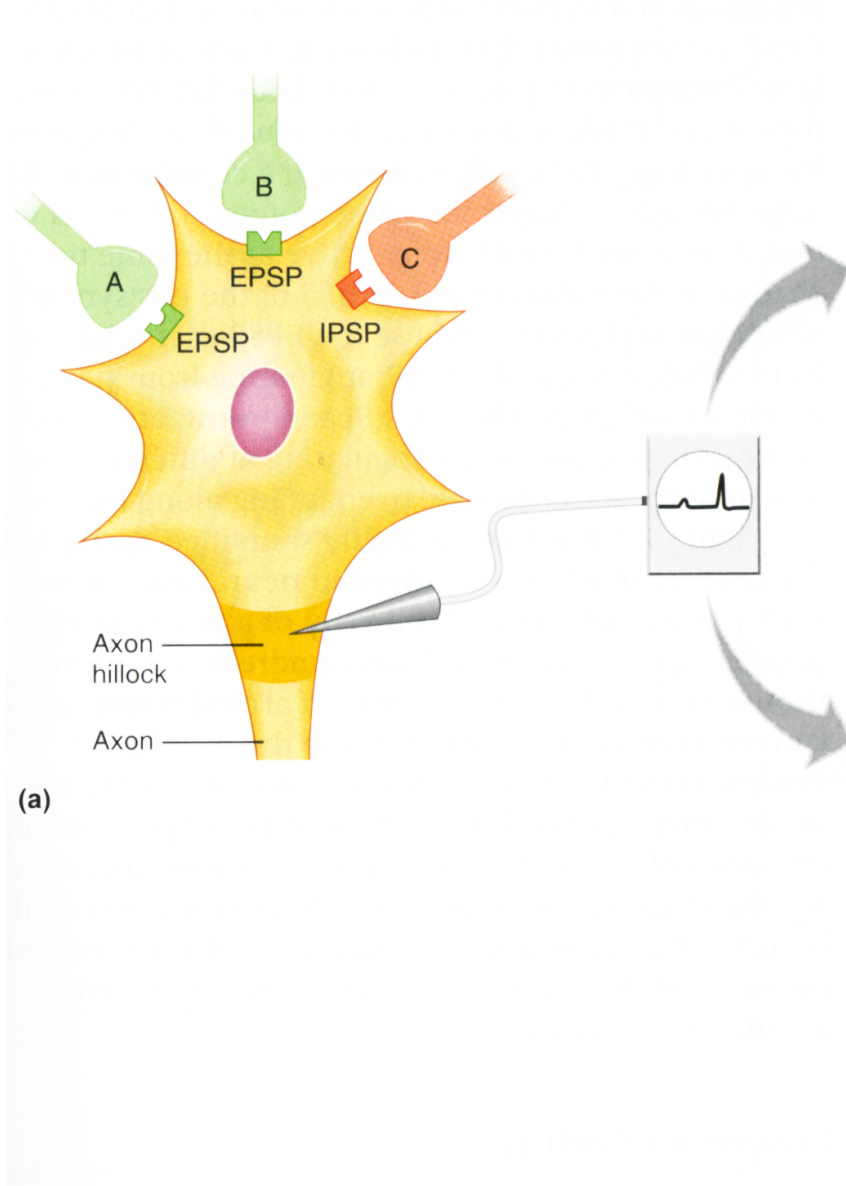


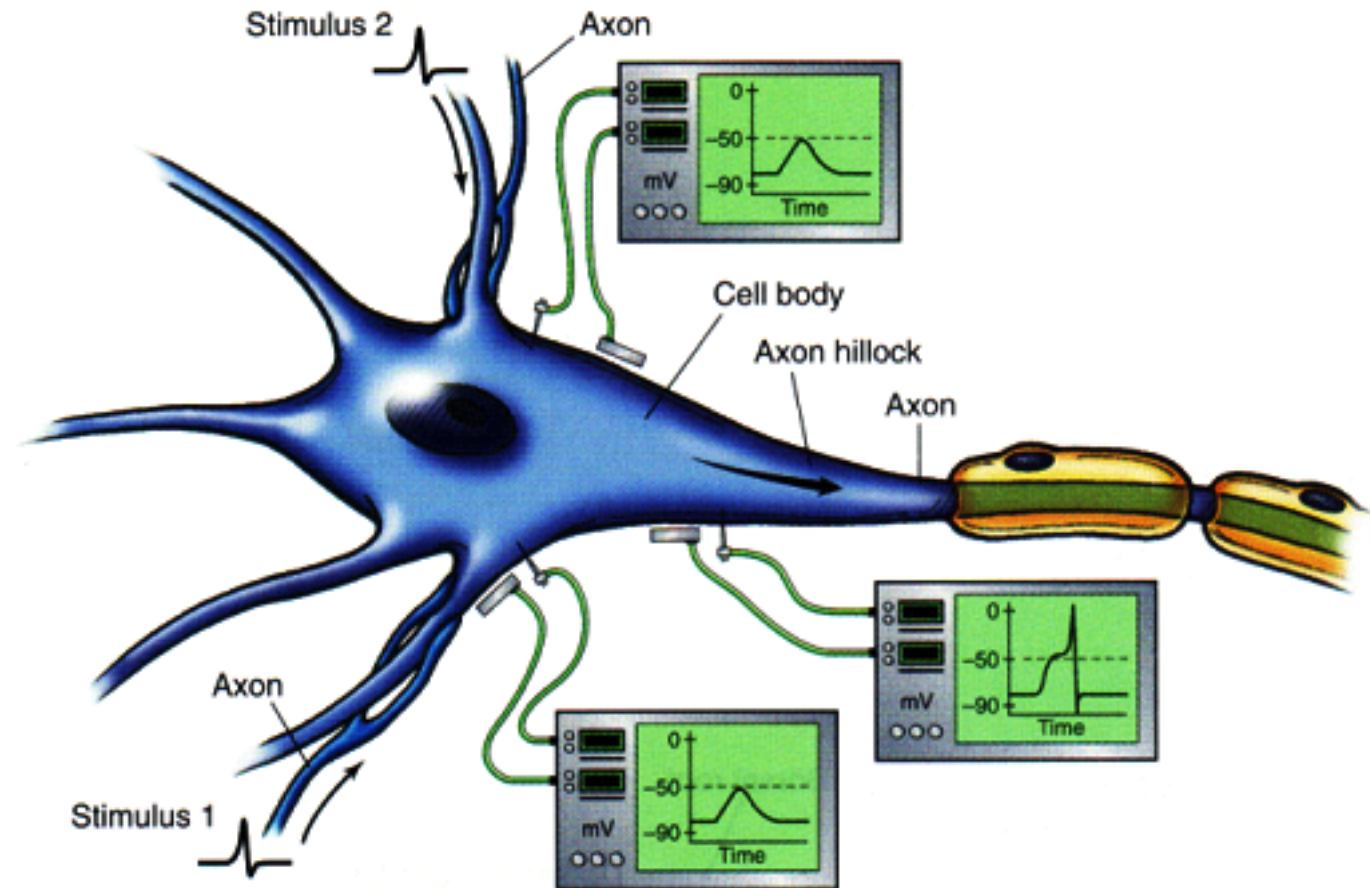
FIGURE 7.8 Convergence, in which many presynaptic cells synapse on one postsynaptic cell. Most synapses occur on the cell body and dendrites.

