

SINAPSI

ΣΙΝΑΠΣΙ

FGE AA.2016-17

Obiettivi

- Definizione e struttura della sinapsi chimica
- Sinapsi chimiche rapide e lente, diffuse e discrete
- Sinapsi colinergiche (placca neuromuscolare) e adrenergiche
- Meccanismi pre e post sinaptici (EPSP; IPSP)
- Principali neurotrasmettitori centrali e periferici
- Sinapsi elettriche

Definizione

1. E' una giunzione cellulare attraverso la quale si trasmettono in segnali da una cellula all'altra (neuroni, neuroni cellule tessuti eccitabili)
2. Componenti principali: membrana presinaptica, membrana postsinaptica
3. Due tipi di sinapsi: chimiche ed elettriche

Trasmissione sinaptica

Il termine sinapsi indica la connessione tra due neuroni, tra un neurone e una fibra muscolare (placca neuromuscolare) o tra un neurone e una cellula endocrina.

La sinapsi consiste di tre parti principali:

- + La membrana presinaptica
la membrana terminale dell'assone presinaptico
- + La fessura sinaptica
spazio che separa le due cellule
- + La membrana postsinaptica
la membrana cellulare della cellula postsinaptica

Trasmissione sinaptica

Il termine sinapsi indica la connessione tra due neuroni, tra un neurone e una fibra muscolare (placca neuromuscolare) o tra un neurone e una cellula endocrina.

Esistono due tipi di sinapsi:

- Le sinapsi elettriche
- Le sinapsi chimiche

Sinapsi chimiche

Nella sinapsi chimica il passaggio dell'informazione consiste nell'utilizzo di molecole, dette neurotrasmettitori.

Sinapsi chimiche

Nella sinapsi chimica il passaggio dell'informazione consiste nell'utilizzo di molecole, dette neurotrasmettitori.

La sinapsi consiste di tre parti principali:

- ✚ La membrana presinaptica
 - la membrana terminale dell'assone presinaptico

Sinapsi chimiche

Nella sinapsi chimica il passaggio dell'informazione consiste nell'utilizzo di molecole, dette neurotrasmettitori.

La sinapsi consiste di tre parti principali:

- + La membrana presinaptica
la membrana terminale dell'assone presinaptico
- + La fessura sinaptica
spazio che separa i due neuroni (circa 16-30 nm)

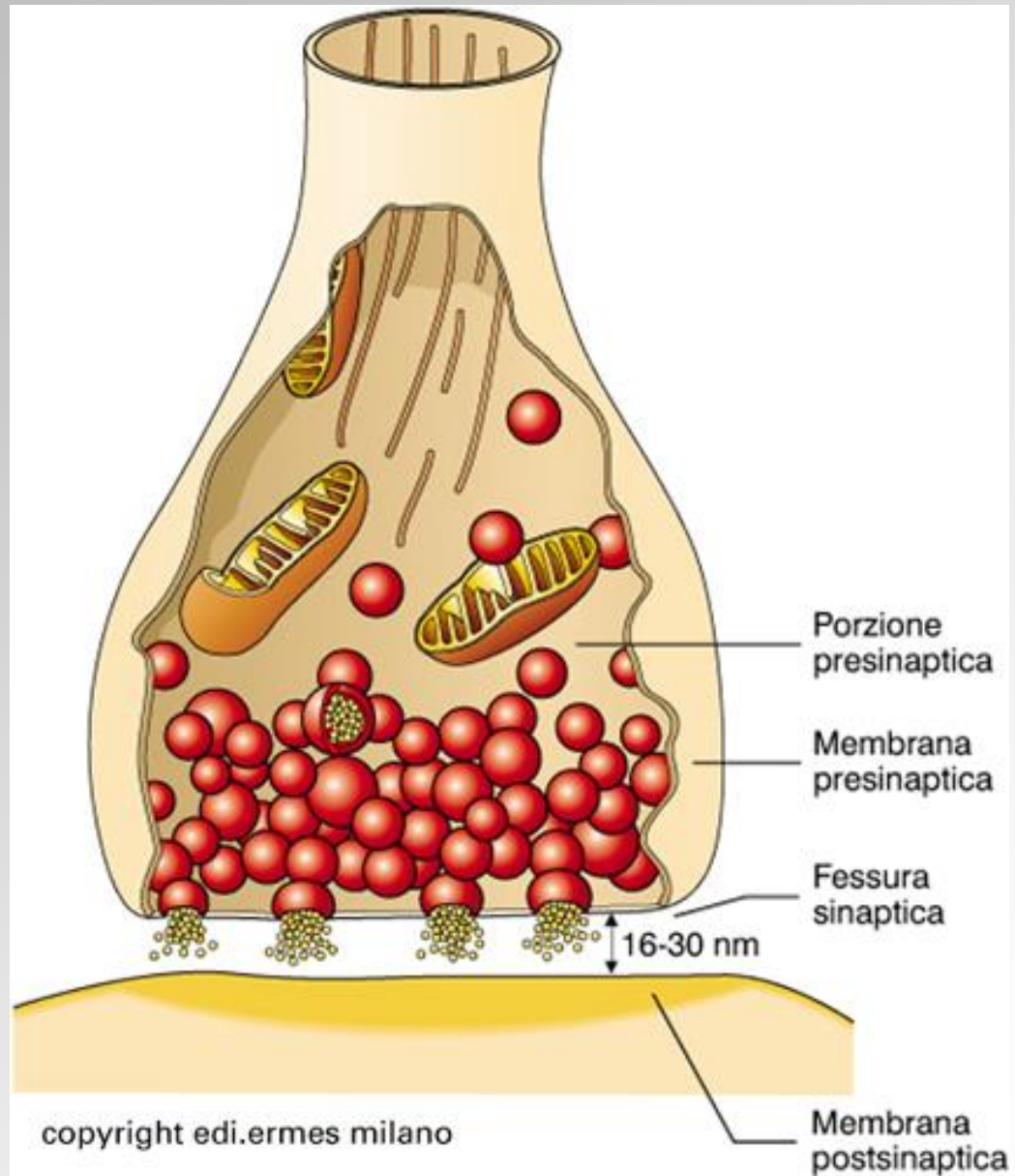
Sinapsi chimiche

Nella sinapsi chimica il passaggio dell'informazione consiste nell'utilizzo di molecole, dette neurotrasmettitori.





La sinapsi consiste di tre parti principali:

- + La membrana presinaptica
la membrana terminale dell'assone presinaptico
- + La fessura sinaptica
spazio che separa i due neuroni (circa 16-30 nm)
- + La membrana postsinaptica
la membrana cellulare dell'assone postsinaptico

Sinapsi chimiche



Meccanismo di azione nelle sinapsi chimiche

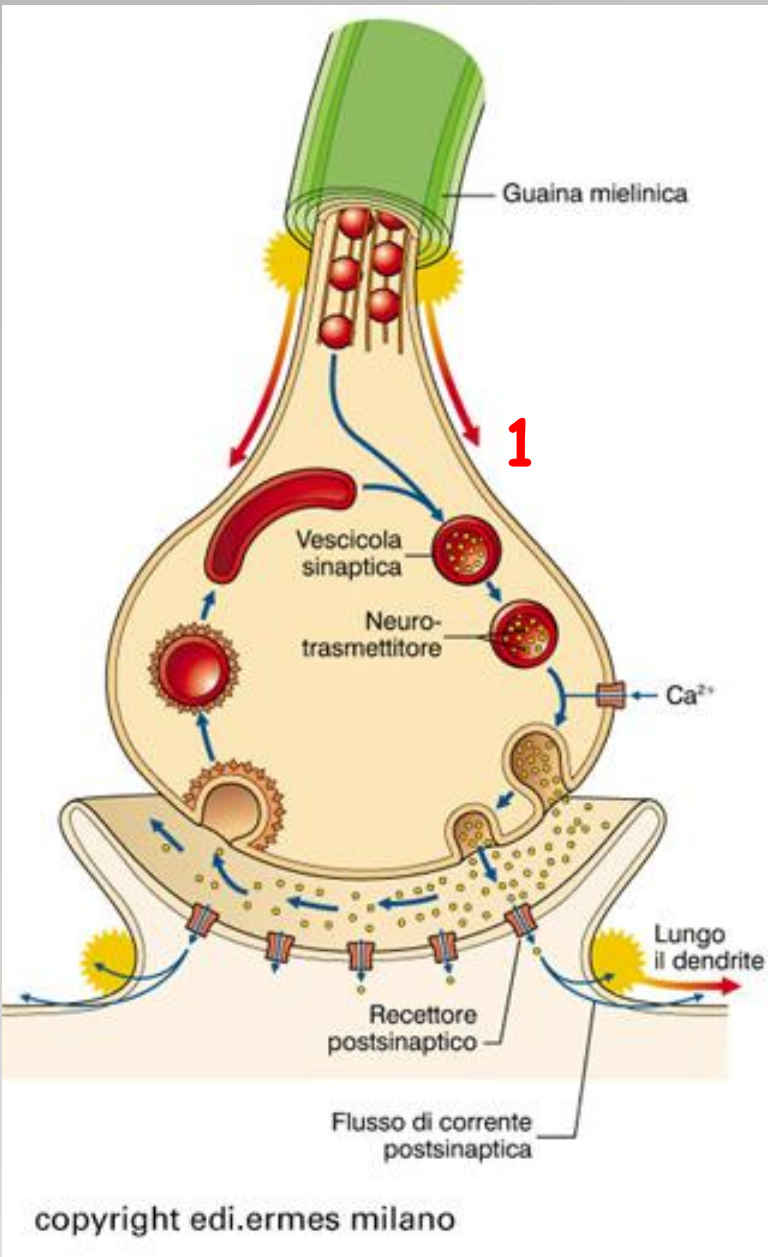
-  sintesi di un neurotrasmettitore
-  accumulo e rilascio di un neurotrasmettitore
-  interazione di un neurotrasmettitore col recettore
-  rimozione del neurotrasmettitore dallo spazio sinaptico
(diffusione - degradazione enzimatica - ricaptazione)

Ritardo sinaptico: il tempo che intercorre tra l'insorgenza del potenziale d'azione e l'accoppiamento neurotrasmettitore-recettore .

