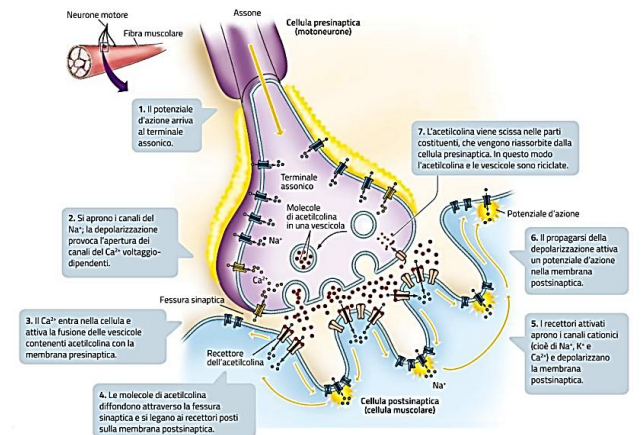
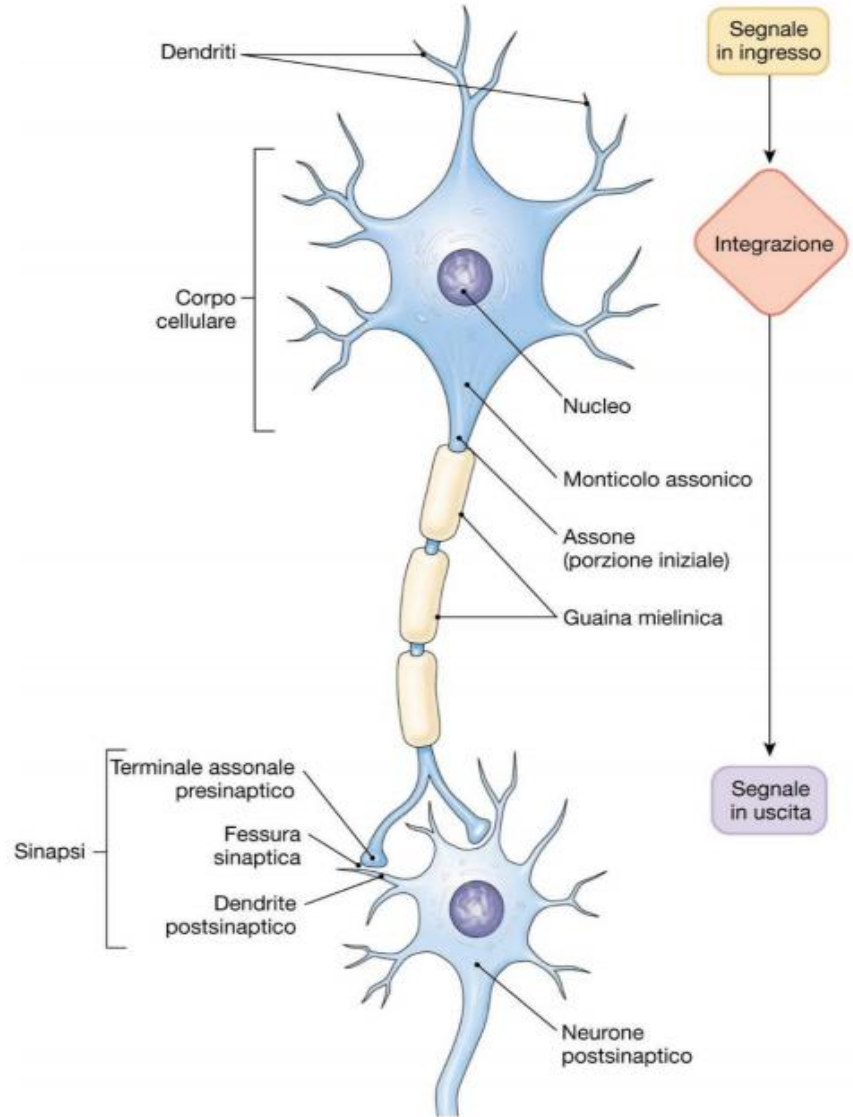


4. Comunicazione tra cellule nel sistema nervoso: le sinapsi



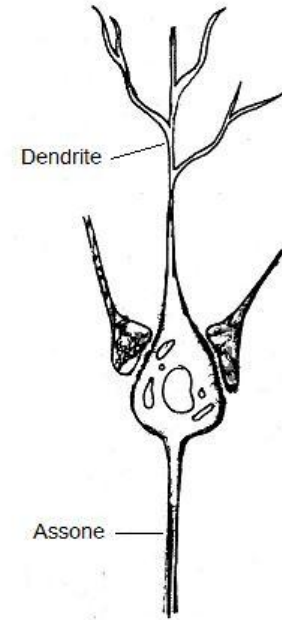
La comunicazione intercellulare nel sistema nervoso: LE SINAPSI

SINAPSI: struttura altamente specializzata che media la comunicazione fra un neurone (cellula pre-sinaptica) e la sua cellula bersaglio (post-sinaptica)

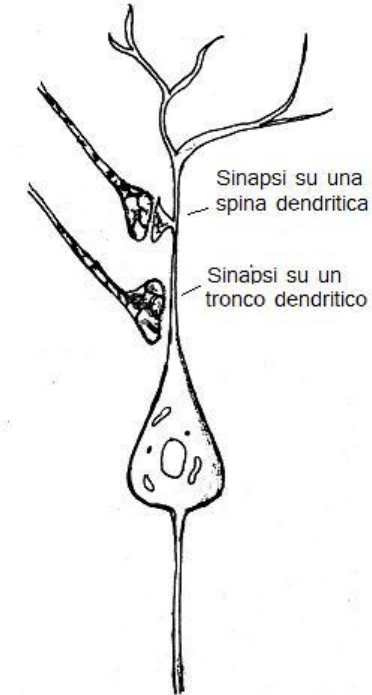


Classificazione sulla base della localizzazione

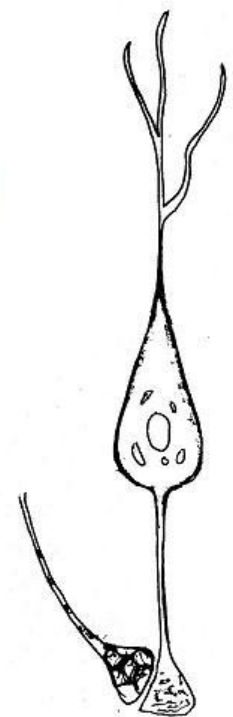
Sinapsi asso-somatiche



Sinapsi asso-dendritiche



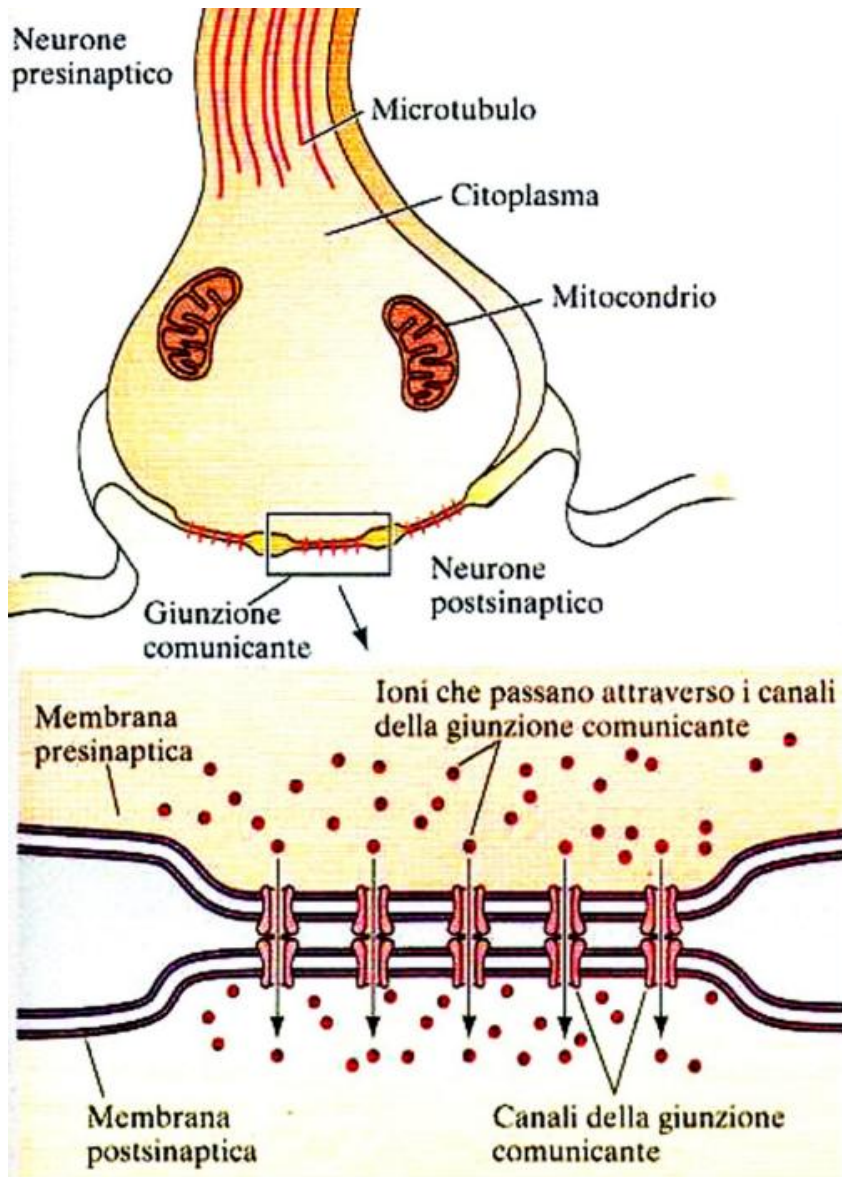
Sinapsi asso-assonica



Classificazione funzionale

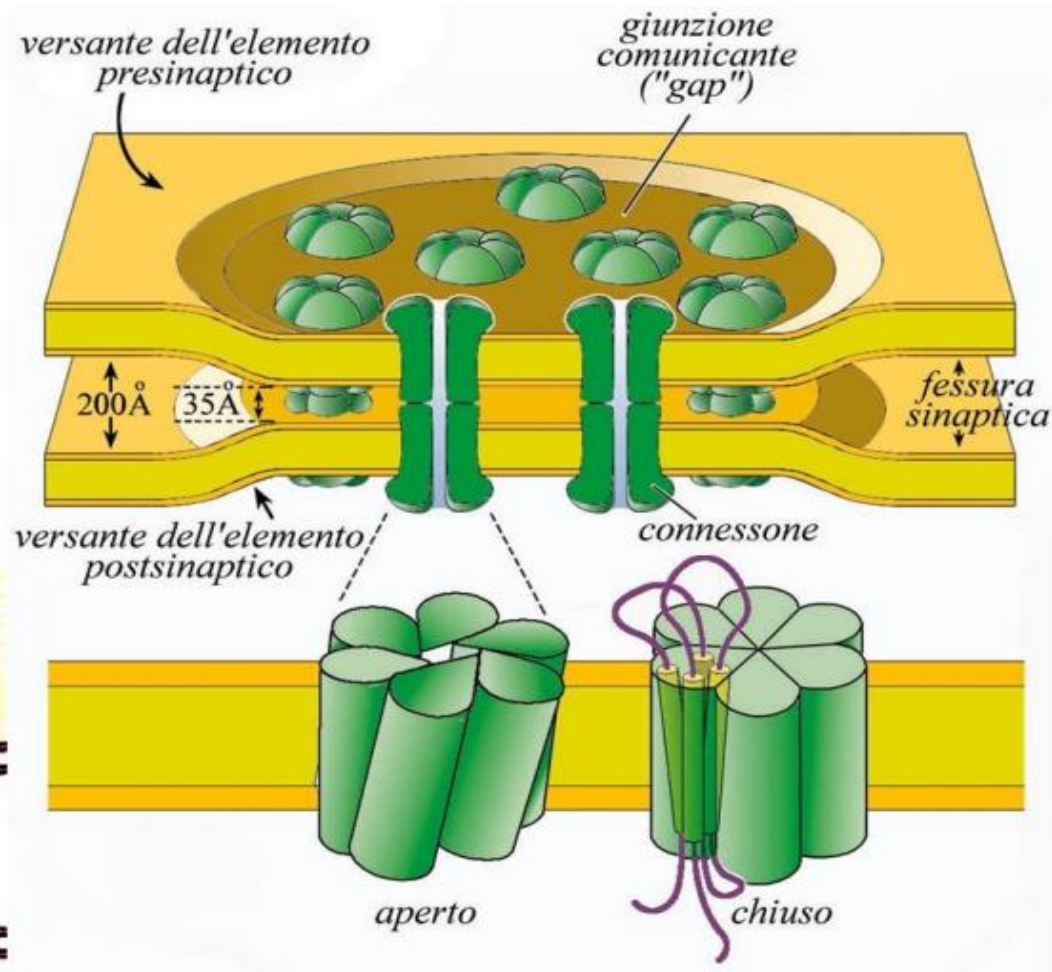
SINAPSI ELETTRICHE e SINAPSI CHIMICHE

1) **Sinapsi elettriche**: il segnale elettrico passa direttamente dal citoplasma di una cellula a quello della successiva attraverso giunzioni comunicanti (gap junctions)



- ✓ Poro largo e non selettivo, di conseguenza diverse sostanze (ioni e piccoli metaboliti, ad esempio ATP) possono diffondere liberamente tra le due cellule.