La somministrazione temporale e spaziale



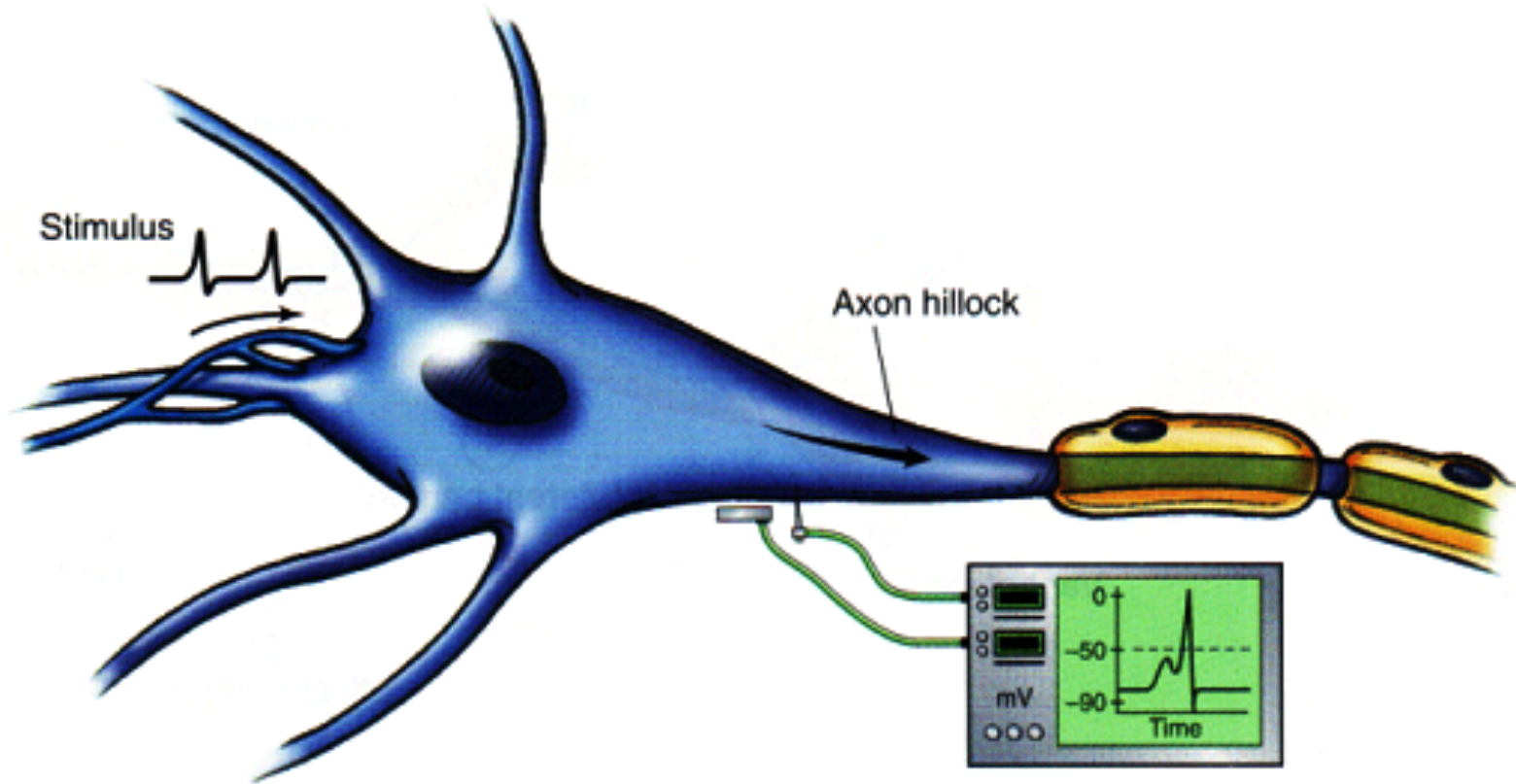
La somministrazione spaziale

- (a) **Spatial summation.** The two local depolarizations produced at 1 and 2 by action potentials that arrive simultaneously summate at the axon hillock to produce a local depolarization that exceeds threshold, resulting in an action potential.