Varia tra 0.5 e 5 msec.

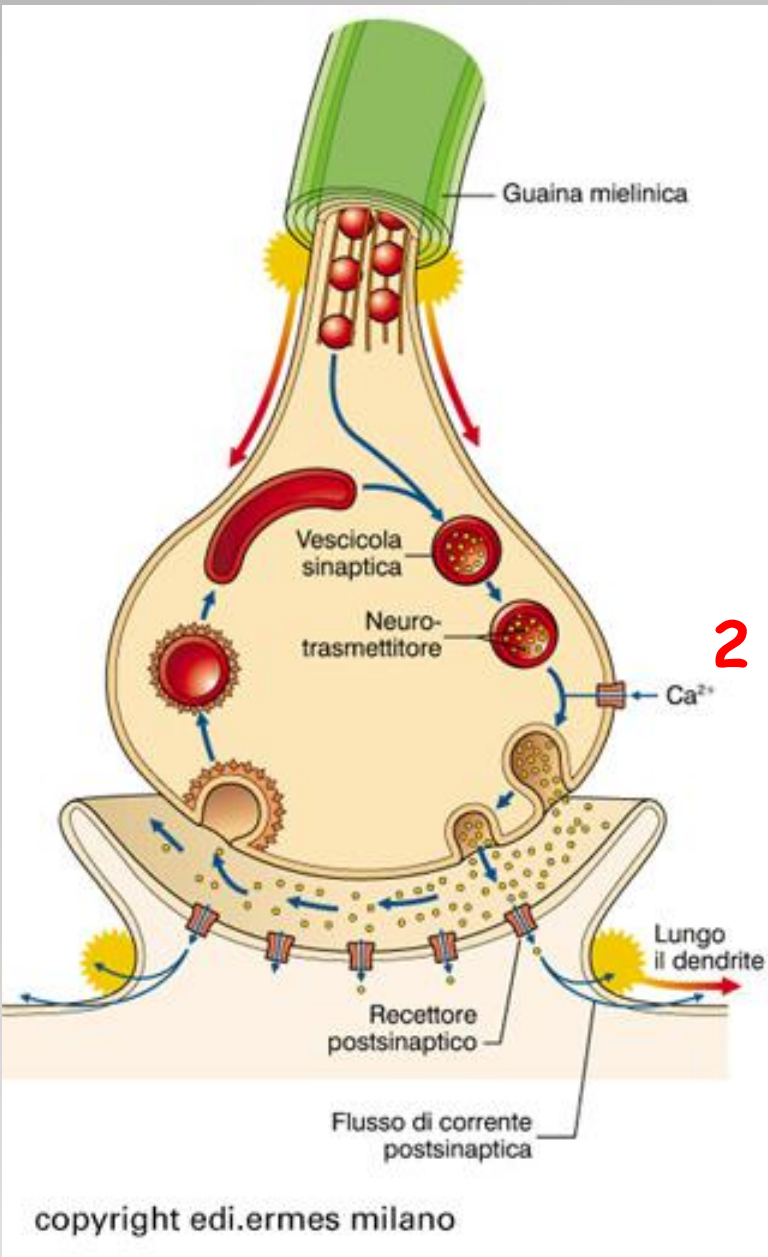
Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione



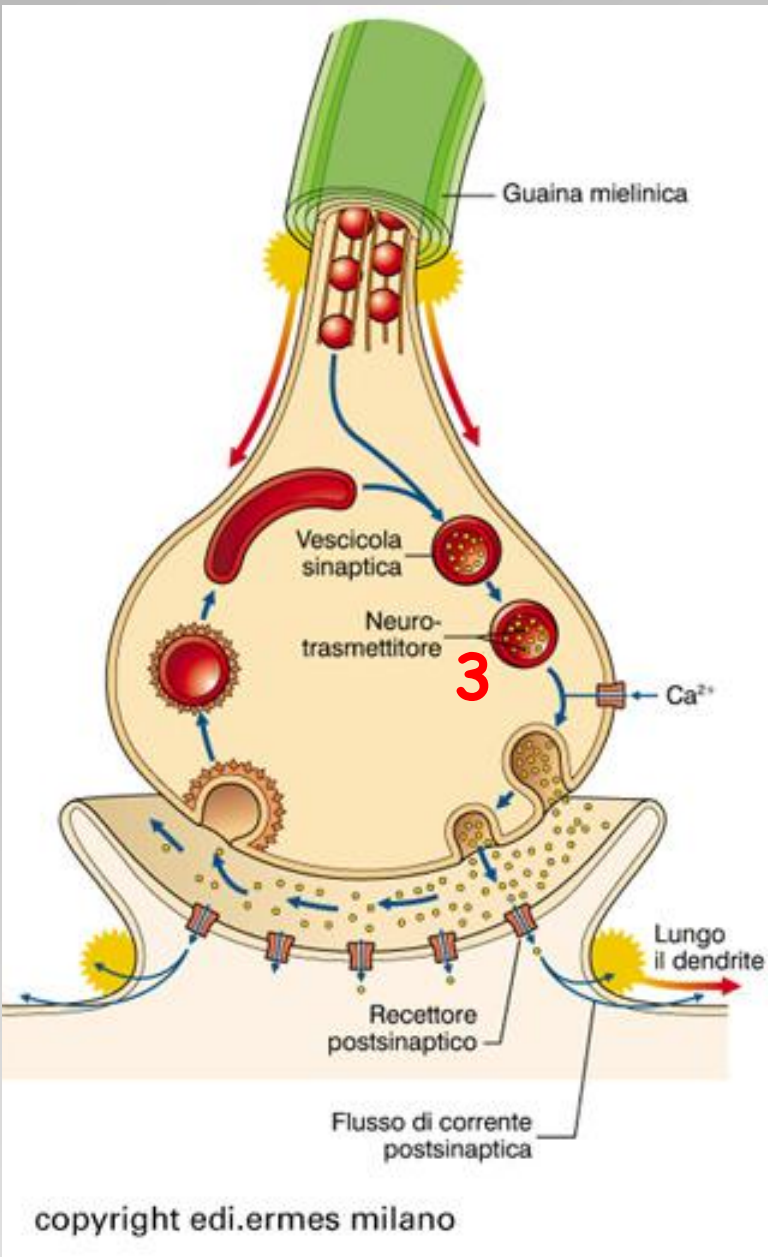
Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano



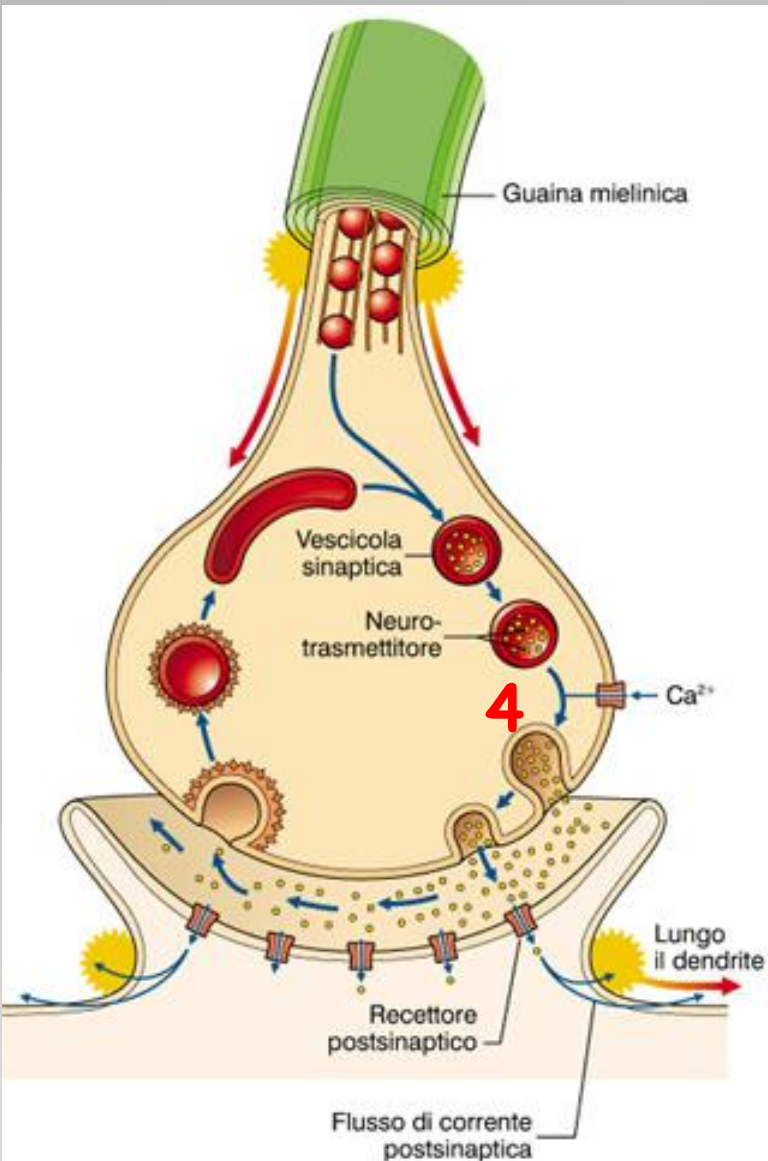
Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano
3. la fusione delle membrane vescicolari con la membrana presinaptica