1) **Sinapsi elettriche**: il segnale elettrico passa direttamente dal citoplasma di una cellula a quello della successiva attraverso giunzioni comunicanti

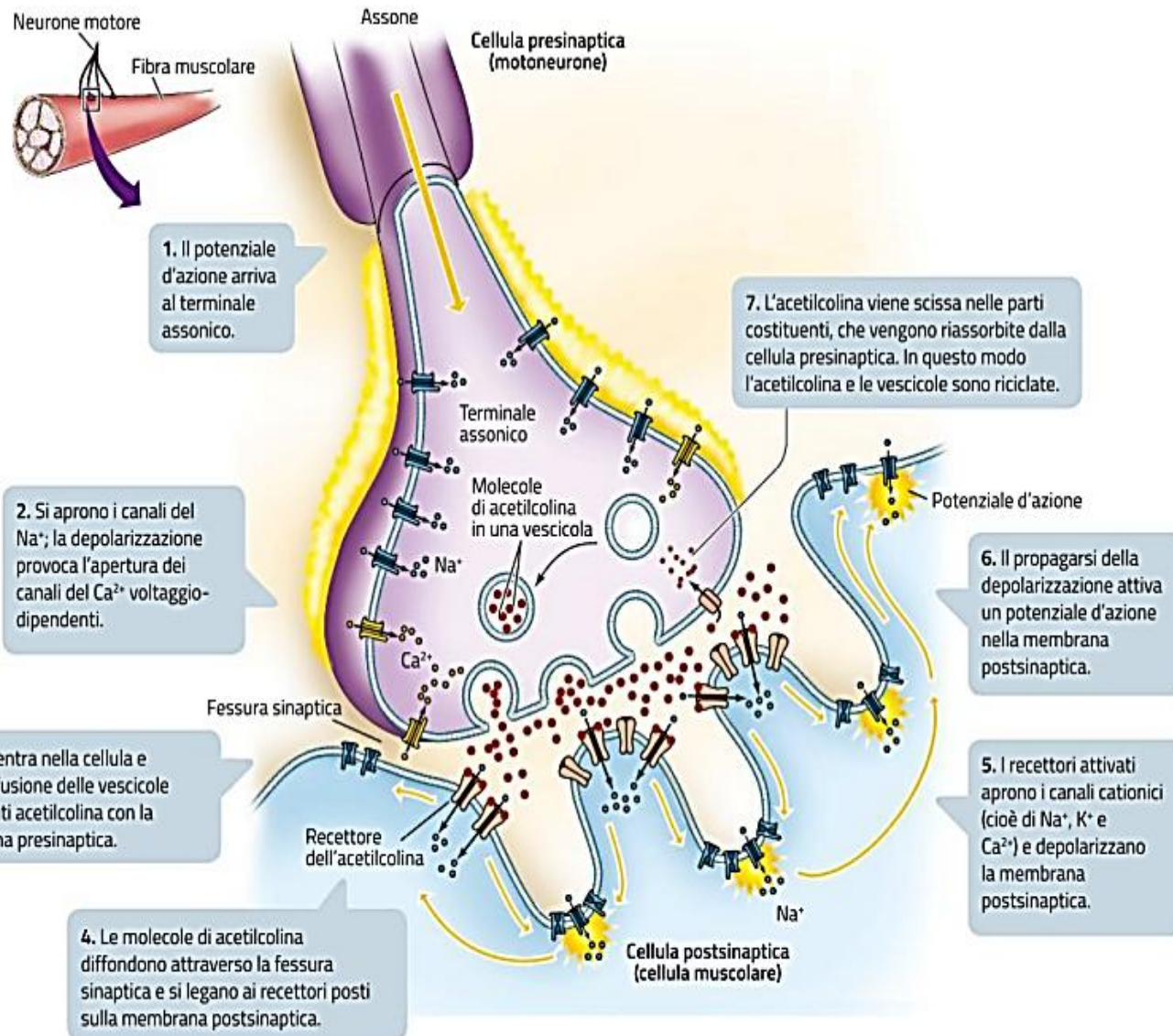


Ogni connessione è costituito da sei subunità dette "connessine"

- ✓ Comunicazione RAPIDA
- ✓ Comunicazione bidirezionale
- ✓ Sincronizzazione dell'attività di gruppi di cellule

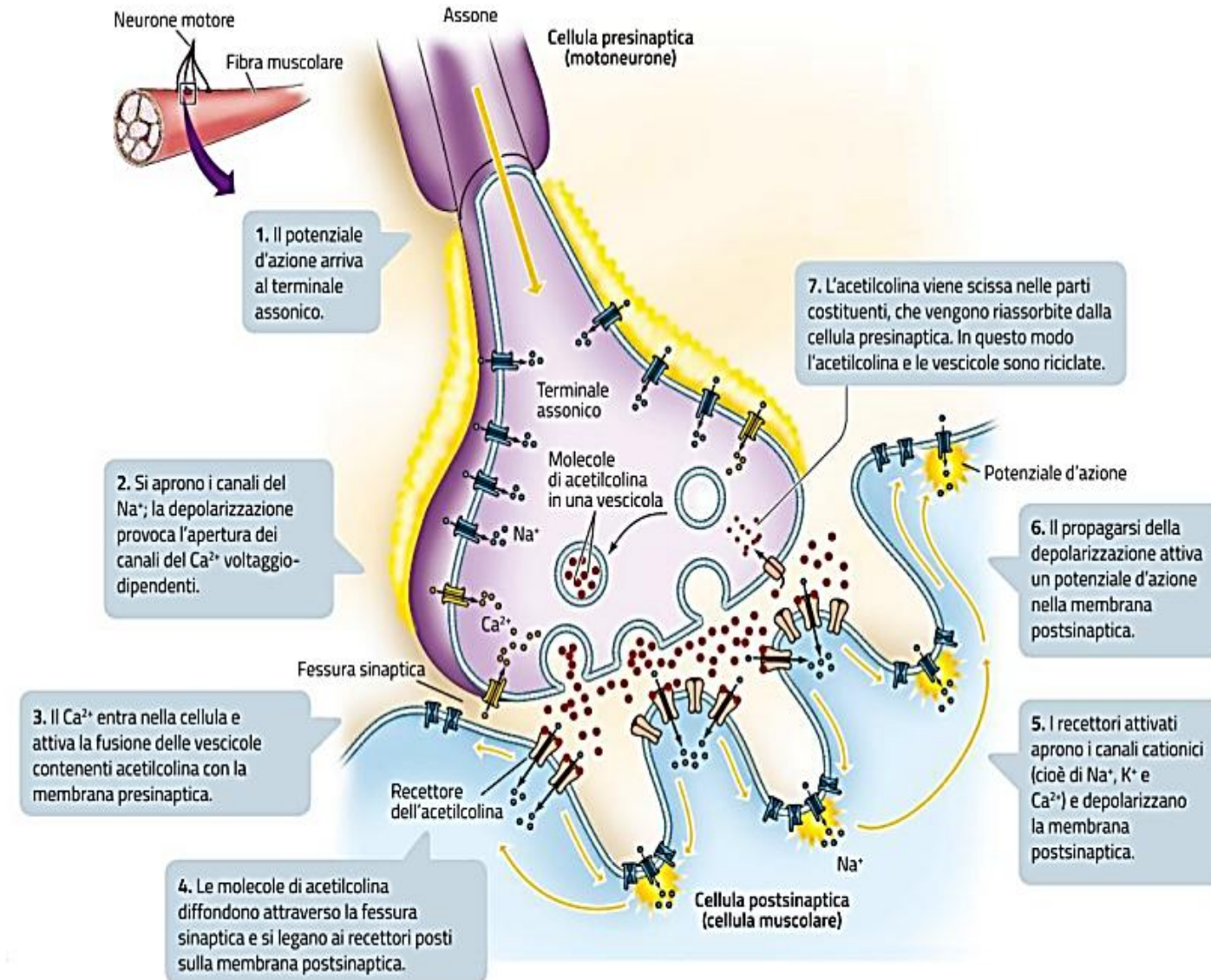
Le giunzioni comunicanti si trovano anche in cellule gliali, muscolari cardiache e lisce

2) Sinapsi chimiche: la comunicazione avviene attraverso la **secrezione di segnali chimici** dal terminale presinaptico



- ✓ Il potenziale d'azione nel neurone presinaptico induce il rilascio di un segnale chimico (**SOSTANZE NEUROCRINE**) nella fessura sinaptica.
- ✓ Questo legandosi ad un specifico **RECETTORE** sulla membrana della cellula bersaglio induce un effetto

2) Sinapsi chimiche: la comunicazione avviene attraverso la **secrezione di segnali chimici** dal terminale presinaptico



✓ Le **sostanze neurocrine** sono classificate come:

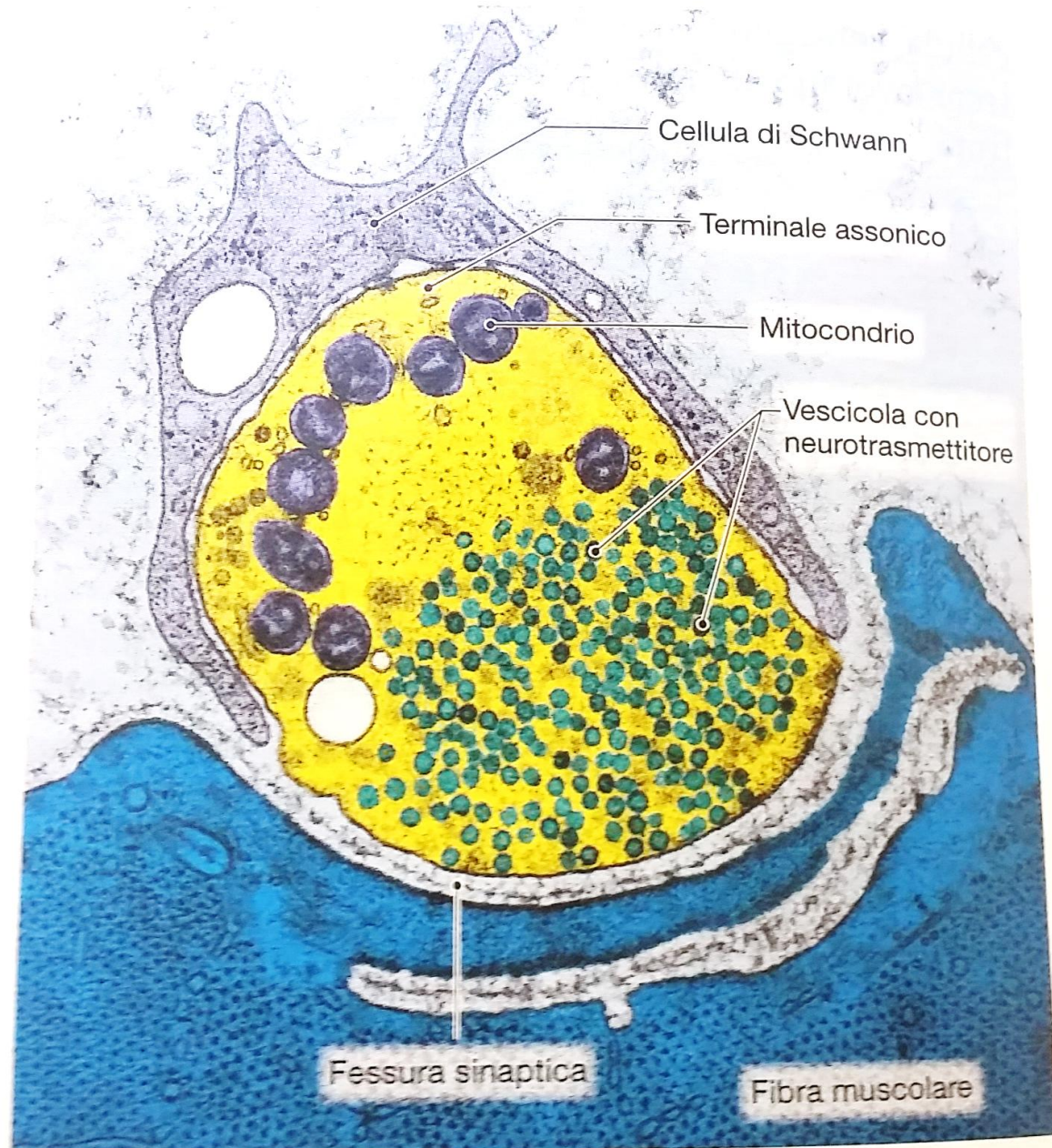
Secrezione
paracrina o
autocrina

Neurotrasmettitori
(azione rapida)
Neuromodulatori
(azione lenta)