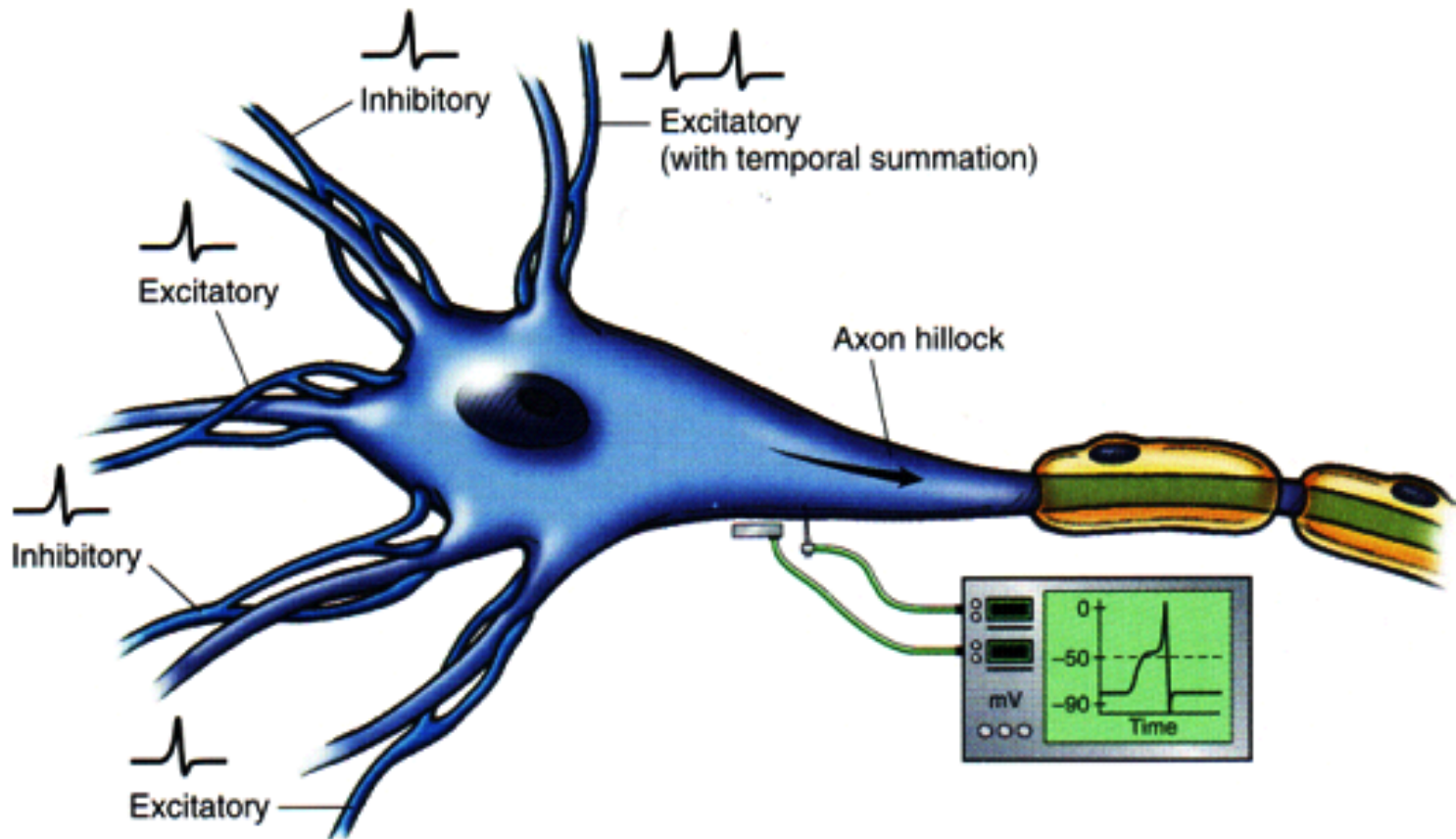
La somministrazione temporale

(b) **Temporal summation.** Two action potentials arrive in close succession at the presynaptic membrane. Before the first local depolarization returns to threshold, the second is produced. They summate to exceed threshold and produce an action potential.



Sommazione spaziale e temporale combinate

(c) Combined spatial and temporal summation with both excitatory postsynaptic potentials and inhibitory postsynaptic potentials. The outcome, which is the product of summation, is determined by which influence is greater.