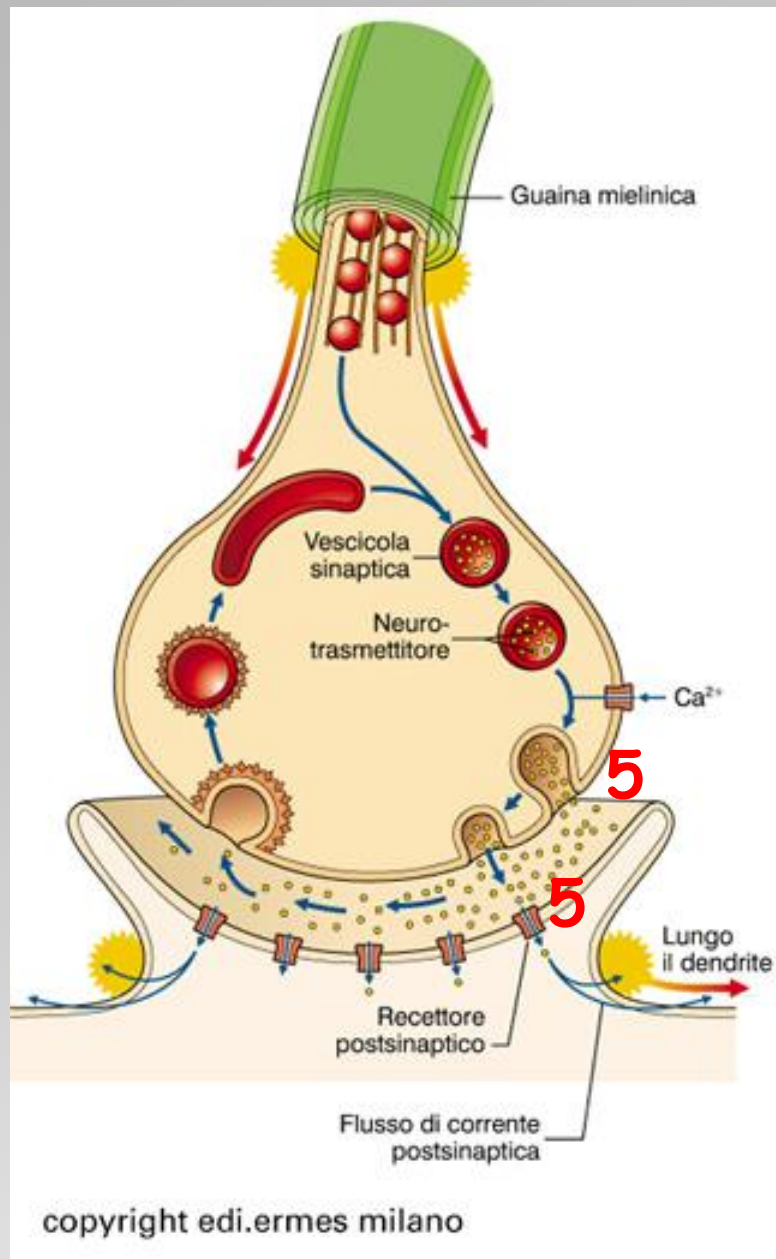
Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano
3. la fusione delle membrane vescicolari con la membrana presinaptica
4. Esocitosi delle vescicole contenenti i neurotrasmettitori nella fessura sinaptica



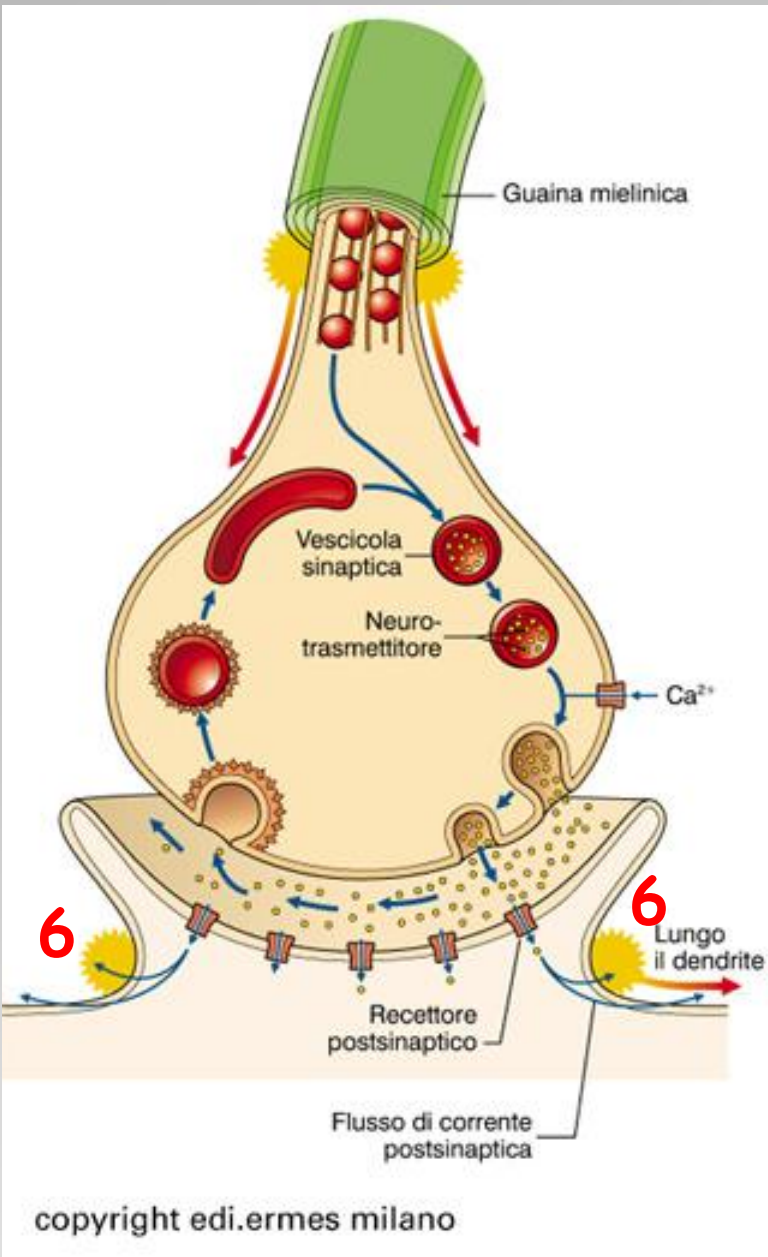
Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano
3. la fusione delle membrane vescicolari con la membrana presinaptica
4. Esocitosi delle vescicole contenenti i neurotrasmettitori nella fessura sinaptica
5. I neurotrasmettitori diffondono fino a incontrare i recettori posti sulla membrana postsinaptica



Meccanismo di azione nella membrana presinaptica

1. Arrivo del potenziale d'azione
2. Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+} (circa -40 mV) che causano
3. la fusione delle membrane vescicolari con la membrana presinaptica
4. Esocitosi delle vescicole contenenti i neurotrasmettitori nella fessura sinaptica
5. I neurotrasmettitori diffondono fino a incontrare i recettori posti sulla membrana postsinaptica
6. Il neurotrasmettitore provoca, nella membrana postsinaptica, variazioni della conduttanza di uno o più ioni



Sinapsi elettriche

Nella sinapsi elettrica il passaggio dell'informazione consiste nel trasferimento della corrente elettrica per mezzo di ioni che attraversano le membrane di due cellule contigue.

Gli ioni passano attraverso canali specializzati non selettivi, le *gap junction*.