Neuroormoni

Rilasciati
nel sangue

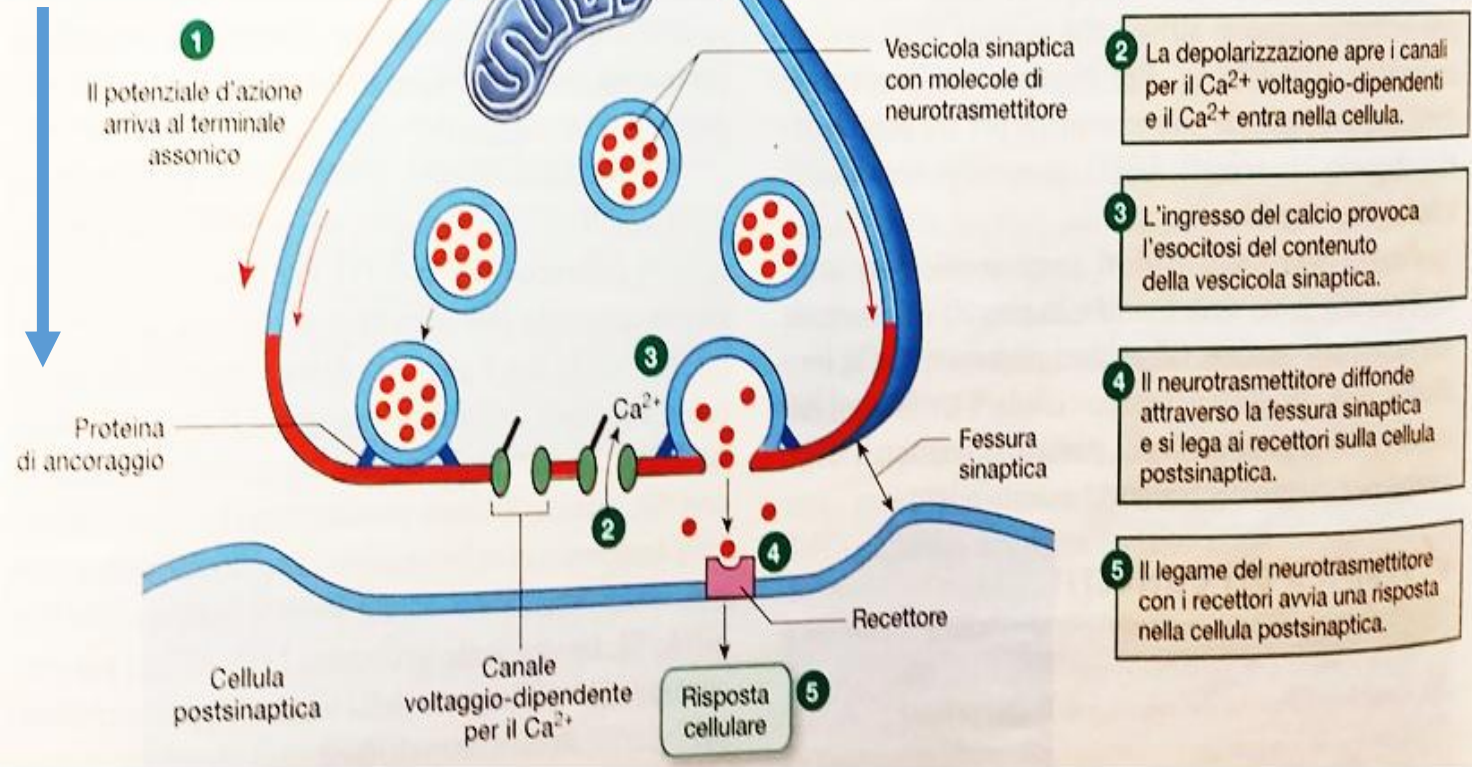
Rilascio delle sostanze neurocrine dal terminale presinaptico



- La struttura delle sinapsi puo' essere studiata al microscopio elettronico
- Al terminale presinaptico, il neurotrasmettitore e' raccolto e rilasciato da vescicole (vescicole ancorate alle ZONE ATTIVE della membrane e vescicole del POOL DI RISERVA)
- Il rilascio delle vescicole contenenti il neurotrasmettitore avviene tramite **ESOCITOSI**
- Il rilascio del neurotrasmettitore richiede energia, fornita dai mitocondri che si trovano nel terminale assonico.

Rilascio delle sostanze neurocrine dal terminale presinaptico

Neurotossina
botulinica o tetanica
agiscono qui

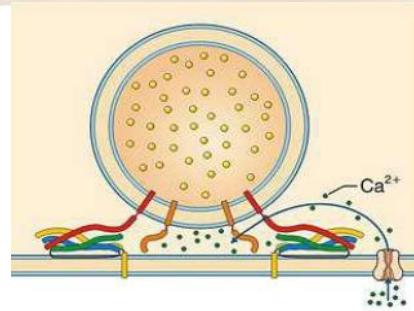


✓ Il segnale che induce l'esocitosi delle vescicole sinaptiche contenenti neurotrasmettitore è il Ca^{2+} che entra nel terminale sinaptico attraverso **canali permeabili al Ca^{2+} voltaggio-dipendenti** che si aprono quando il PA invade il terminale presinaptico.

✓ L'aumento di Ca^{2+} intracellulare fa 'agganciare' le vescicole alla membrana cellulare attraverso specifiche proteine, inducendo la fusione della vescicola con la membrana plasmatica e quindi il rilascio della sostanza neurocrina

Modello classico: la vescicola si fonde completamente con la membrana (→ riciclo tramite endocitosi della membrana in eccesso).

- Modello "mordi e fuggi" (kiss and run)

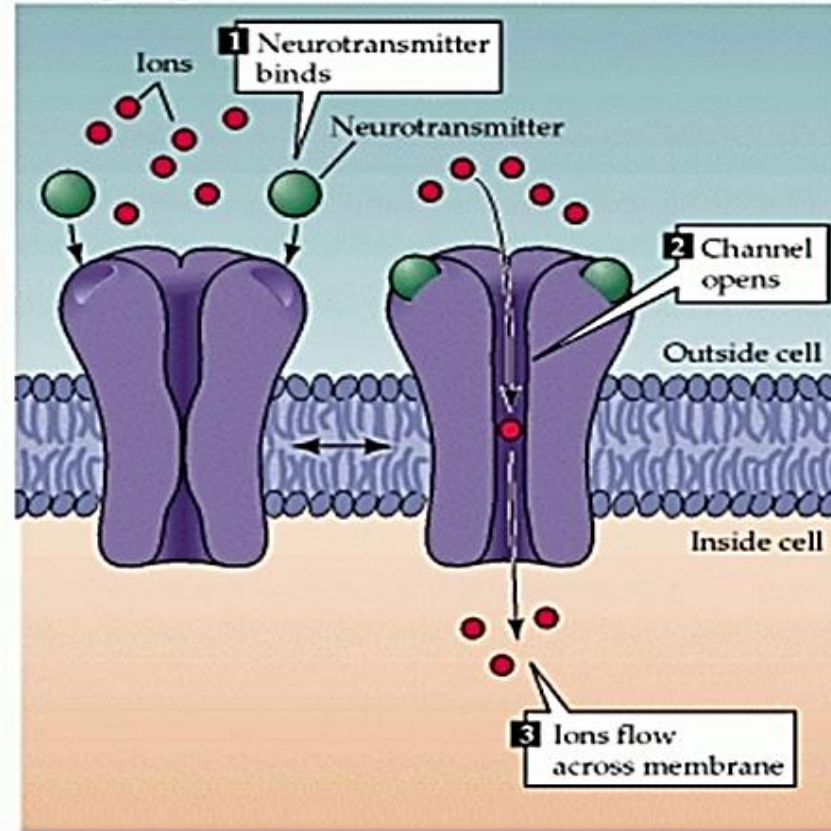


I RECETTORI delle SOSTANZE NEUROCRINE

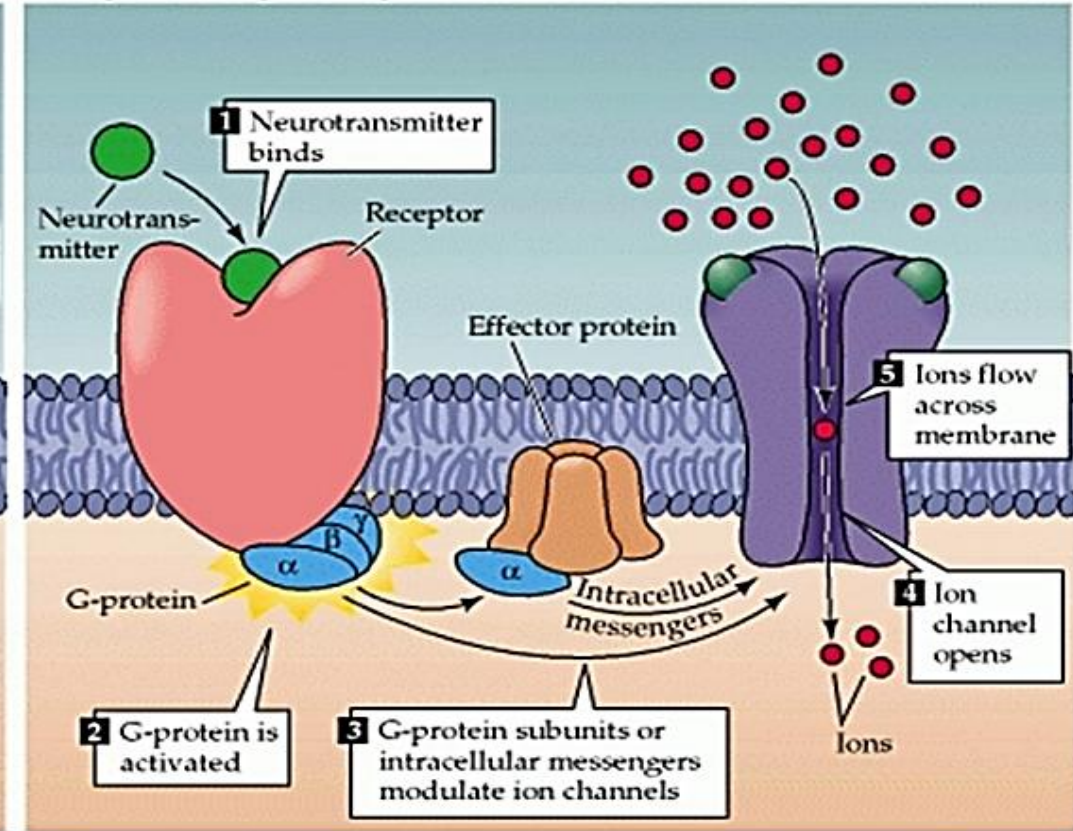
- Questi segnali chimici si legano a livello di membrana postsinaptica a specifiche **proteine** (recettori)

UN NEUROTRASMETTITORE
PUO' LEGARSI A PIU' TIPI DI
RECETTORE

(A) Ligand-gated ion channels



(B) G-protein-coupled receptors



- **Ionotropici**: sono recettori-canale ligando dipendenti, mediano risposte rapide, attraverso l'alterazione del flusso di ioni attraverso la membrana (specificita' ionica)

- **Metabotropici**: sono recettori accoppiati alla proteina G, la cui attivazione comporta risposte piu' lente