Modulazione dell'attività sinaptica: facilitazione e inibizione presinaptica

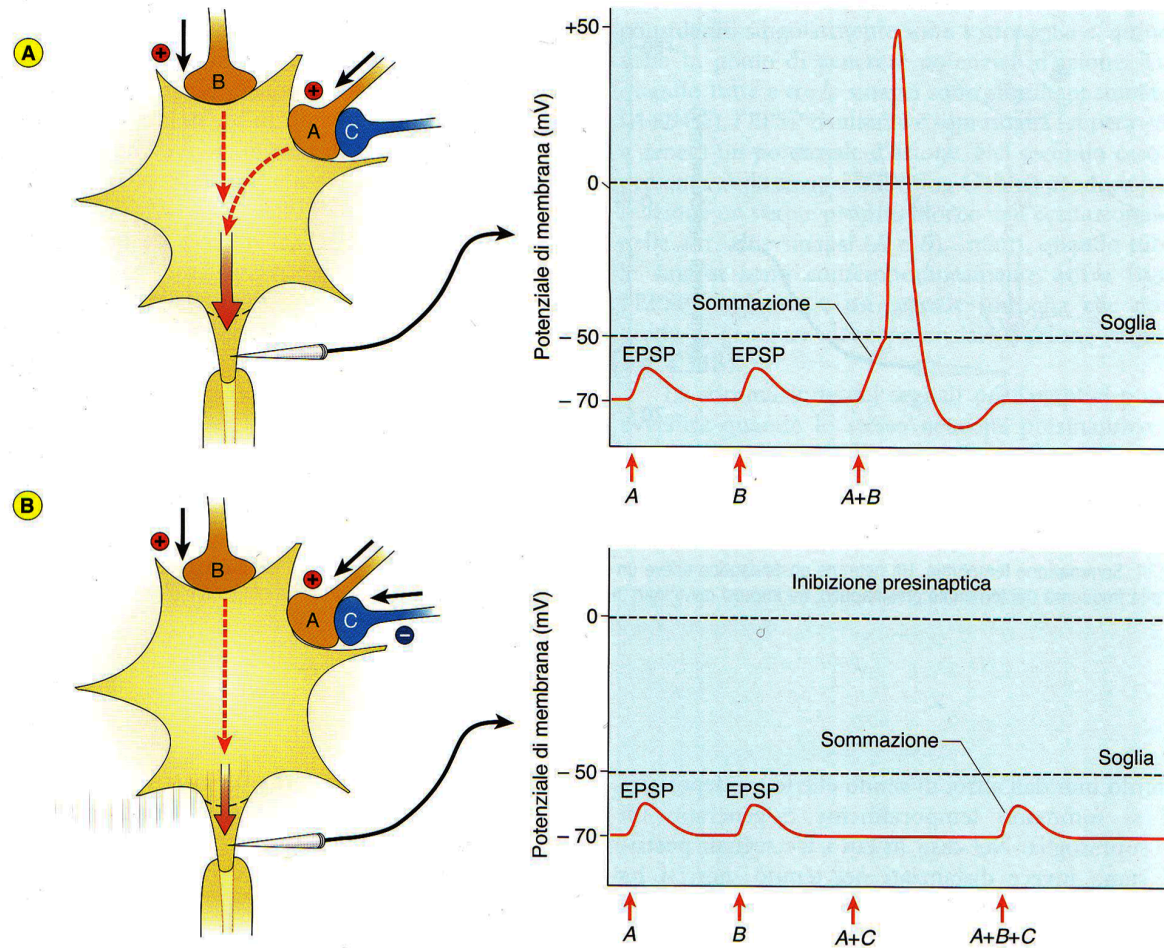


Figura 4.35 Inibizione presinaptica. Un neurone postsinaptico riceve due input presinaptici eccitatori (A e B) capaci di generare un potenziale d'azione se i loro EPSP sono sommati spazialmente. Il neurone A riceve un contatto asso-assonico dal neurone C inibitorio, che quando è attivo riduce l'attività secretoria di A annullandone l'EPSP (A+C). In questo modo, quando A, B e C sono tutti e tre attivi il neurone postsinaptico non è in grado di generare potenziali d'azione (A+B+C).

Tabella 4.2 Sostanze modulatrici della trasmissione sinaptica e loro meccanismo d'azione. Molte molecole sono in grado di modulare la trasmissione sinaptica. In virtù di questa loro proprietà alcune di esse sono impiegate nel trattamento farmacologico di malattie che derivano da alterazioni della trasmissione sinaptica. Esse possono essere distinte principalmente in base al loro sito d'azione: presinaptico o postsinaptico.

Tipo di farmaco	Sito d'azione	Meccanismo d'azione	Impiego terapeutico
Inibitori del trasporto di neurotrasmettitori (es. reserpina)	Presinaptico	Inibiscono il trasporto della noradrenalina nelle vescicole sinaptiche del sistema nervoso simpatico	Iperensione
Tossina botulinica	Presinaptico	Inibisce il processo di esocitosi nella giunzione neuromuscolare (paralisi flaccida)	Distonie (blefarospasmo, emispasmo facciale)
Tossina tetanica	Presinaptico	Inibisce il processo di esocitosi degli interneuroni inibitori spinali (paralisi spastica)	
Inibitori del re-uptake (es. fluoxetina o Prozac)	Presinaptico	Inibiscono il meccanismo di up-take della serotonina e della noradrenalina nei neuroni centrali	Depressione e altri disturbi dell'umore
Precursori dei neurotrasmettitori (es. levodopa)	Presinaptico	Aumentano la concentrazione del neurotrasmettitore rilasciato; potenziano l'azione delle sinapsi dopaminergiche	Malattia di Parkinson
Antagonisti recettoriali (es. clorpromazina e aloperidolo)	Postsinaptico	Bloccano i recettori dopaminergici e riducono in questo modo gli effetti dell'eccessivo rilascio di dopamina nei neuroni centrali	Schizofrenia
Agonisti recettoriali: barbiturici (es. fenobarbitale)	Postsinaptico	Potenziano l'azione inibitoria del recettore GABA _A	Ansiolitici
Agonisti recettoriali: benzodiazepine (es. diazepam)	Postsinaptico	Potenziano l'azione inibitoria del recettore GABA _A	Ansiolitici, antiepilettici
Anticolinesterasici (es. fisostigmina, edrofonio, galantamina)	Postsinaptico	Inibiscono l'idrolisi dell'ACh; potenziano l'azione eccitatoria del recettore nAChR	Miastenia grave, malattia di Alzheimer