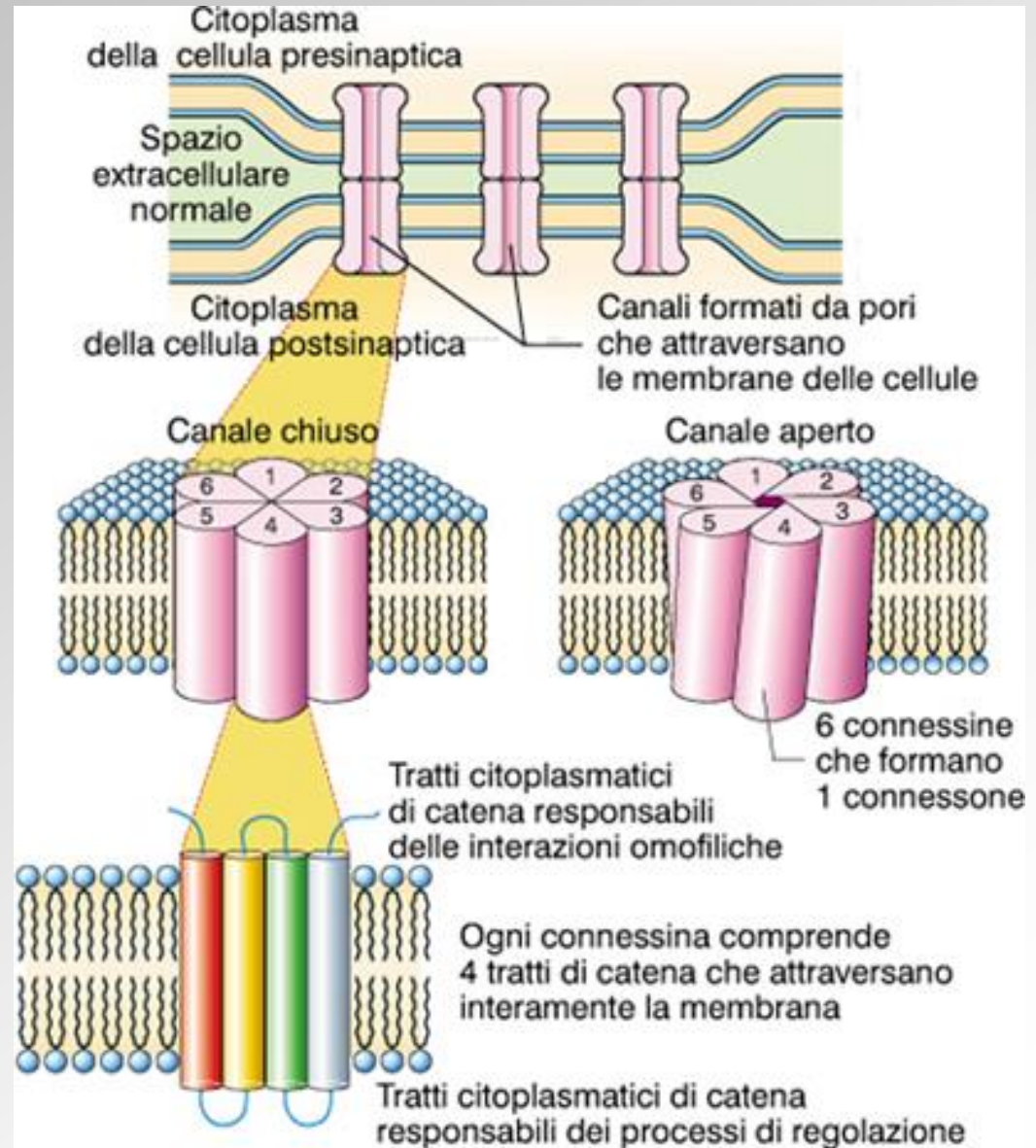
Questo tipo di trasmissione è detto *elettrotonico* e avviene senza ritardo sinaptico.

Sinapsi elettriche

Nella sinapsi elettrica il passaggio dell'informazione consiste nel trasferimento della corrente elettrica per mezzo di ioni che attraversano le membrane di due cellule contigue.

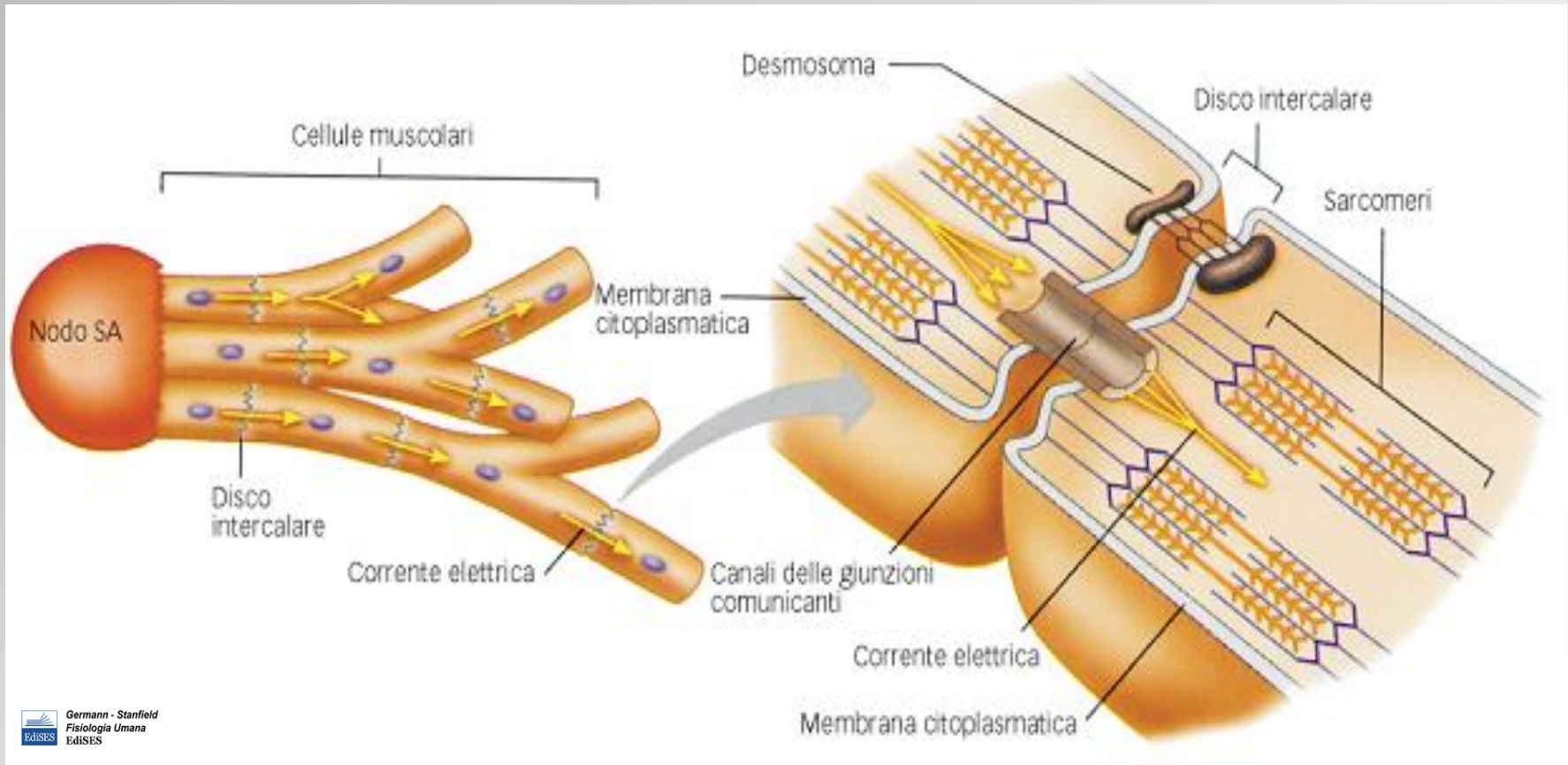
Gli ioni passano attraverso canali specializzati non selettivi, le *gap junction*.

Questo tipo di trasmissione è detto *elettrotonico* e avviene senza ritardo sinaptico.