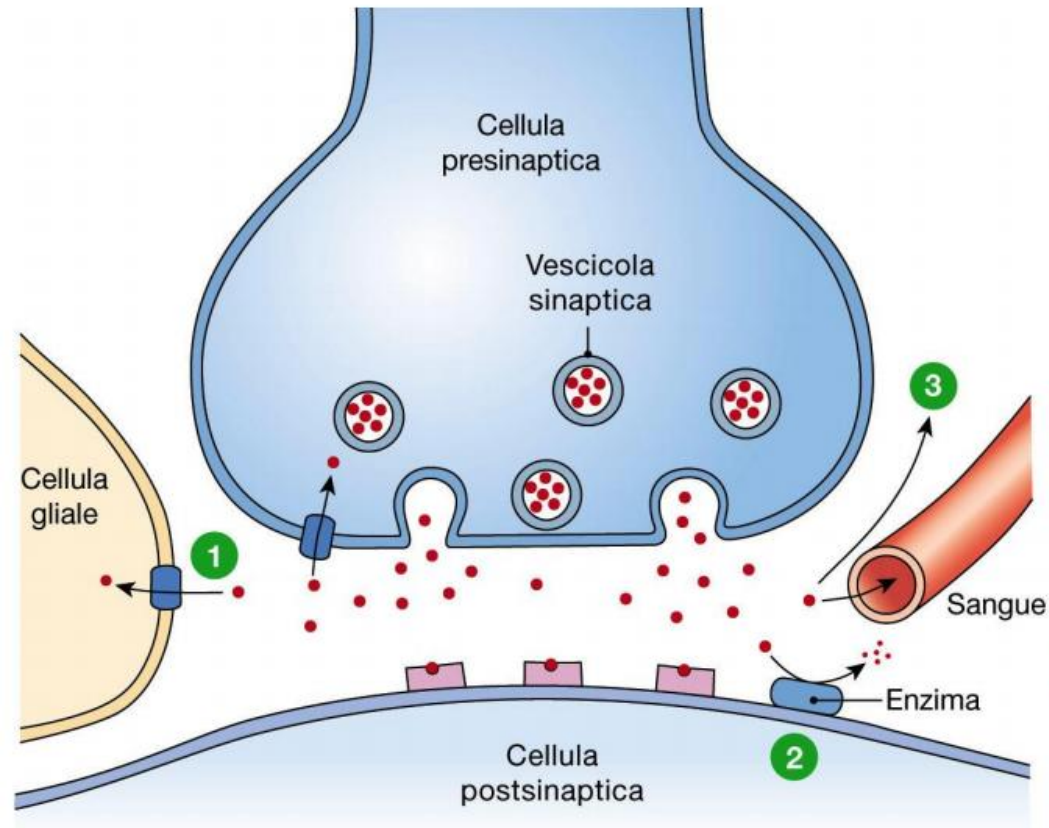
La comunicazione sinaptica: interruzione dell'azione del neurotrasmettitore

I neurotrasmettitori sono rimossi dalla fessura sinaptica attraverso 3 meccanismi:

1 I neurotrasmettitori possono rientrare nei terminali assonali per essere riutilizzati, oppure essere captati all'interno delle cellule gliali.

2 Alcuni neurotrasmettitori vengono inattivati da enzimi.

3 Alcuni neurotrasmettitori possono diffondere fuori dalla fessura sinaptica.



Enzimi possono degradare i neurotrasmettitori a livello della fessura sinaptica (ex: Acetilcolin Esterasi)

La comunicazione sinaptica: sostanze neurocrine

Identificati circa 100 tipi diversi.

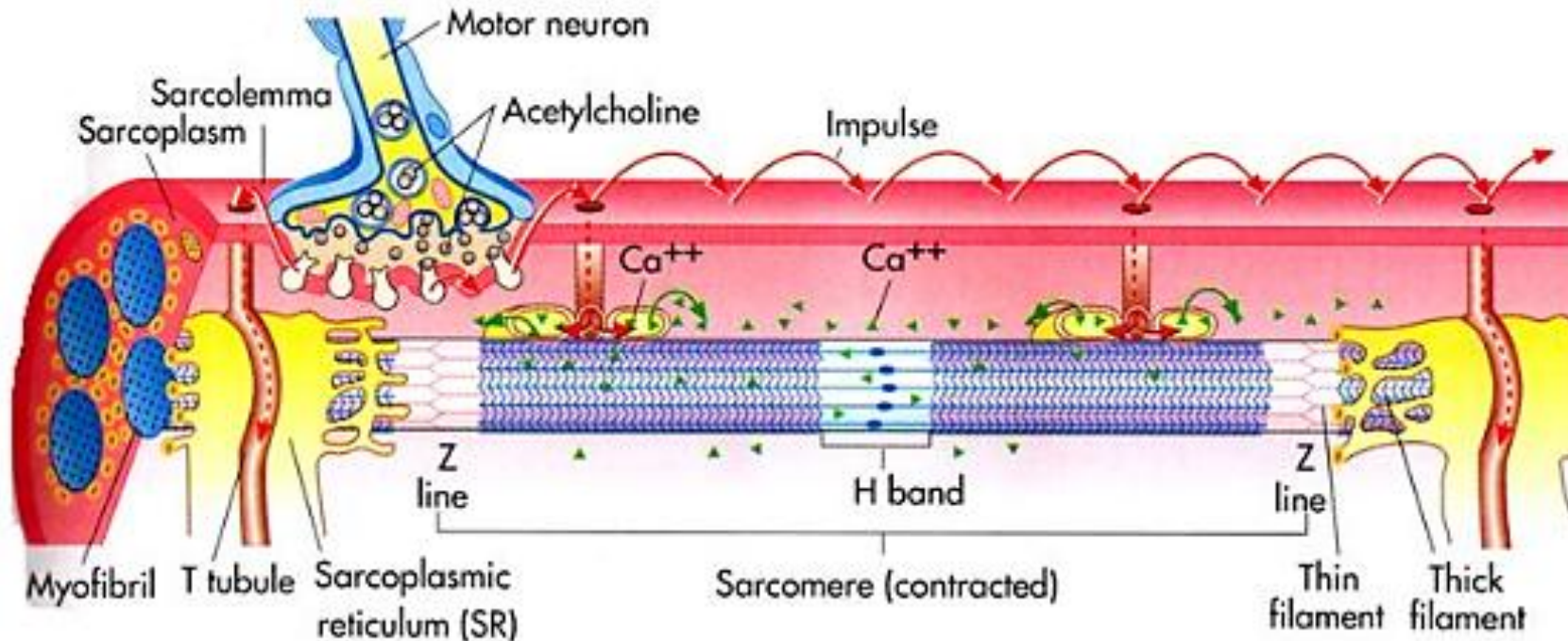
Un neurone può sintetizzare e rilasciare 1 o più sostanze neurocrine che possono produrre effetti diversi sulla cellula postsinaptica.

7 famiglie di sostanze neurocrine:

- Acetilcolina
- Aminoacidi
- Amine
- Purine
- Peptidi
- I gas
- Lipidi

L'acetilcolina

- I neuroni che rilasciano acetilcolina sono detti colinergici
- **Recettori ionotropico** = NICOTINICI (permeabili principalmente a Na^+): effetto depolarizzante
- Espressi a livello della placca neuromuscolare, nel SNC e nel SNA; hanno azione depolarizzante
- **Recettori metabotropici** = MUSCARINICI (5 tipi)
- Espressi nel SNC e nel SNA



Amanita muscaria

Placca Neuromuscolare: sinapsi tra motoneurone e muscolo scheletrico

Gli amminoacidi
ATTIVI NEL SNC

Glutamato

- Principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC
- Azione depolarizzante
- Recettori Ionotropici:
 - 1) AMPA (permeabile principalmente a Na⁺)
 - 2) NMDA (permeabile a principalmente a Na⁺ e Ca⁺⁺; richiede depolarizzazione per essere attivato; coinvolto nella plasticita' sinaptica)
- Recettori metabotropici

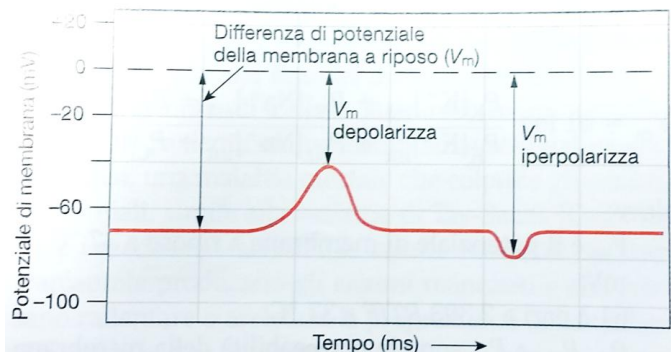
Acido gamma aminobutirrico (GABA)

- Principale neurotrasmettitore inibitorio nel cervello
- Azione iperpolarizzante
- Recettore ionotropico: permeabile al Cl⁻
- Recettori metabotropici

Glicina

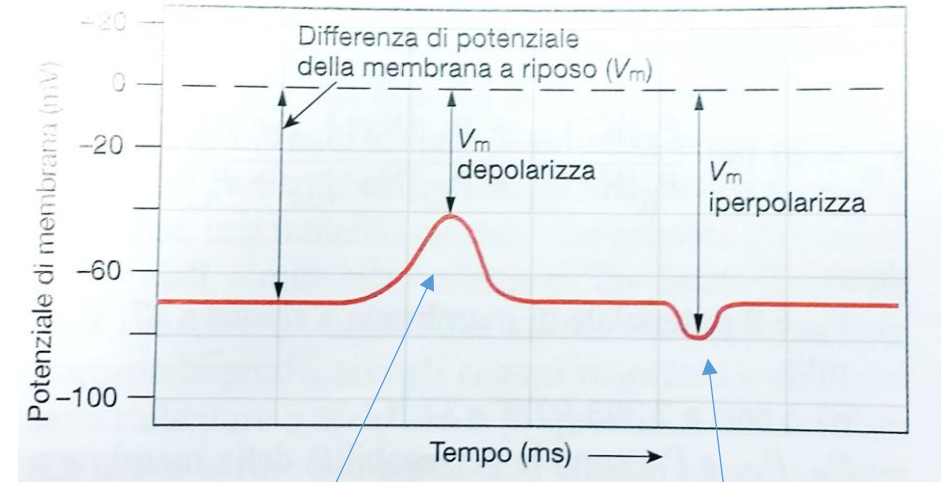
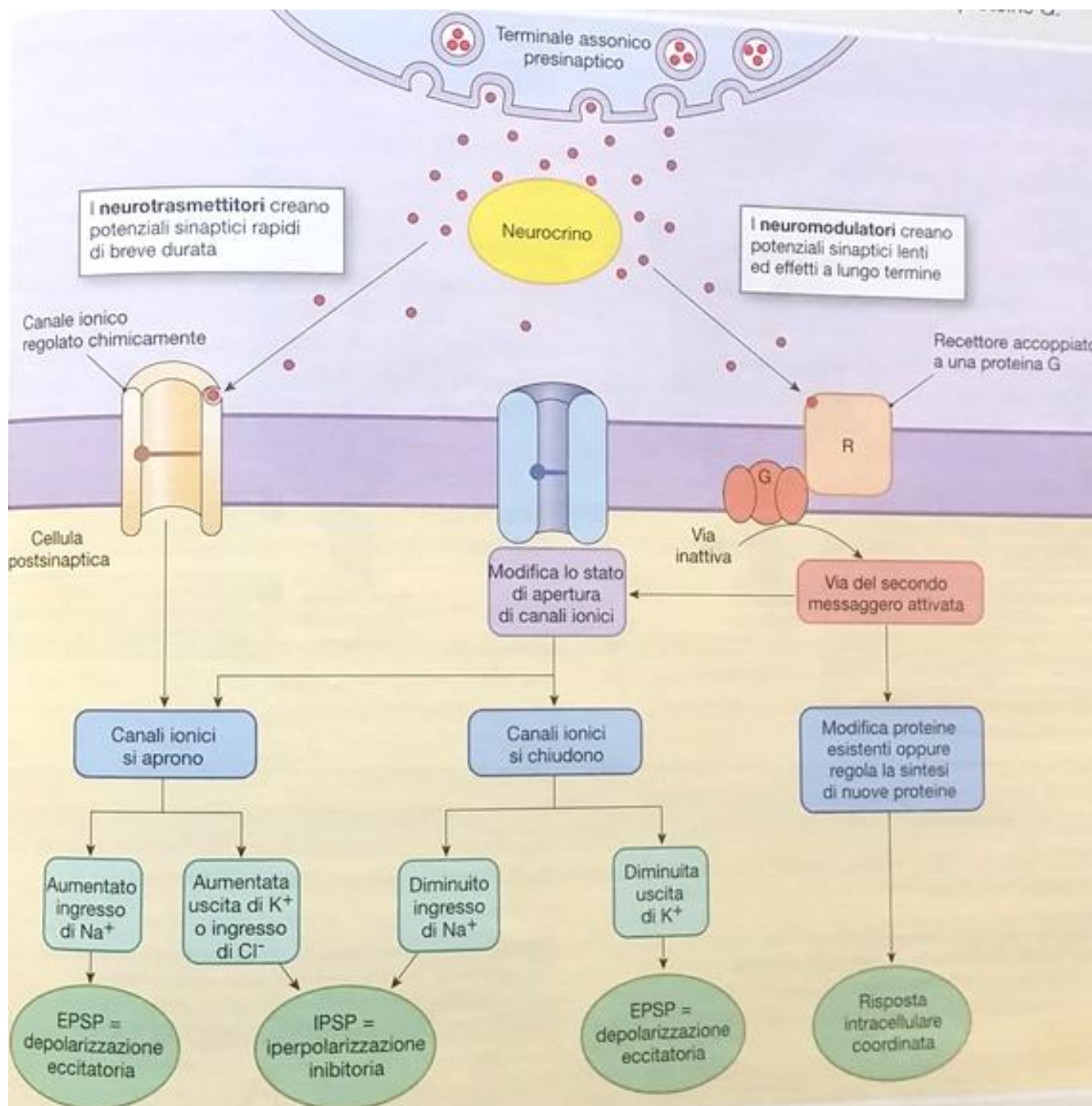
- Principale neurotrasmettitore inibitorio nel midollo spinale
- Azione iperpolarizzante
- Recettore ionotropico: permeabile al Cl⁻

ione	conc. Est.	conc. Int.
K ⁺	5 mM	100 mM
Na ⁺	150 mM	15 mM
Ca ²⁺	2 mM	0,0002 mM
Cl ⁻	150 mM	13 mM