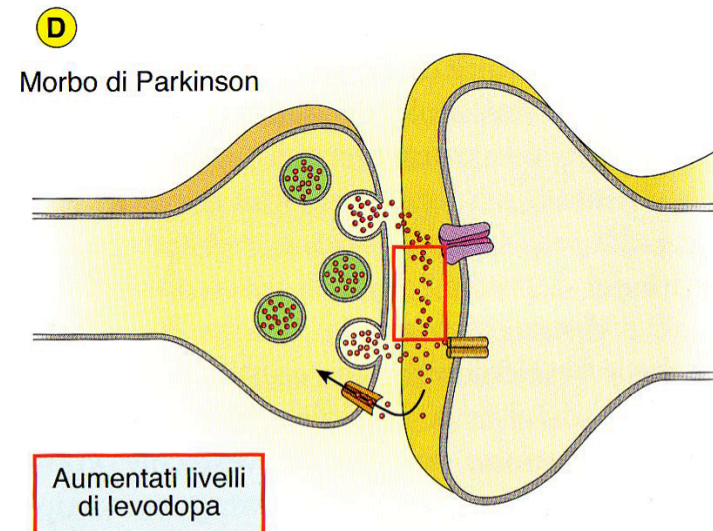
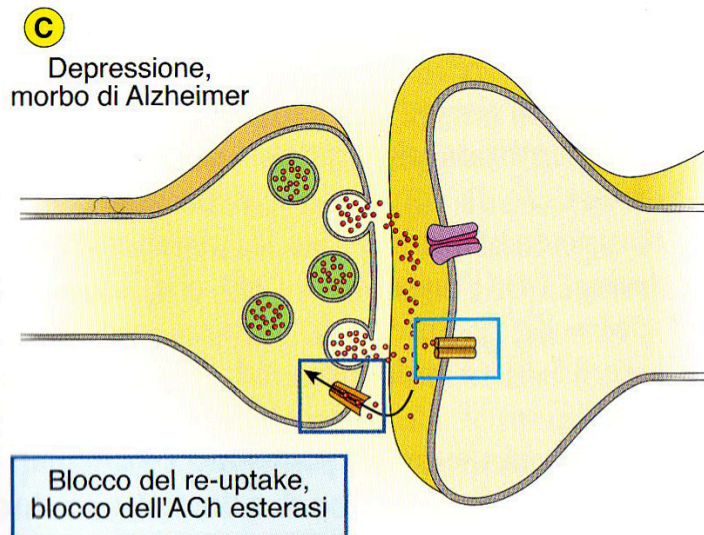
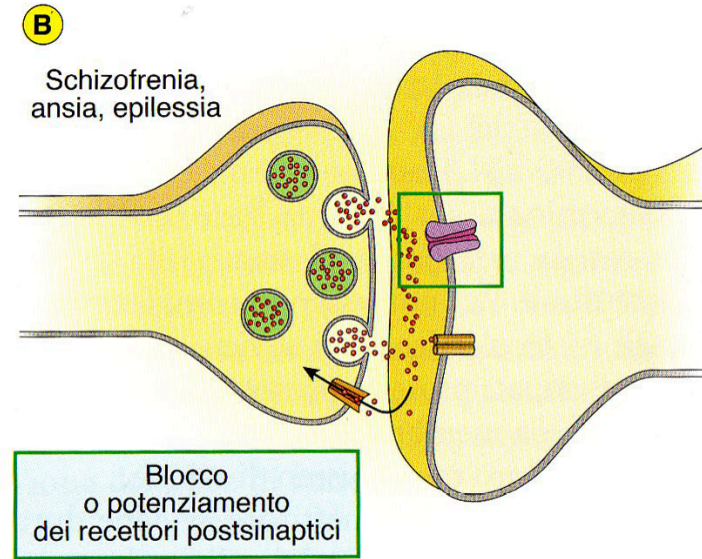
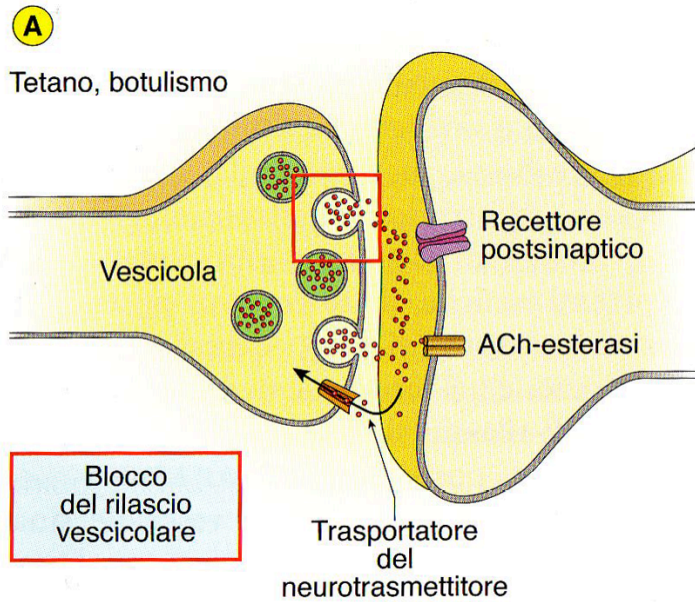


Figura 4.15 Disfunzioni della sinapsi chimica del sistema nervoso centrale ed azione farmacologica dei farmaci usati nelle diverse terapie. In ciascun pannello sono rappresentati il terminale presinaptico e la regione postsinaptica di una sinapsi chimica dove agisce il neurotrasmettitore rilasciato per esocitosi. I riquadri colorati dei vari pannelli indicano la zona in cui o è presente la disfunzione (tetano e botulismo) oppure è localizzata l'azione dei farmaci che caratterizzano il trattamento terapeutico.

La plasticità sinaptica

Plasticità sinaptica a breve termine: la depressione e la facilitazione

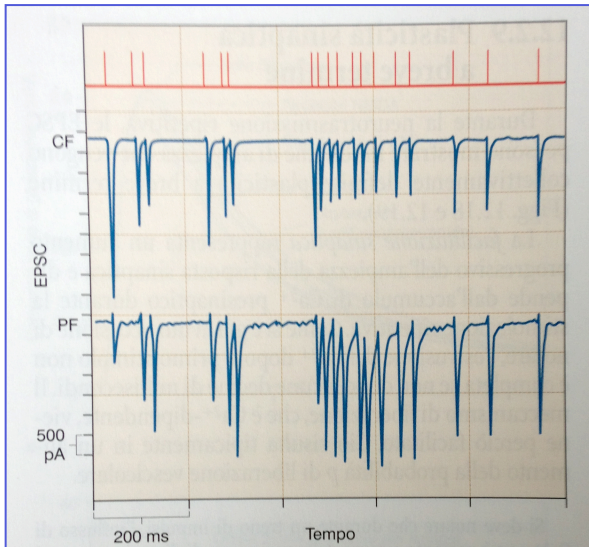


Fig. 12.18 Dinamica delle correnti postsinaptiche eccitatorie (EPSC) generate a due diverse sinapsi (fibre parallele, PF, e fibre rampicanti, CF; cfr. Capitolo 17) afferenti al medesimo neurone (cellula di Purkinje del cervelletto). Si noti che le risposte delle PF tendono a facilitare, quelle delle CF a deprimere. Si noti la variabilità delle risposte dovuta alla natura quantale della liberazione di neurotrasmettitore. La stimolazione sinaptica è indicata dalla traccia rossa superiore (modificata da W.M. Cowan et al., 2001).