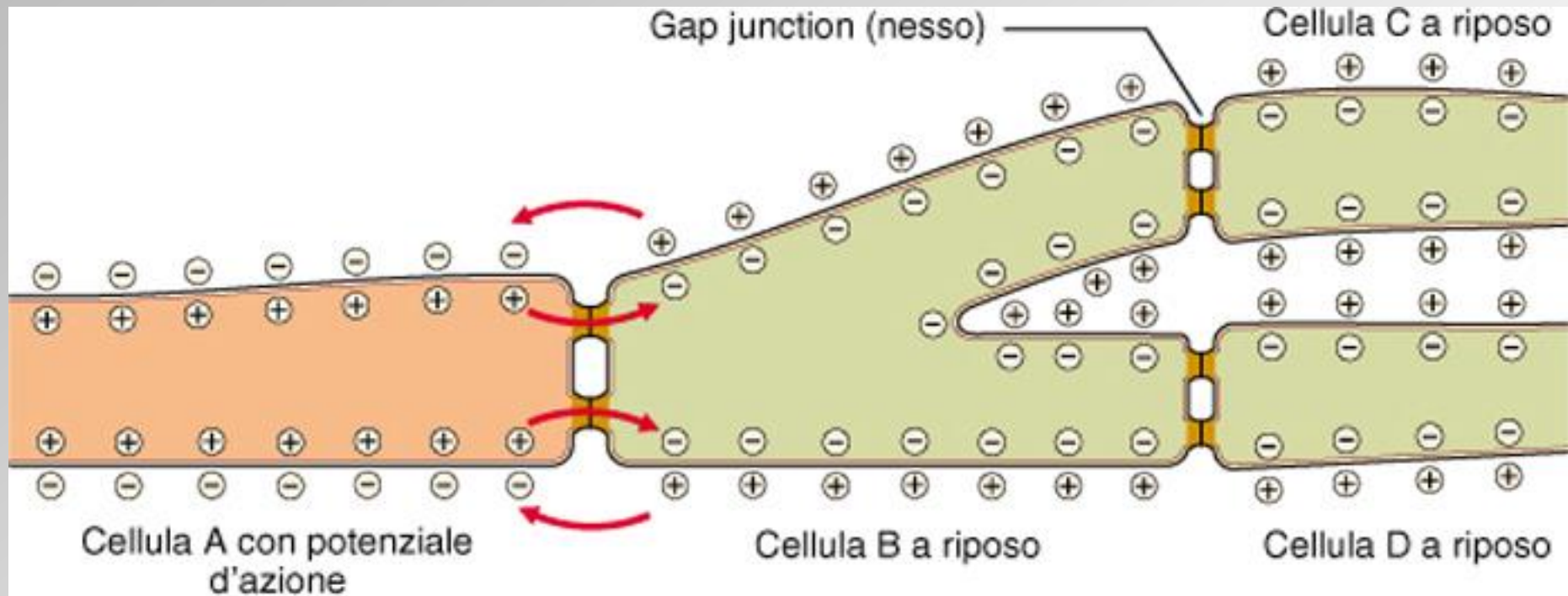
Esempio di connessioni elettriche stabilite dalle cellule del miocardio

Potenziale d'azione viene trasmesso alle cellule adiacenti mediante le *gap junction* nei dischi intercalari.



Propagazione del potenziale d'azione tra cellule contigue

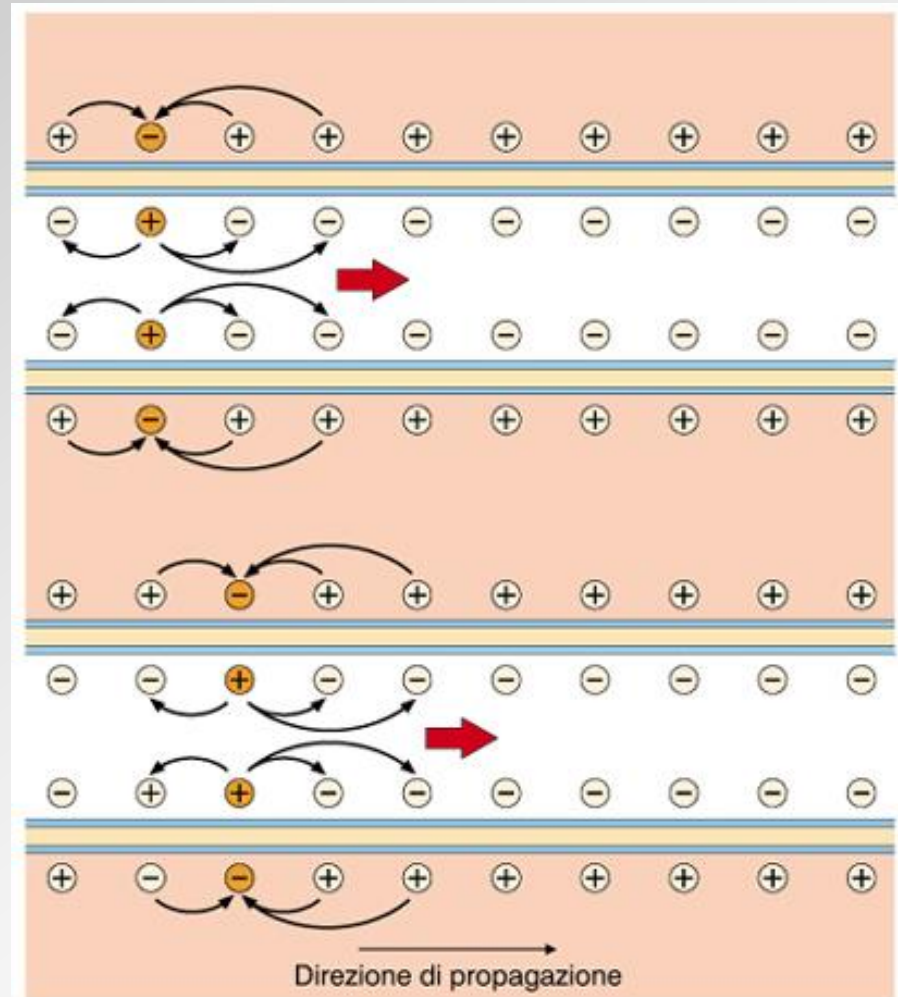
La propagazione del potenziale d'azione tra cellule contigue avviene mediante correnti locali a livello dei dischi intercalari.



Potenziale locale (o elettrotonico)

I potenziali locali si instaurano in seguito a variazioni sottosoglia del potenziale di membrana e si propagano in modo elettrotonico passivo.

La corrente, determinata dal flusso ionico, entra nella membrana plasmatica e si propaga nel citoplasma fino ad incontrare i canali di membrana da cui esce e chiude il circuito locale ad anello.

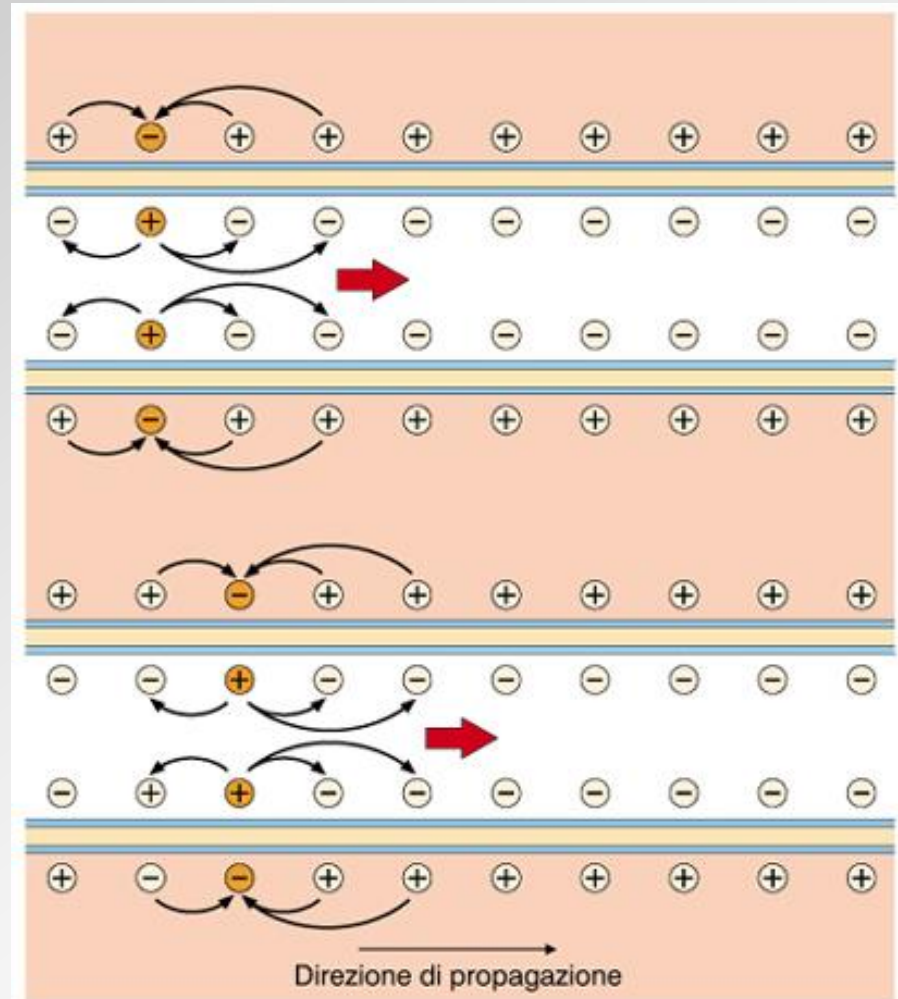


Potenziale locale (o elettrotonico)

I potenziali locali si instaurano in seguito a variazioni sottosoglia del potenziale di membrana e si propagano in modo elettrotonico passivo.

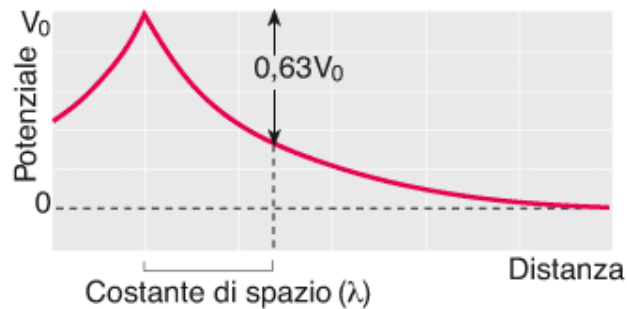
La corrente, determinata dal flusso ionico, entra nella membrana plasmatica e si propaga nel citoplasma fino ad incontrare i canali di membrana da cui esce e chiude il circuito locale ad anello.