I NEUROTRASMETTITORI	Le amine ATTIVI NEL SNC	Noradrenalina	-Principale neurotrasmettitore della divisione simpatica del sistema nervoso autonomo -I neuroni che la rilasciano sono detti adrenergici o noradrenergici -Esistono due principali classi di recettori: alfa e beta (metabotropici)
		Dopamina	-Alterazioni sono coinvolte nella malattia di Parkinson
		Serotonina	-Alterazioni sono coinvolte nei disturbi depressivi
	Le purine	Adenosina, ATP, Adenosina monofosfato	Hanno solo recettori metabotropici
	I peptidi	Sostanza P	E' mediatore della nocicezione
		Peptidi oppioidi (encefaline ed endorfine)	Sono coinvolti nell'analgesia
	I gas	Monossido di azoto	Non ha un recettore di membrana, ma diffonde liberamente attraverso le membrane e si lega a proteine intracellulari
	Lipidi	Eicosanoidi	Ligandi endogeni per recettori cannabinoidi

La comunicazione sinaptica: risposte postsinaptiche rapide e lente

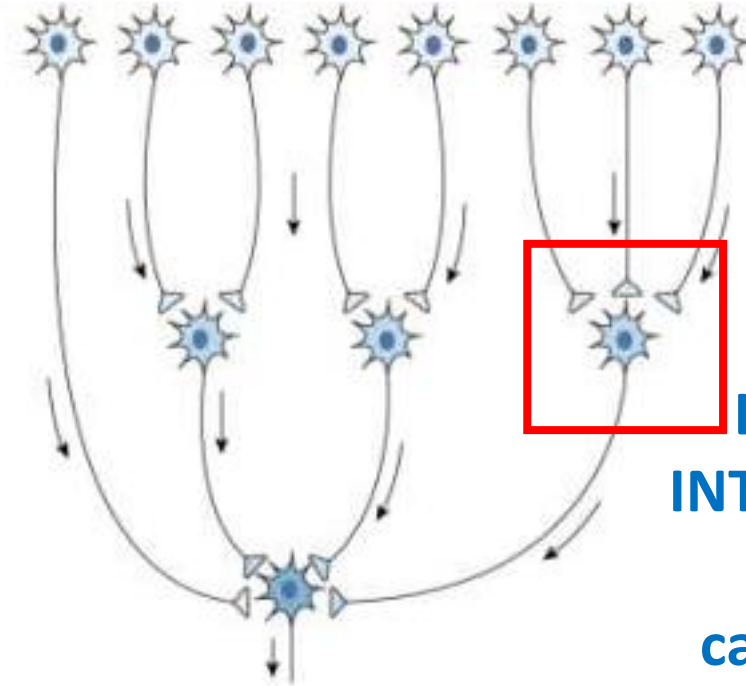


EPSP= potenziale postsinaptico eccitatorio
 > probabilita' di avvicinarsi a soglia per PA

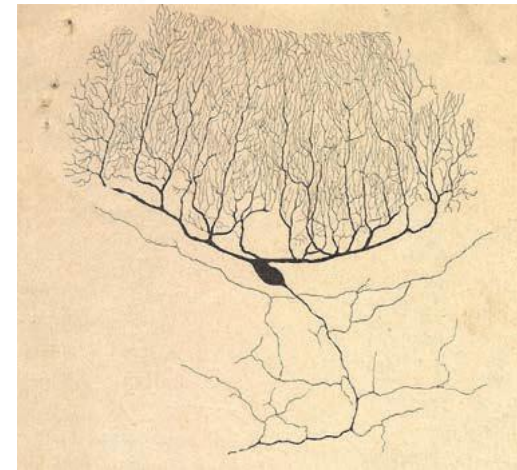
IPSP= potenziale postsinaptico inibitorio
 < probabilita' di avvicinarsi a soglia per PA

La comunicazione sinaptica: DIVERGENZA e CONVERGENZA

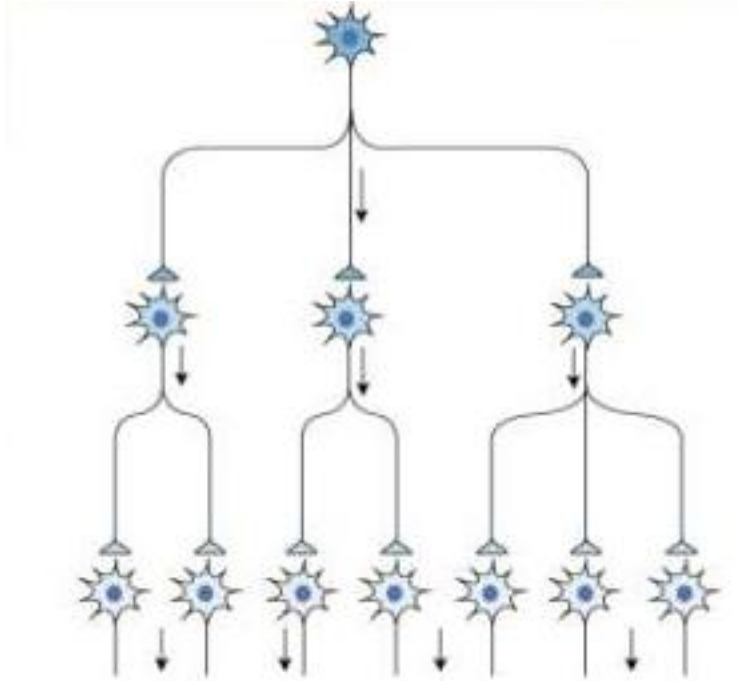
In un **circuito convergente**, molti neuroni presinaptici convergono, influenzando così pochi neuroni postsinaptici



La capacità di **INTEGRARE** segnali diversi è una caratteristica del neurone



EX: cellule di Purkinje nel cervelletto

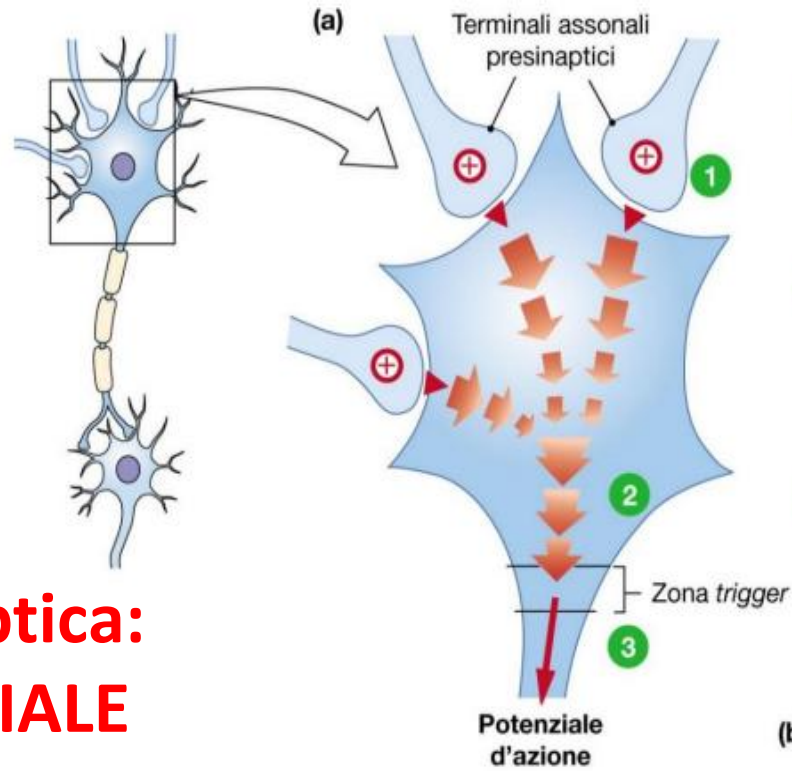


In un **circuito divergente**, un neurone presinaptico si ramifica andando ad influenzare un gran numero di neuroni postsinaptici

Se diversi potenziali graduati arrivano simultaneamente su un neurone ...

La comunicazione sinaptica: LA SOMMAZIONE SPAZIALE

INTEGRAZIONE DI DIVERSI SEGNALI



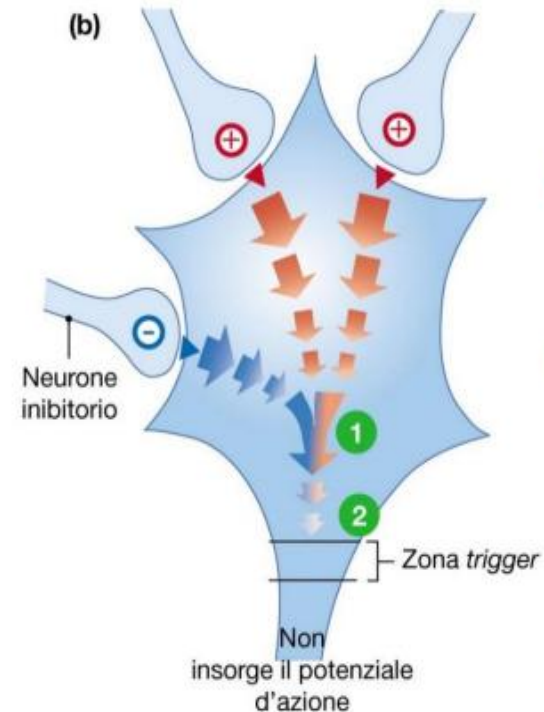
1 Tre neuroni eccitatori scaricano; i rispettivi EPSP, che sono potenziali graduati, separatamente sono tutti sottosoglia.

2 Gli EPSP arrivano contemporaneamente alla zona *trigger* e si sommano, creando un potenziale graduato sopra soglia.

3 Si genera un potenziale d'azione.

Sommazione spaziale dei potenziali graduati

PSP: Post-Synaptic Potential
EPSP: Excitatory Post-Synaptic Potential

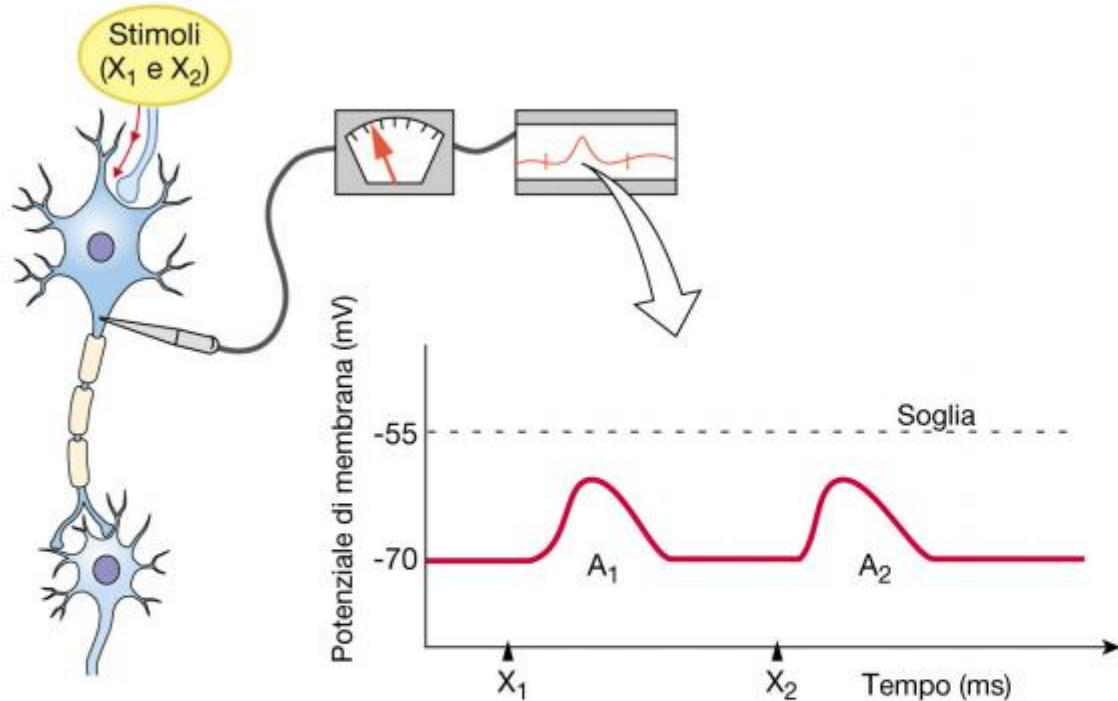


1 Scaricano un neurone inibitorio e due neuroni eccitatori.

2 I loro PSP sommati sono sottosoglia, perciò non parte nessun potenziale d'azione.

Se diversi potenziali graduati arrivano consecutivamente su un neurone ...