→ Velocità limitata di riciclo vescicole di neurotrasmettitore

→ Accumulo presinaptico di ioni calcio

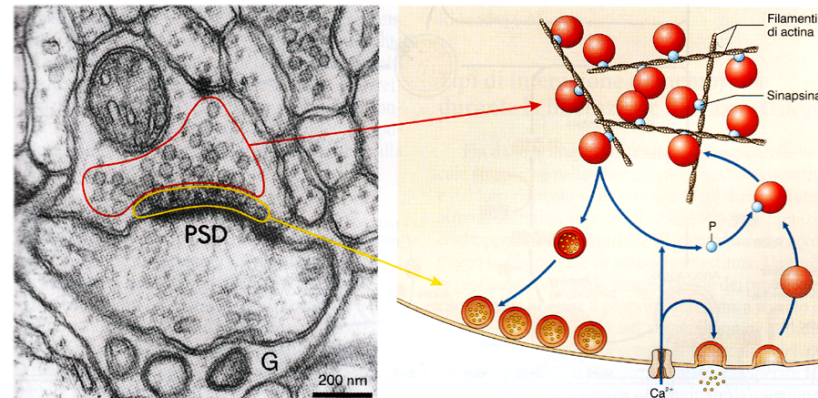
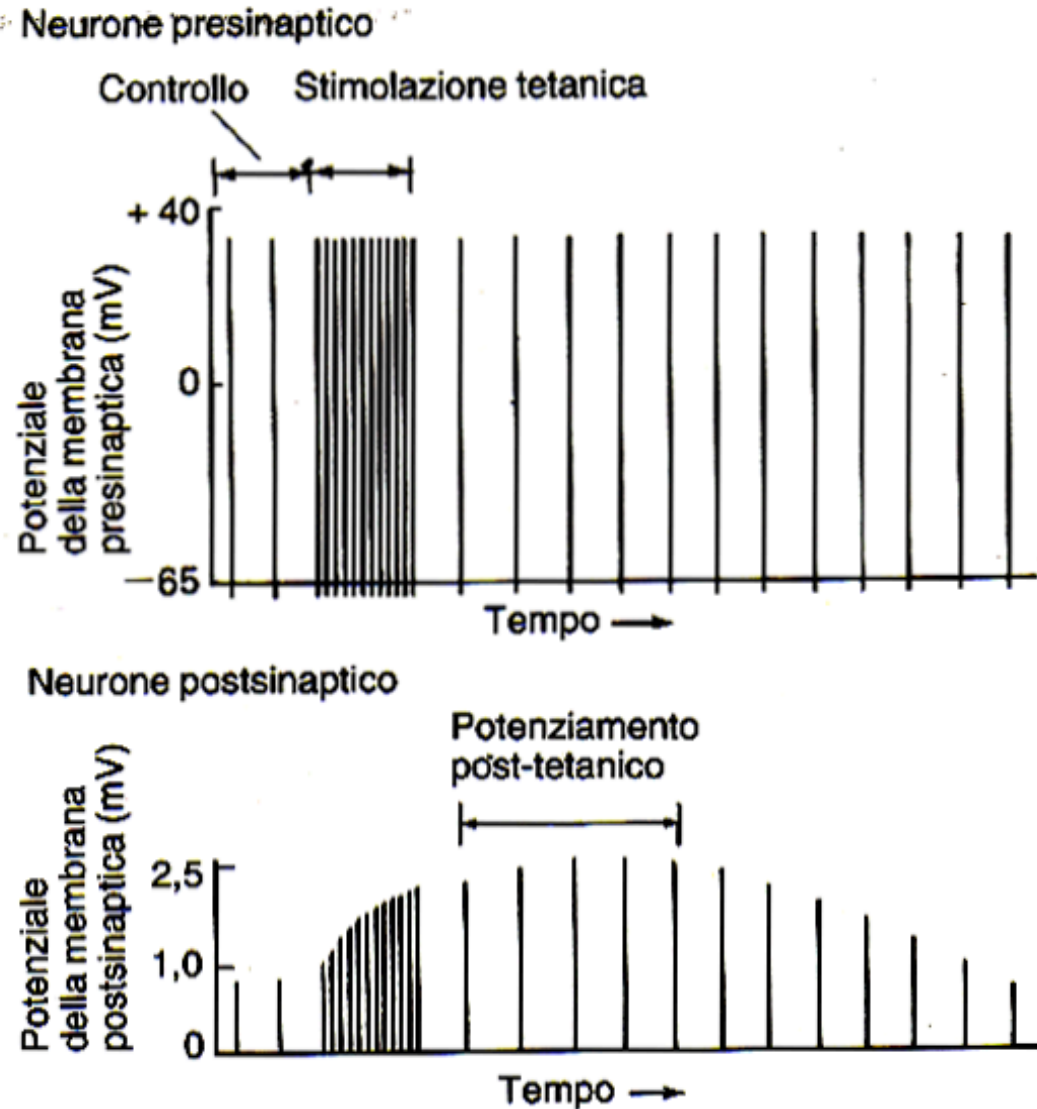


Figura 6.7 a. Ultrastruttura di una terminazione nervosa in cui si osservano numerose vescicole sinaptiche a varie distanze dalla membrana presinaptica (PSD, densità postsinaptica; G, processo di una cellula gliale). b. Corrispondente schema che illustra i diversi *pool* funzionali delle vescicole sinaptiche: un *pool* di riserva composto da vescicole ancorate ai filamenti di actina e un *pool* di liberazione composto da vescicole ancorate alla membrana presinaptica in corrispondenza delle zone attive. Lo schema sottolinea anche il duplice ruolo del calcio nel determinare la fusione esocitotica delle vescicole presenti nel *pool* di liberazione e nel promuovere il reclutamento dal *pool* di riserva e il ruolo delle *sinapsine* (sfere azzurre) che, sulla base del loro stato di fosforilazione calcio-dipendente, regolano il traffico delle vescicole sinaptiche tra questi due *pool*.

Il potenziamento post-tetanico

FIGURA 13-13

La stimolazione ad alta frequenza del neurone presinaptico è seguita da un aumento protratto dell'ampiezza dei potenziali postsinaptici. Quest'aumento dell'efficacia della sinapsi costituisce una specie di memoria del neurone per gli eventi pregressi. La scala temporale dei tracciati della figura è stata compressa (i potenziali pre- e postsinaptici sono rappresentati soltanto con un segmento che ne indica l'ampiezza). Per stabilire un tracciato di riferimento (controllo), il neurone presinaptico viene stimolato alla frequenza di 1 al secondo e determina l'insorgenza di un potenziale postsinaptico dell'ampiezza di circa 1 mV. Il neurone presinaptico viene poi stimolato per parecchi secondi alla frequenza di 5 al secondo. Nel corso di questa *stimolazione tetanica*, l'ampiezza del potenziale postsinaptico aumenta. Questo fenomeno è noto come *potenziamento*. Dopo parecchi secondi di stimolazione, si riporta la frequenza di stimolazione del neurone presinaptico al livello del controllo (1 al secondo). I potenziali postsinaptici continuano tuttavia ad aumentare per diversi minuti e, in alcune cellule, anche per parecchie ore. Quest'aumento persistente viene detto *potenziamento post-tetanico*.