Tale circuito genera nella parte adiacente della membrana uno stimolo depolarizzante o iperpolarizzante (a seconda dei canali voltaggio-dipendenti attivati), quindi una corrente che determinerà un altro circuito locale e così via.



Caratteristiche del potenziale locale (o elettrotonico)

- ▶ Si propaga con decremento;
- ▶ Si genera nel soma (o pirenoforo) e nei dendriti;
- ▶ E' graduato, cioè usa variazioni di ampiezza, entità e forma del segnale per comunicare il tipo di informazione.



Caratteristiche del potenziale d'azione

- Si propaga senza decremento;
- Si genera nel monticolo assonico (o cono di emergenza);
- Presenta periodi di refrattarietà (assoluta e relativa);
- Non è un graduato, cioè l'ampiezza, l'entità e la forma del segnale non variano. Usa variazioni di frequenza di scarica per comunicare l'informazione.

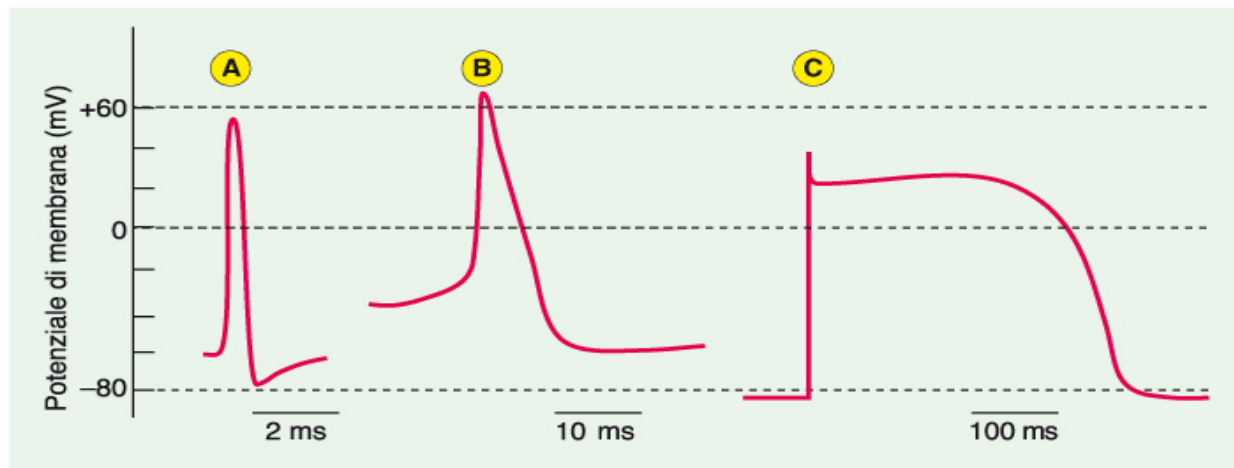


Figura 4.7

Esempi di potenziali d'azione di tre tipi di cellule eccitabili diverse: **(A)** motoneurone; **(B)** cellula cromaffine della midollare surrenale; **(C)** cellula di muscolo ventricolare cardiaco.

Differenza tra sinapsi chimiche ed elettriche

Sinapsi chimiche:

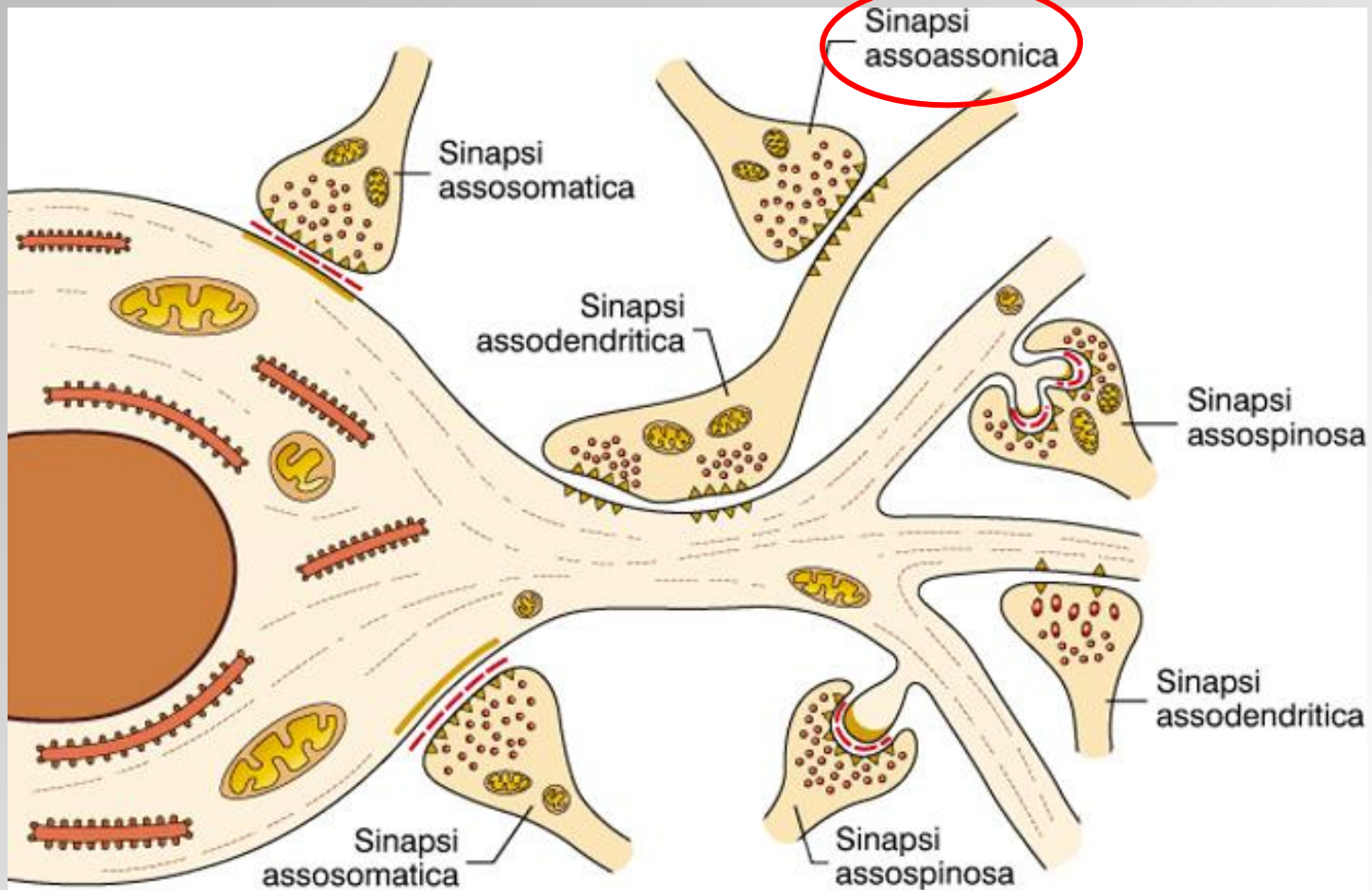
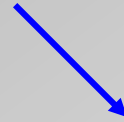
Lo stimolo passa dalla membrana presinaptica a quella postsinaptica mediante il rilascio di un neurotrasmettitore nella fessura sinaptica (16-30 nm).

Sinapsi elettriche:

Lo stimolo passa dalla membrana presinaptica a quella postsinaptica attraverso specifici canali detti gap junction, che mettono in diretta comunicazione le due membrane. Questo è possibile poiché la fessura sinaptica ha uno spessore di 4-5 nm.