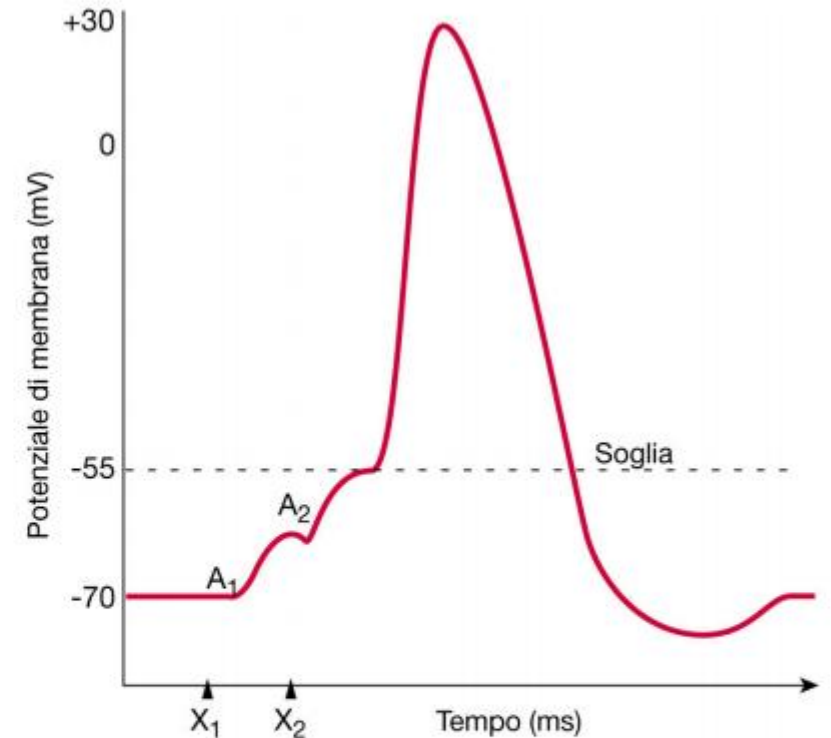
La comunicazione sinaptica: LA SOMMAZIONE TEMPORALE



(a) **Nessuna sommazione** Due EPSP graduati sottosoglia non provocheranno un potenziale d'azione se sono distanziati nel tempo.

INTEGRAZIONE DI DIVERSI SEGNALI

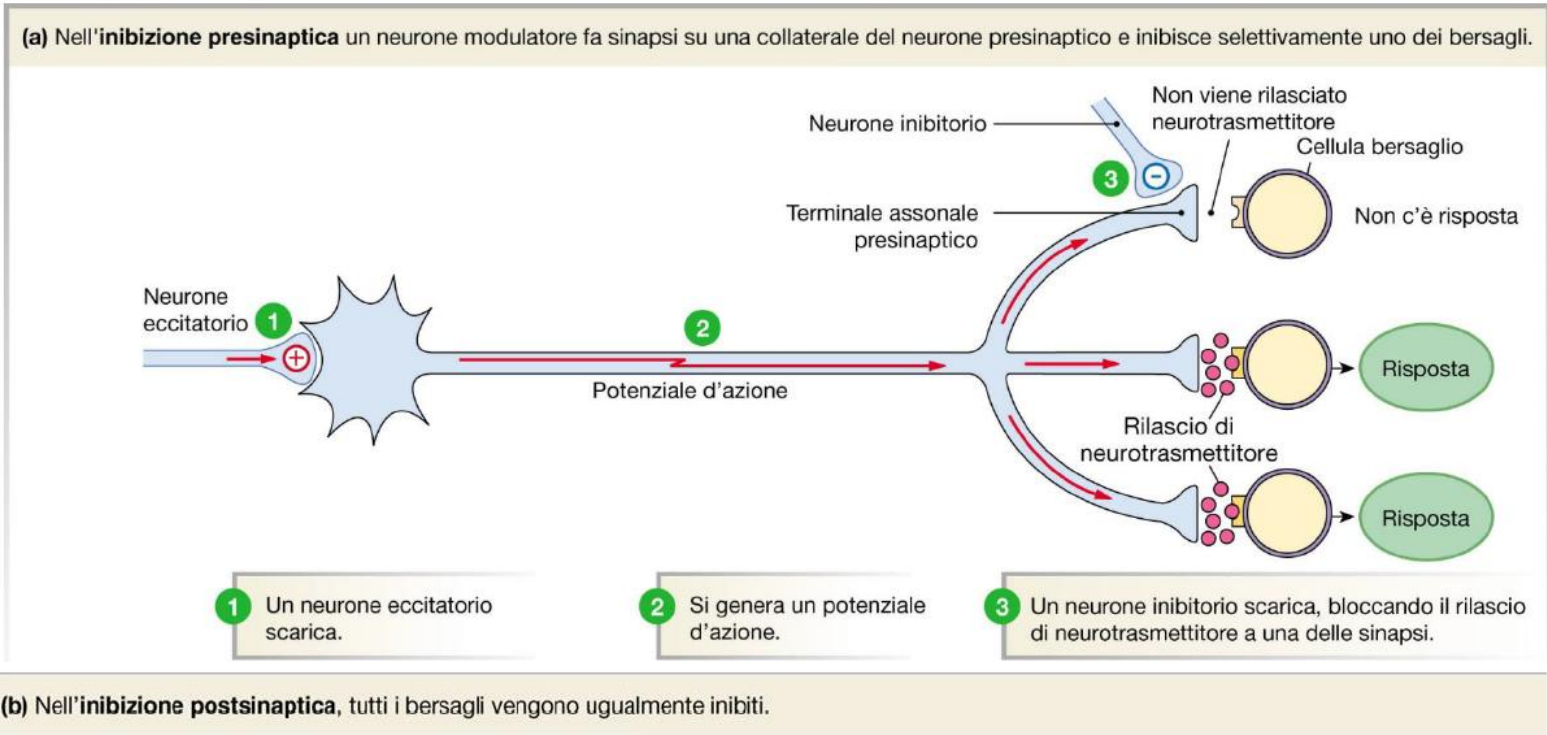
Sommazione temporale e spaziale possono avvenire nello stesso neurone



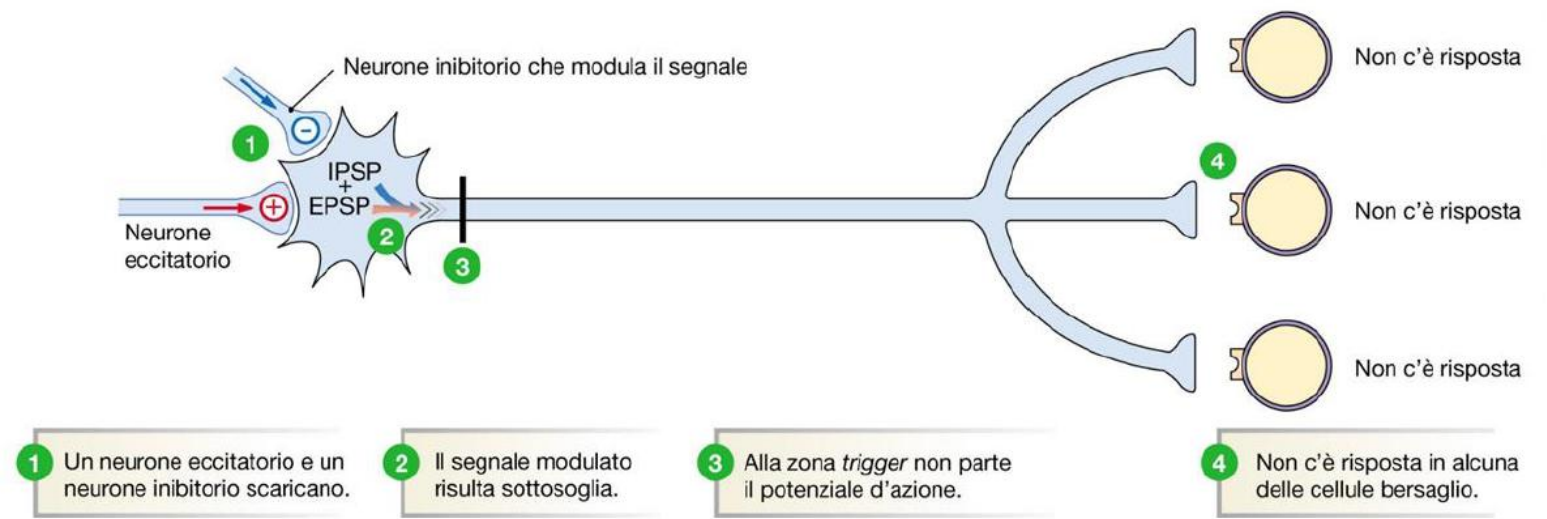
(b) **Sommazione temporale che provoca un potenziale d'azione** Se due EPSP sottosoglia giungono alla zona *trigger* in tempi ravvicinati, possono sommarsi e provocare a un potenziale d'azione.

PSP: Post-Synaptic Potential
EPSP: Excitatory Post-Synaptic Potential

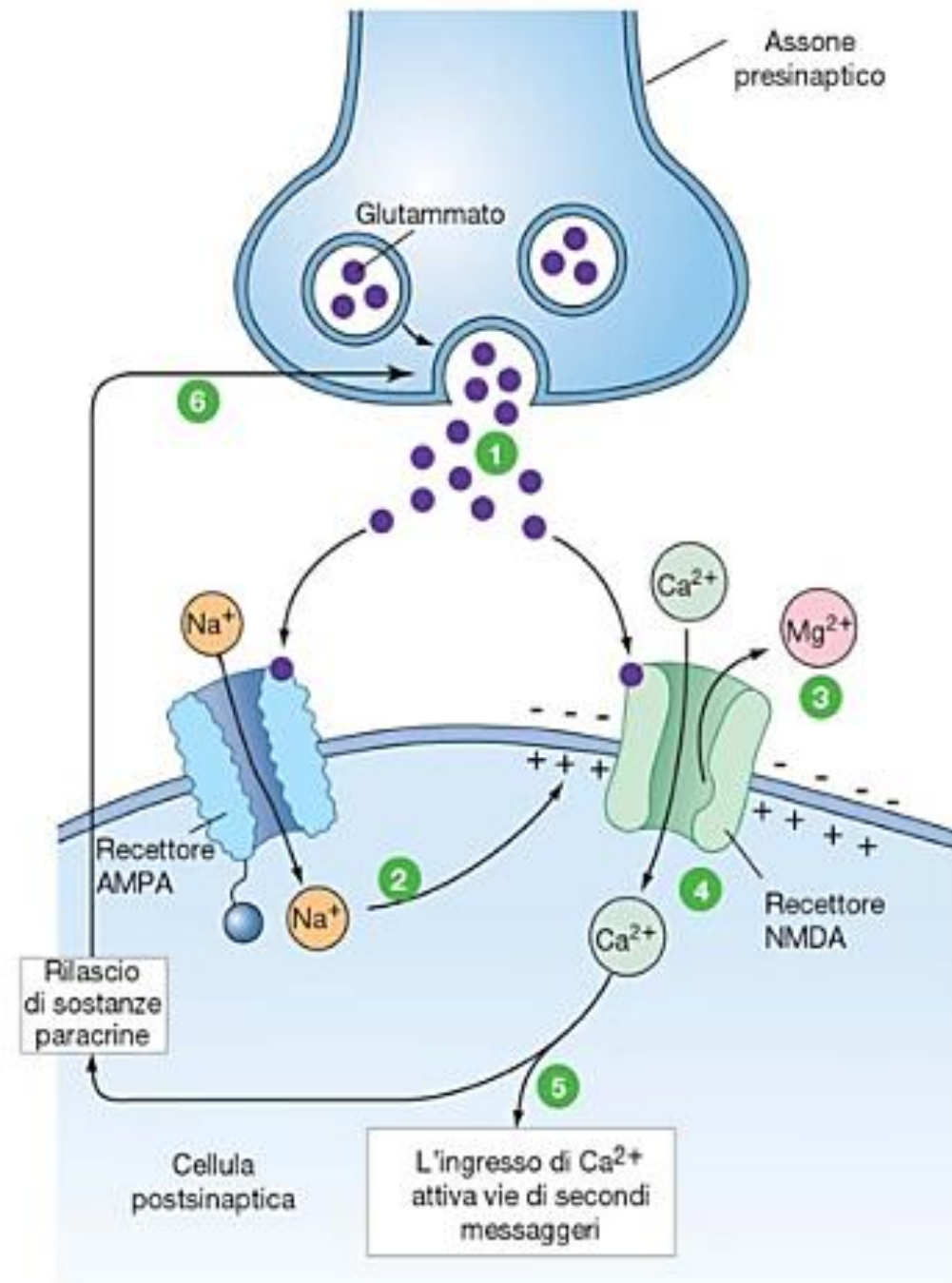
La comunicazione sinaptica: MODULAZIONE DELL' ATTIVITA' SINAPTICA