Potenziamiento post-tetanico (PTP) : rallentamento dello scambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

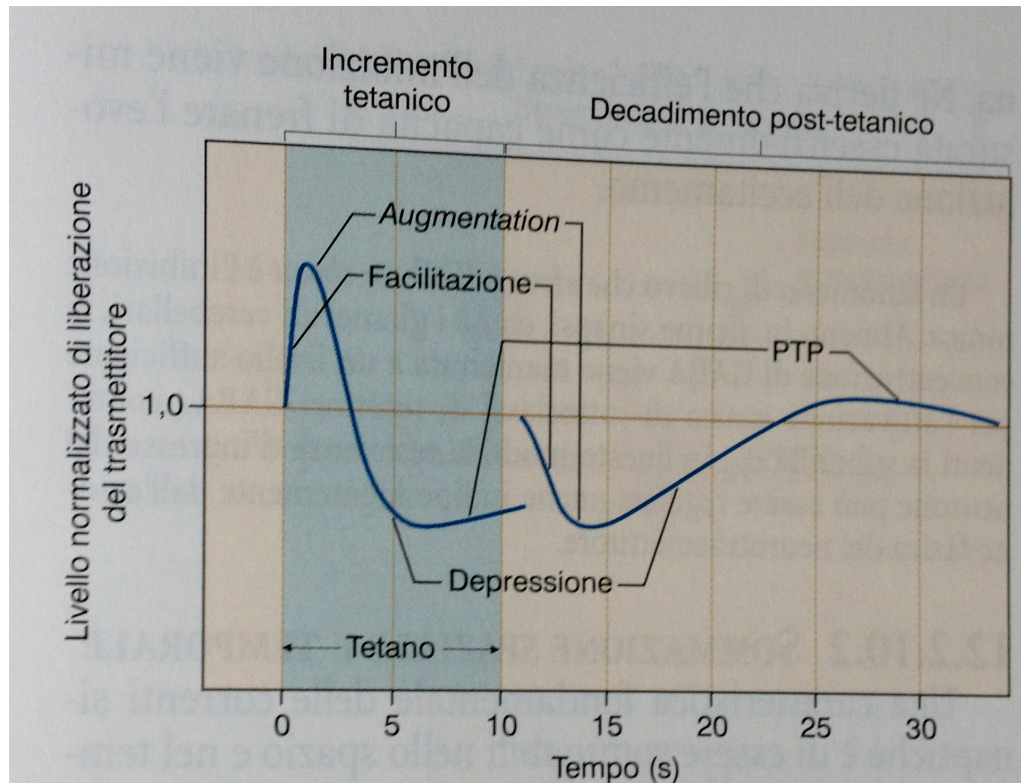


Fig. 12.20 Decorso temporale di differenti forme di plasticità a breve termine. Si noti la coesistenza di depressione, facilitazione, *augmentation* e potenziamento post-tetanico (PPT) nel determinare il decorso temporale della risposta sinaptica (ridisegnata da W.M. Cowan, 2001).

Plasticità sinaptica lungo termine:

Long Term Potentiation (LTP) & Long Term depression (LTD)
LTP: alta frequenza stimolaz. Presinaptica (CaMKII, PKA e PKC)
LDP: bassa frequenza di stimolazione (Fosfatasi)