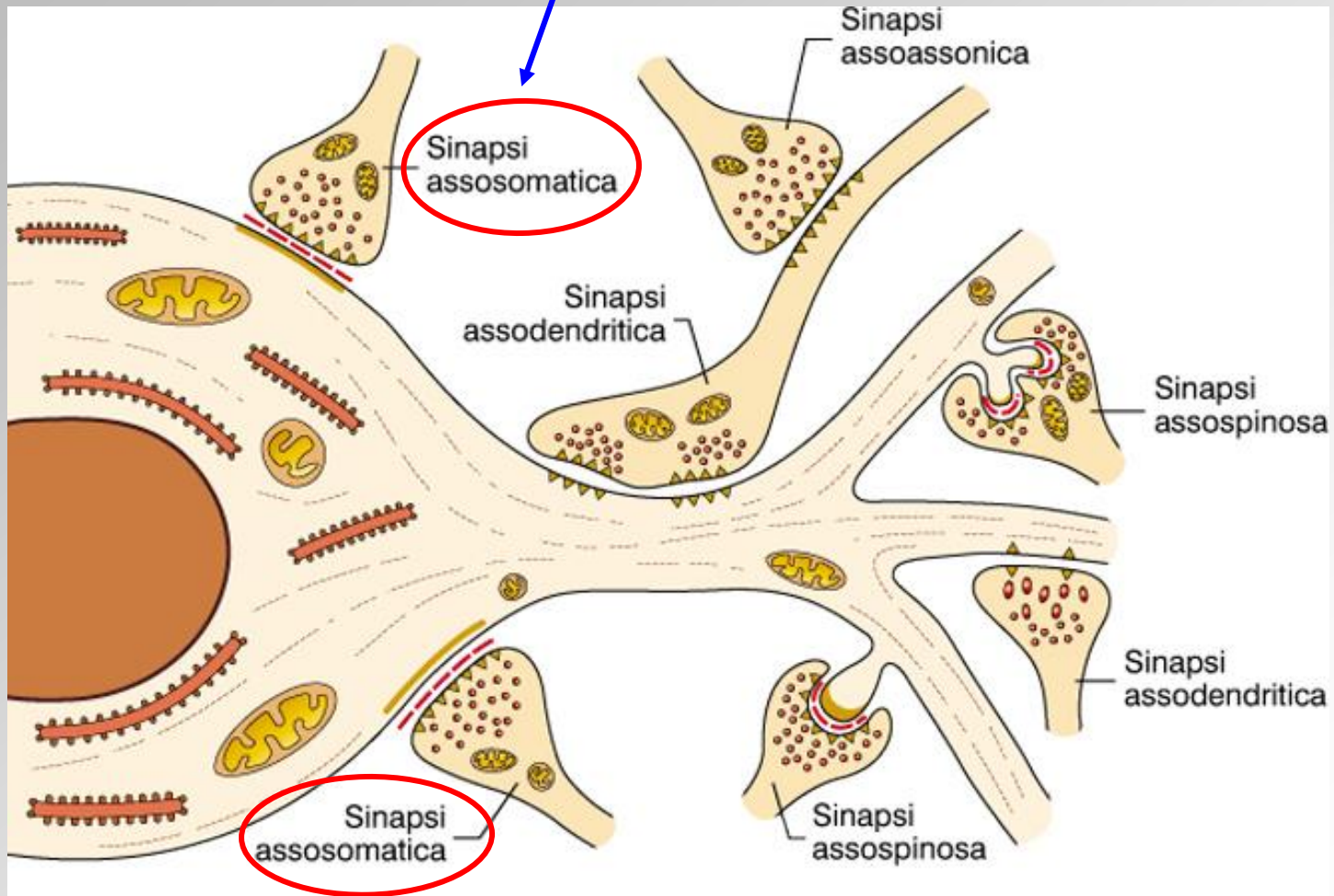
Tipi di sinapsi

Assoassonica: sinapsi tra due assoni



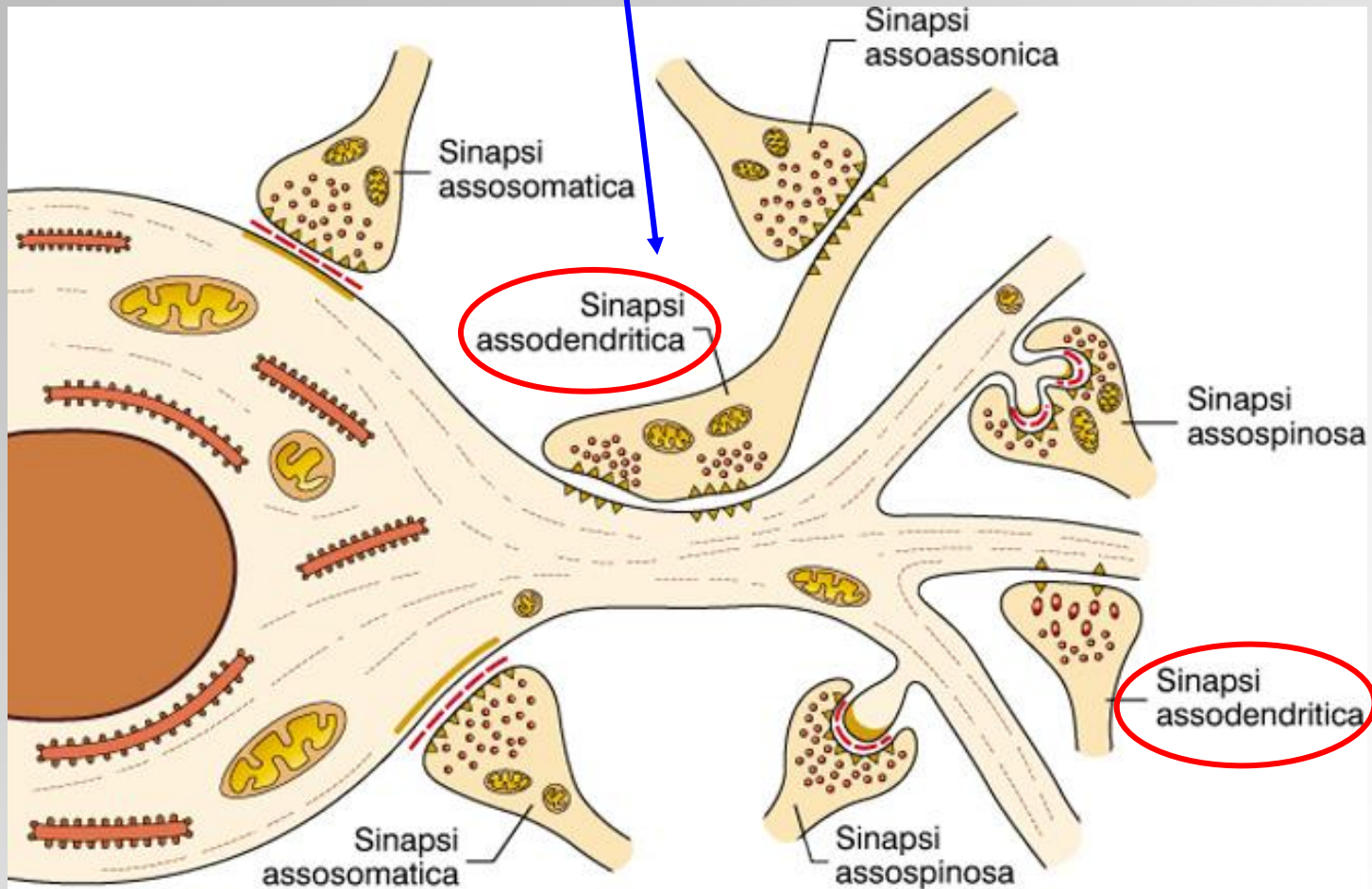
Tipi di sinapsi

Assosomatica: sinapsi tra assone e soma



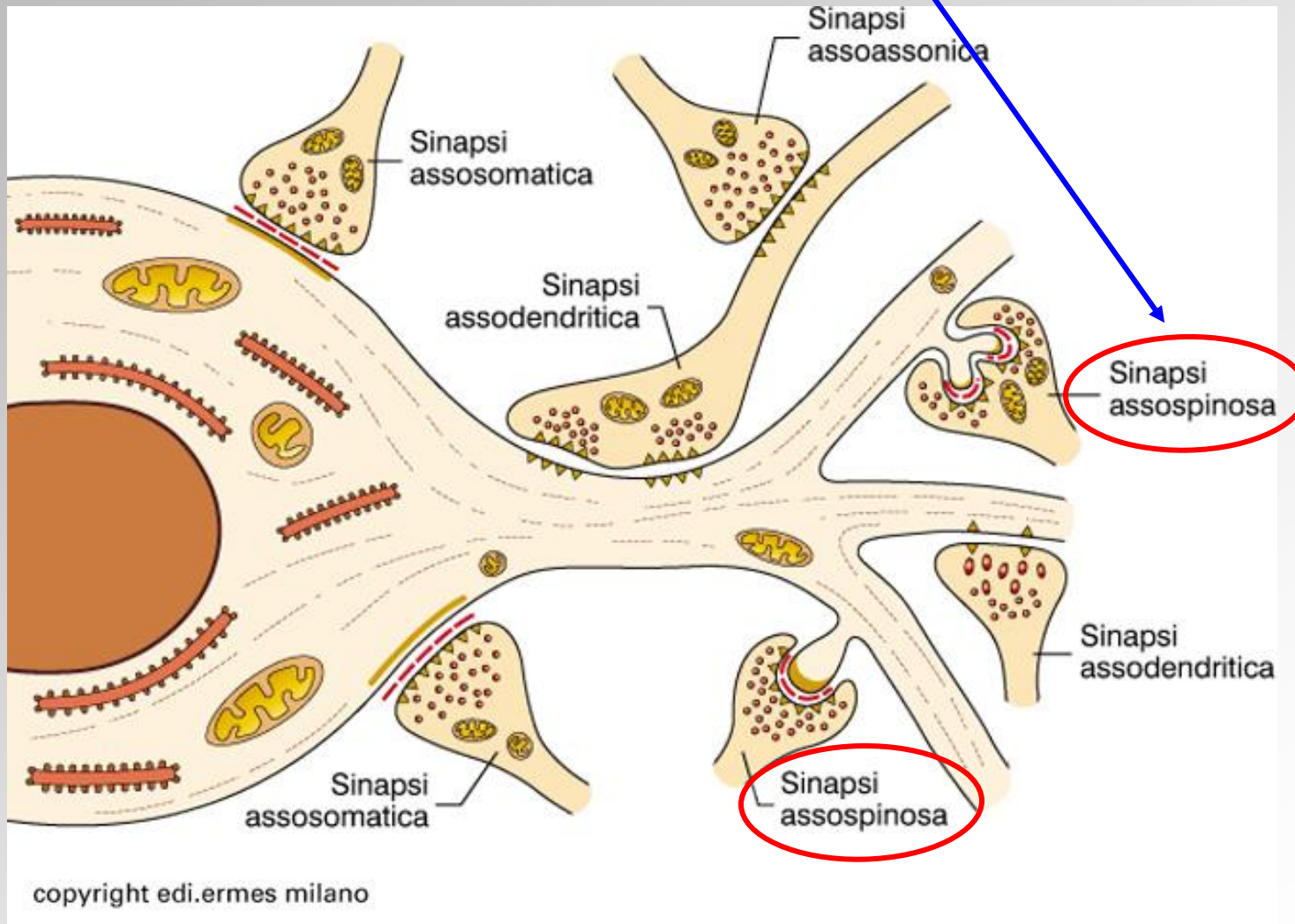
Tipi di sinapsi

Assodendritica: sinapsi tra assone e dendrite



Tipi di sinapsi

Assospinosa: sinapsi tra assone e una spina



Principali neurotrasmettitori

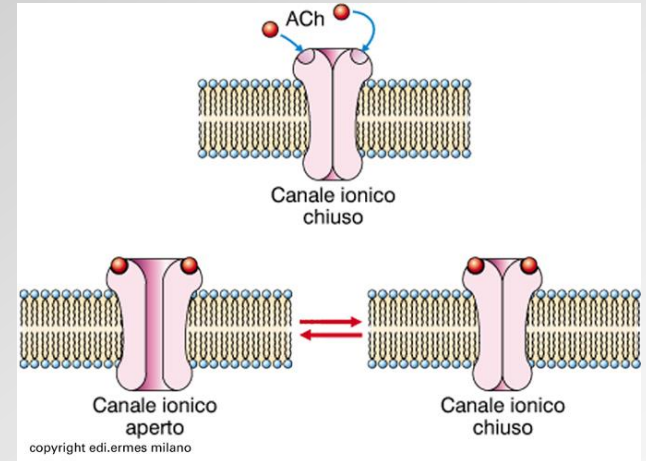
- ✓ acetilcolina (ACh)
- ✓ dopamina (DA)
- ✓ noradrenalina (NA)
- ✓ adrenalina (A)
- ✓ serotonina (5'-HT)
- ✓ glutammato (Glu)
- ✓ glicina (Gly)
- ✓ acido γ -amino-butirrico (GABA)
- ✓ oppioidi endogeni (encefaline, endorfine, dinorfine)

Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

Ci sono due tipi di recettori:

Recettori ionotropi

Il legame del neurotrasmettitore al recettore apre direttamente un canale ionico.

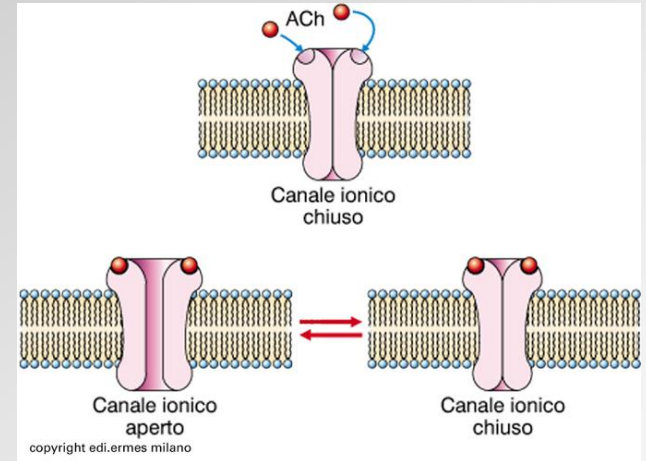


Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

Ci sono due tipi di recettori:

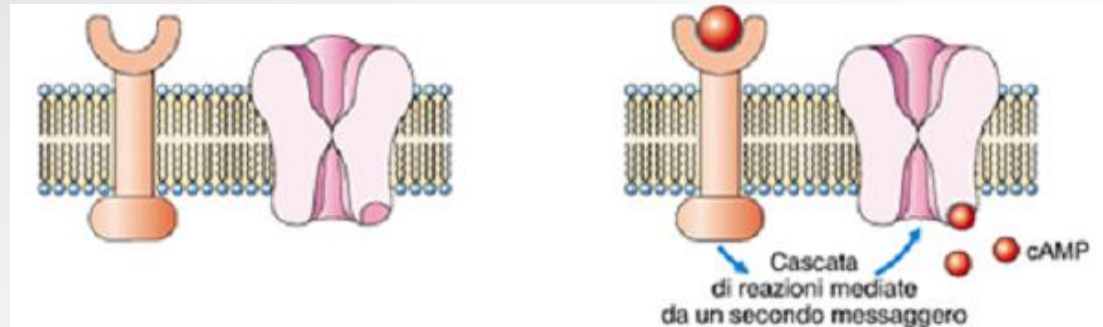