La localizzazione della sinapsi inibitoria influisce sulla funzionalità della cellula bersaglio



LA PLASTICITA' SINAPTICA: cambiamento nell'efficacia della trasmissione sinaptica (guidato dalla pregressa attivita' di quella sinapsi)

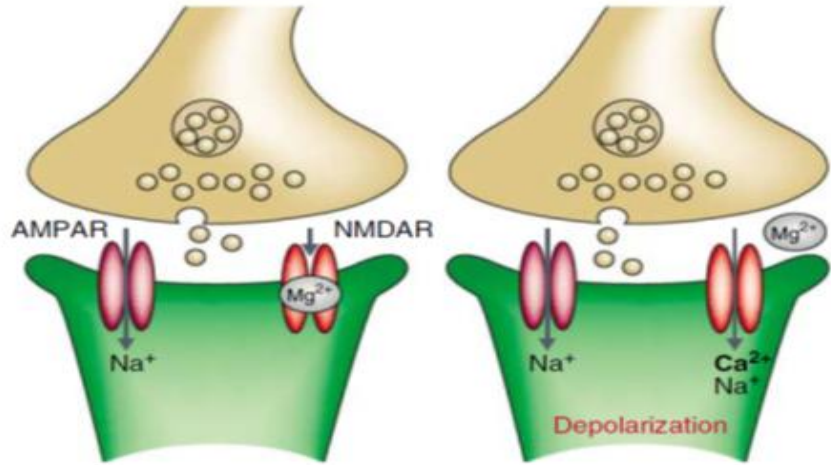


- 1 Viene rilasciato glutammato.
- 2 L'ingresso netto di Na⁺ depolarizza la cellula postsinaptica.
- 3 La depolarizzazione allontana gli ioni Mg²⁺ e apre il canale.
- 4 Entra Ca²⁺ nel citoplasma.
- 5 La cellula diventa più sensibile al glutammato.
- 6 Sostanze paracrine rilasciate dalla cellula postsinaptica aumentano il rilascio di glutammato da parte della cellula presinaptica.

- A breve o lungo termine
- Potenziamento o depressione
- LTP (=Long Term Potentiation) e' importante nei fenomeni di memoria e apprendimento

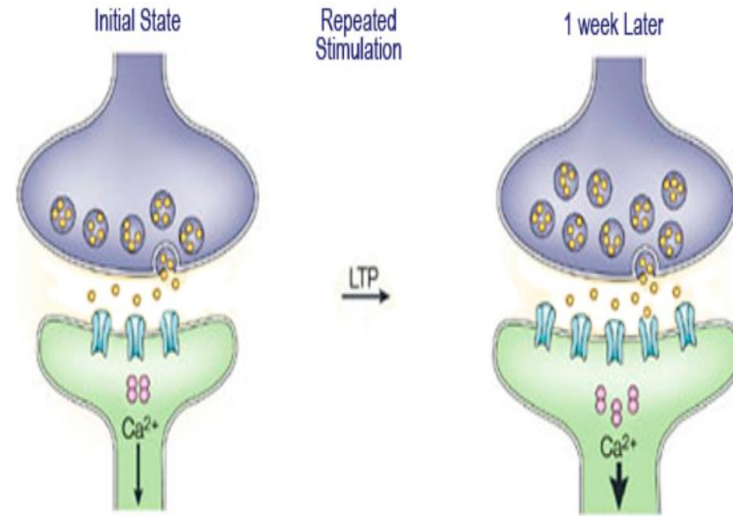
Qualche info sui meccanismi di plasticita'

1.



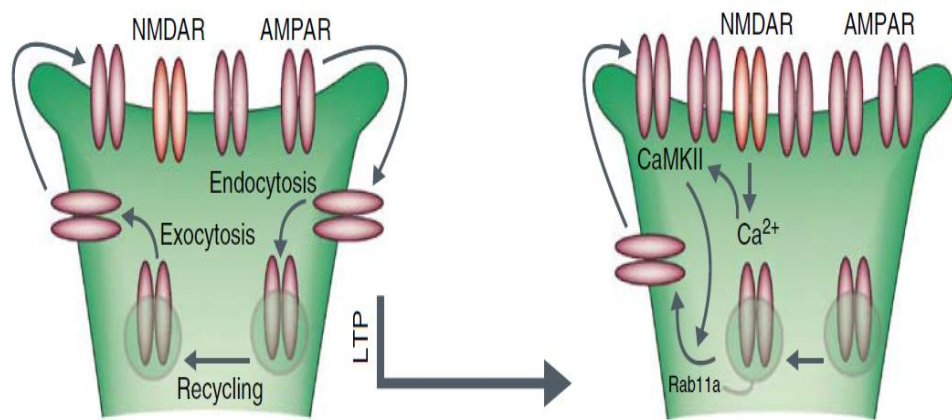
Se la cellula presinaptica e' stimolata in modo ripetuto verra' rilasciato molto glutamate con conseguente attivazione del recettore NMDA

3. L'aumento dell'efficacia nella trasmissione sinaptica puo' dipendere da meccanismi pre- o post-sinaptici



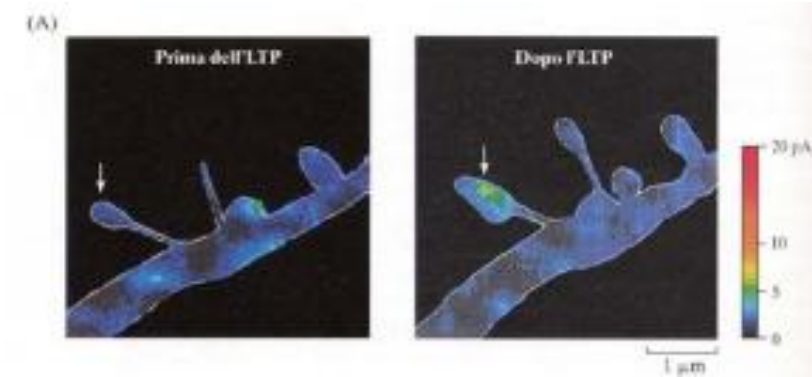
Cambiamento morfologico delle sinapsi

2.



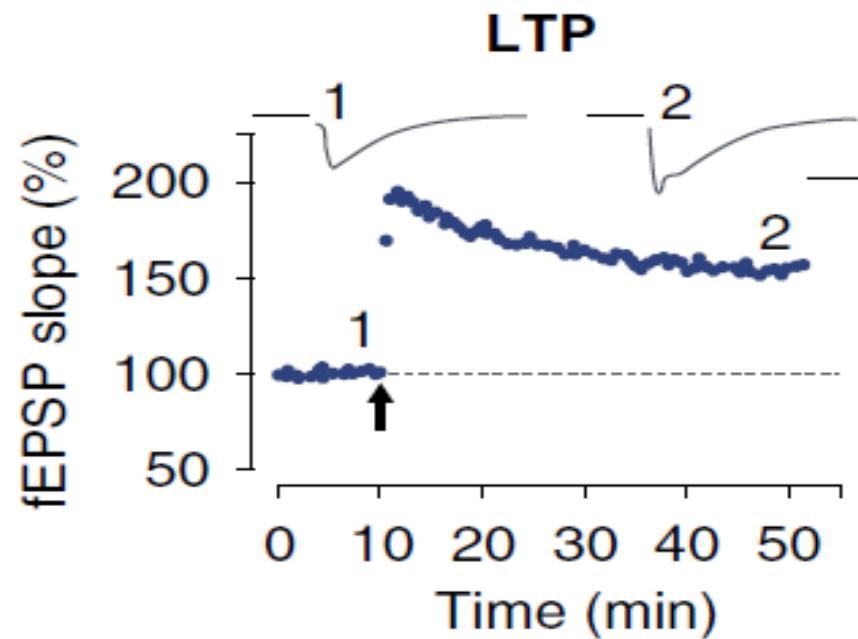
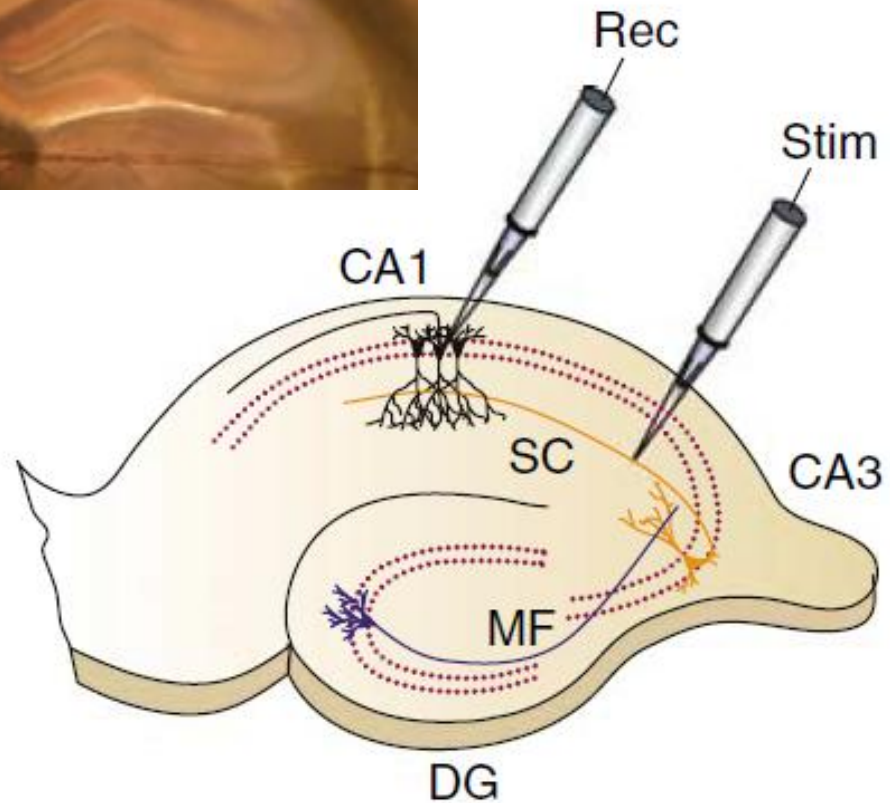
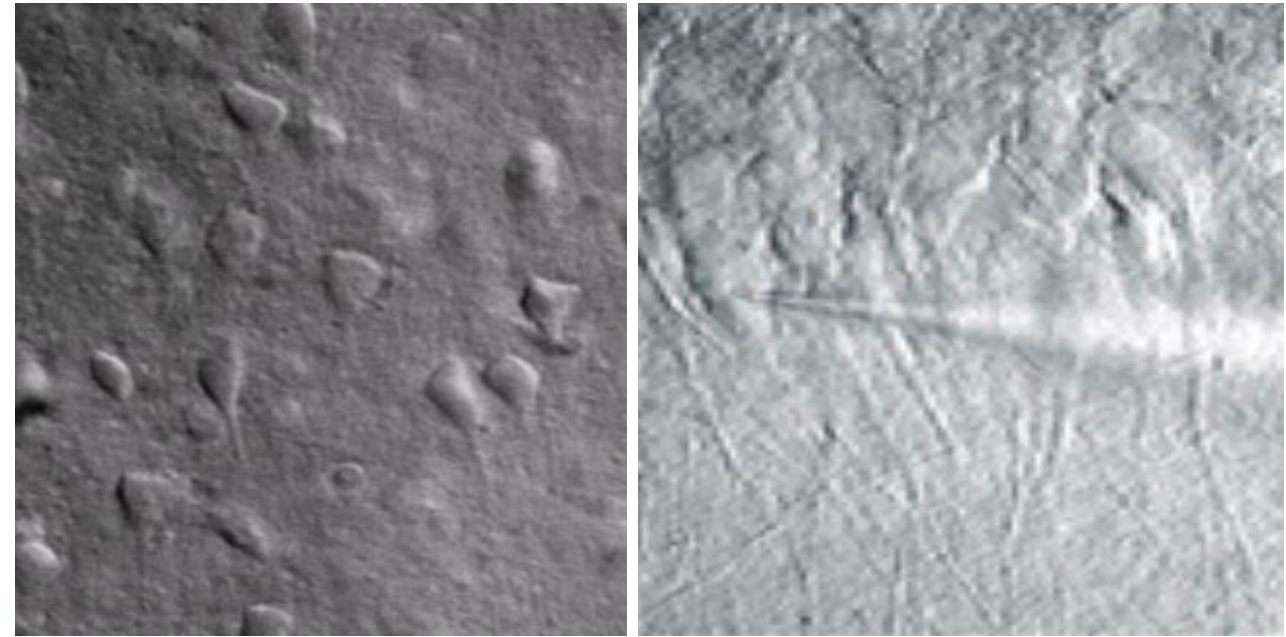
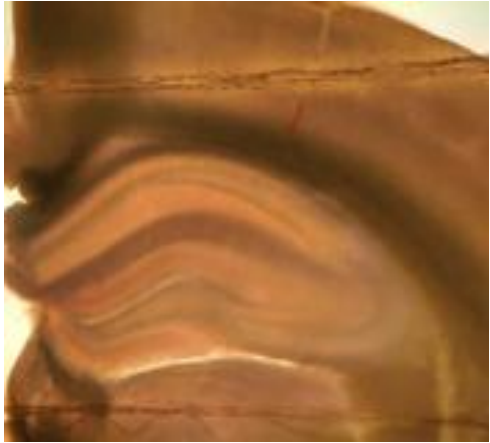
L'ingresso del calcio attraverso il recettore NMDA accende kinasi, trascrizione genica etc.