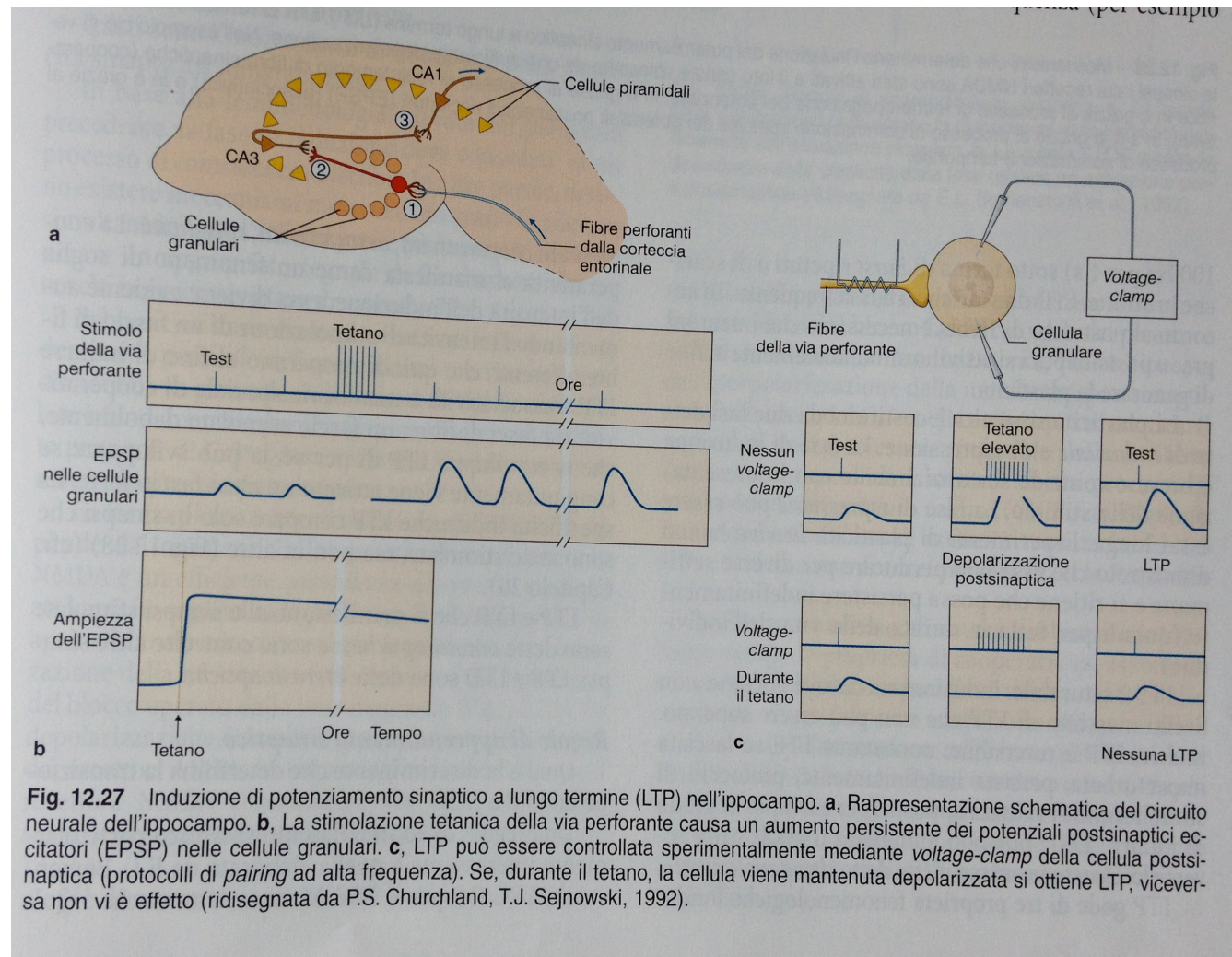
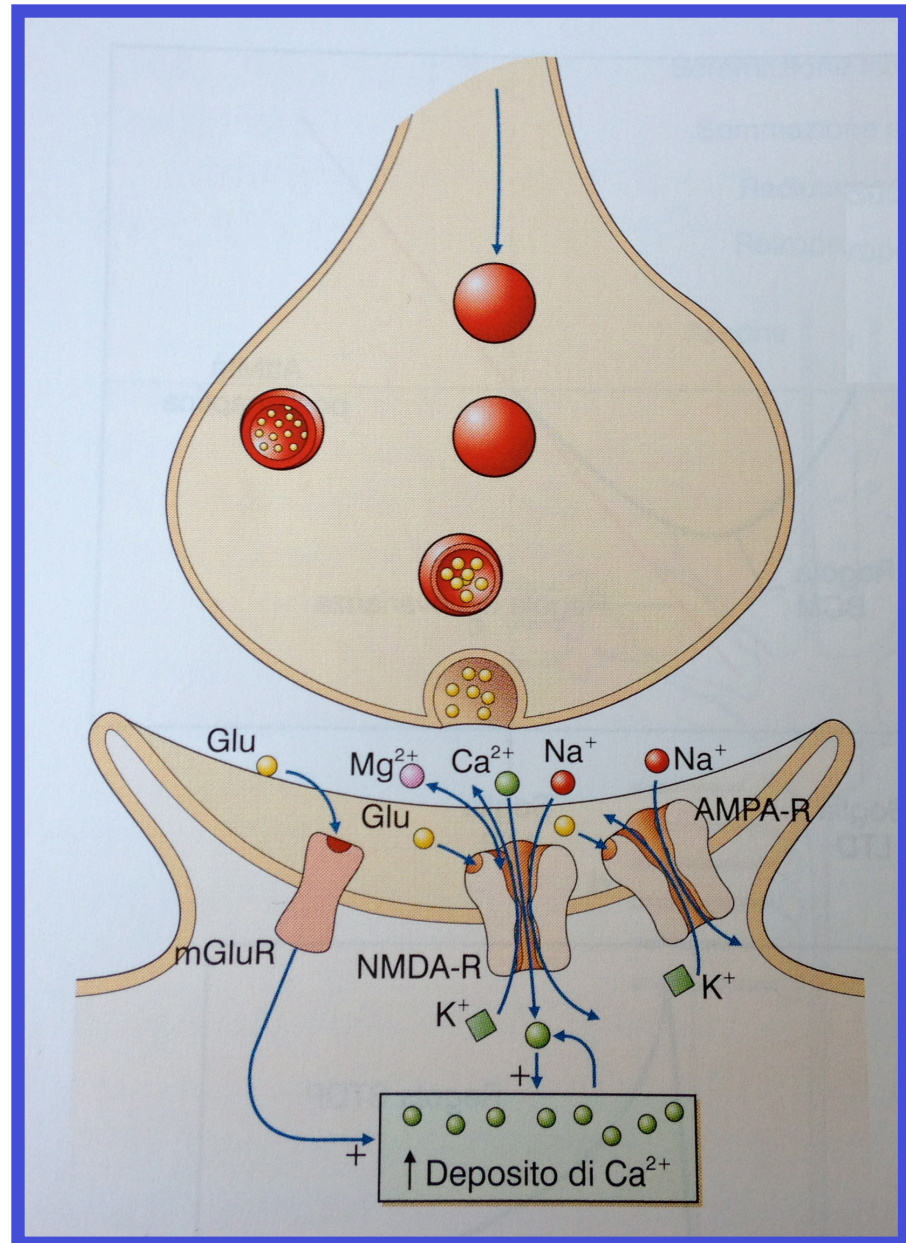


Fig. 12.27 Induzione di potenziamento sinaptico a lungo termine (LTP) nell'ippocampo. **a**, Rappresentazione schematica del circuito neurale dell'ippocampo. **b**, La stimolazione tetanica della via perforante causa un aumento persistente dei potenziali postsinaptici eccitatori (EPSP) nelle cellule granulari. **c**, LTP può essere controllata sperimentalmente mediante *voltage-clamp* della cellula postsinaptica (protocolli di *pairing* ad alta frequenza). Se, durante il tetano, la cellula viene mantenuta depolarizzata si ottiene LTP, viceversa non vi è effetto (ridisegnata da P.S. Churchland, T.J. Sejnowski, 1992).

Il glutammato e i suoi recettori sono i protagonisti dell'LTP



Gli effetti a lungo termine dell' LTP sono mediati dall'attivazione di enzimi Ca^{2+} - dipendenti (Es. CaMKII, PKA, PKC) che inducono:

- fosforilazione recettori;
- inserzione nuovi recettori;
- sintesi proteica.