SPINE DENDRITICHE

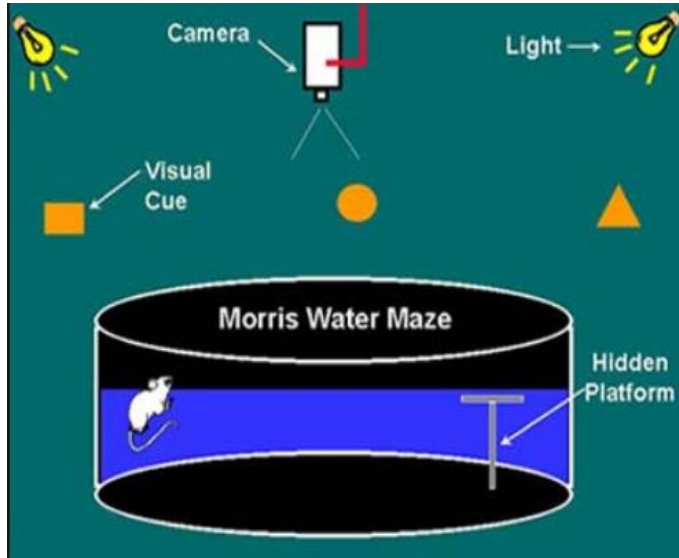


La plasticita' sinaptica puo' essere studiata in modelli semplificati in vitro

FETTINE di IPPOCAMPO
SPESSE 300 μm

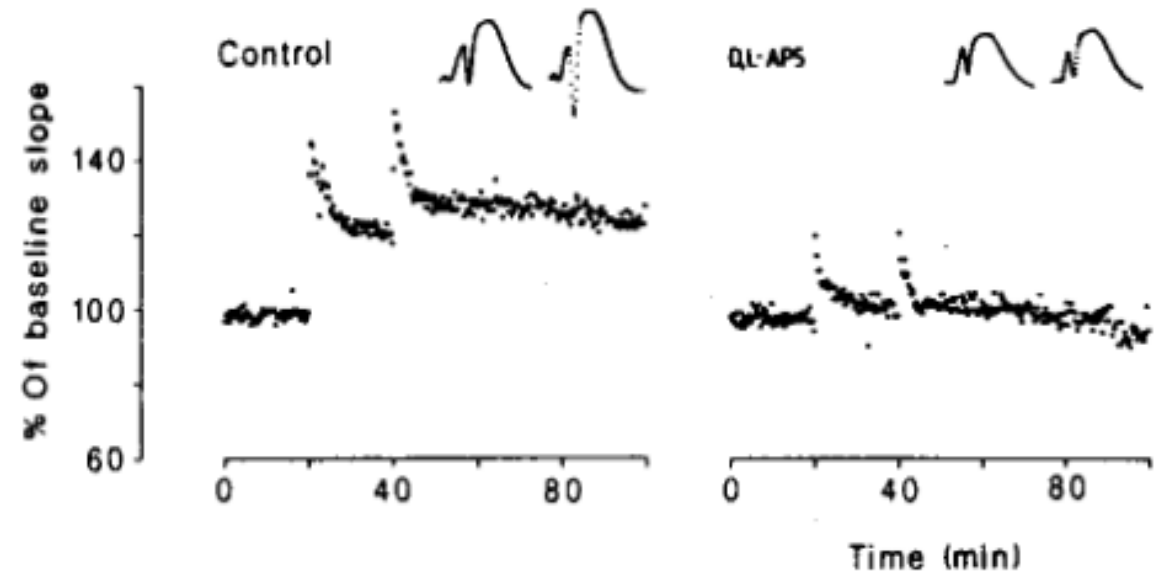
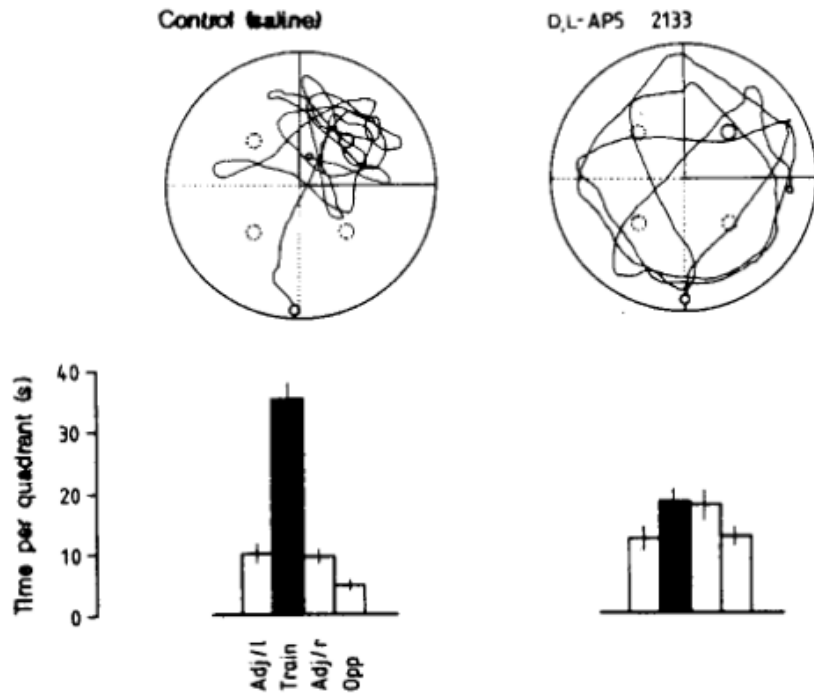


Implicazioni funzionali dell'LTP: memoria e apprendimento



LABIRINTO ACQUATICO DI MORRIS: test per studiare l'apprendimento e la memoria

- Con l'allenamento il roditore trova sempre più velocemente la piattaforma sommersa
- Se un'antagonista del recettore NMDA viene applicato durante l'allenamento non si hanno cambiamenti nel comportamento e nella plasticità sinaptica

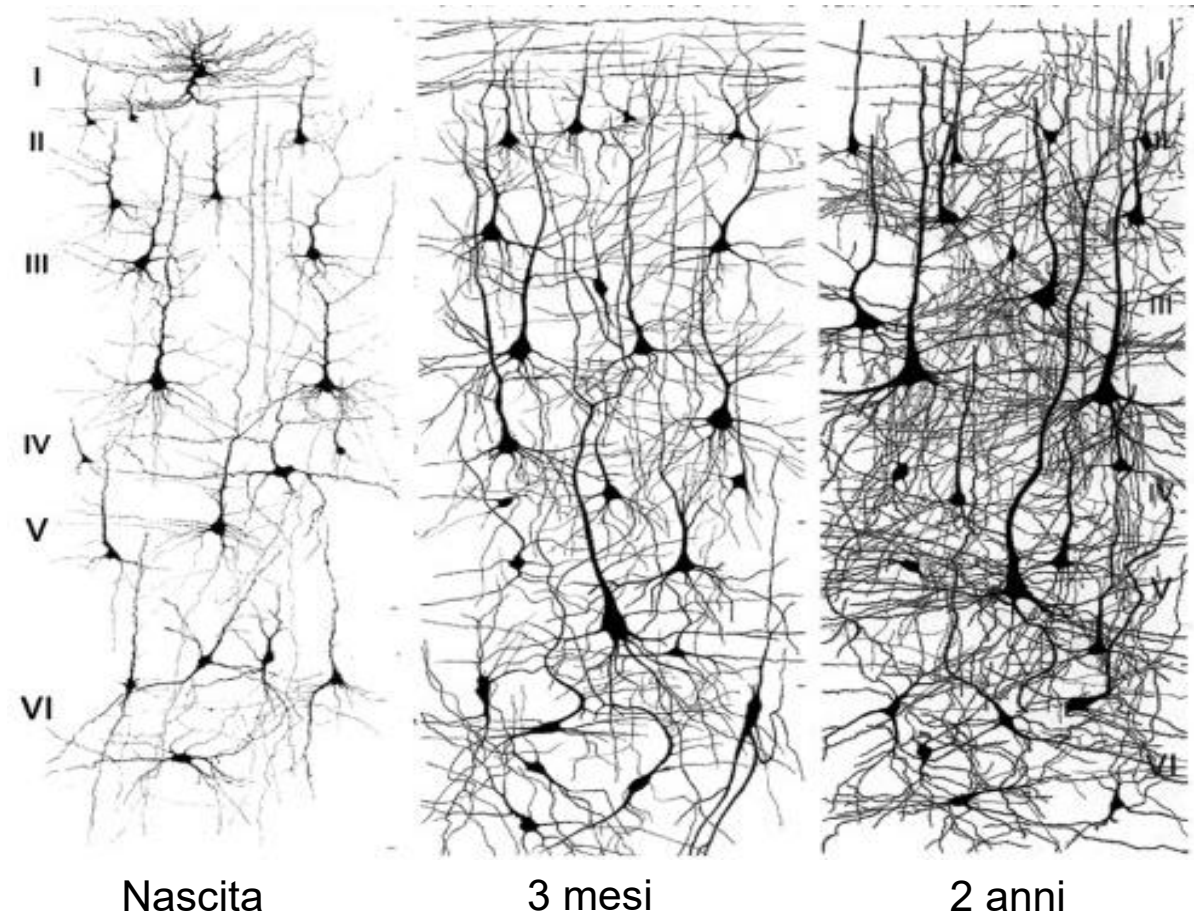


PLASTICITA' DELLA CORTECCIA CEREBRALE

Nella vita prenatale, l'accrescimento cerebrale è prevalentemente dovuto a formazione di nuovi neuroni.

Dopo la nascita, il numero di neuroni rimane quasi costante, ma i loro prolungamenti e le loro connessioni aumentano enormemente.

Aumenta anche il numero di cellule non nervose, che diventeranno 10 volte più numerose dei neuroni



Alla nascita, la quantità di esperienze aumenta drammaticamente. Alcune reti sinaptiche si attivano più di prima e diventano più forti, dando origine a connessioni sempre maggiori e più complesse. All'età di 3 anni, ogni neurone ha circa 10.000 sinapsi; quelle poco o non attive, verranno eventualmente eliminate.