Recettori ionotropi

Il legame del neurotrasmettitore al recettore apre direttamente un canale ionico.



Recettori metabotropi

Il legame del neurotrasmettitore al recettore crea una cascata di reazioni metaboliche intracellulari (secondi messaggeri) che portano all'apertura di un canale ionico "dall'interno".



Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

L'attivazione dei recettori ionotropi non genera nel neurone postsinaptico un potenziale d'azione.

Le variazioni del potenziale postsinaptico prendono il nome di:

- Potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP)
causa una depolarizzazione
- Potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP)
causa una iperpolarizzazione

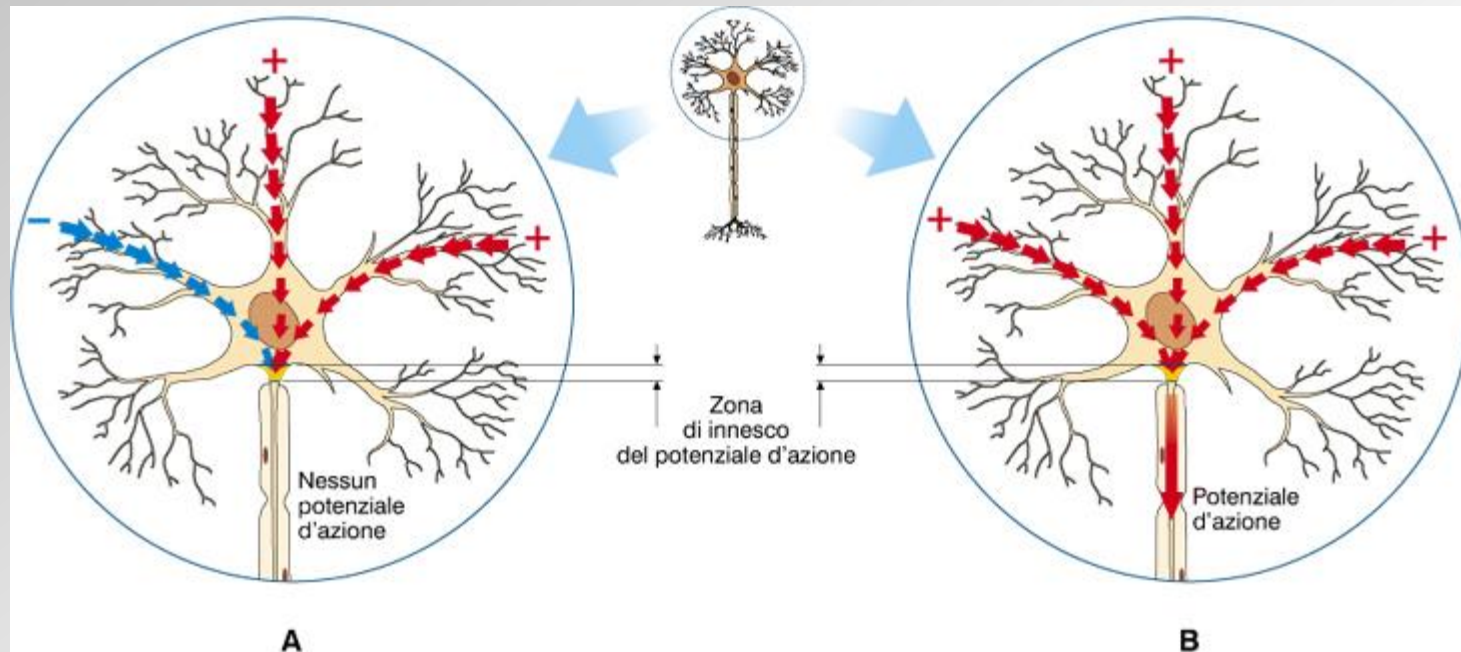
Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

La variazione di potenziale indotta è la conseguenza dell'attivazione di canali ionici specifici; in genere EPSP è la conseguenza di un aumento di permeabilità per Na^+ , mentre IPSP per K^+ e Cl^- .

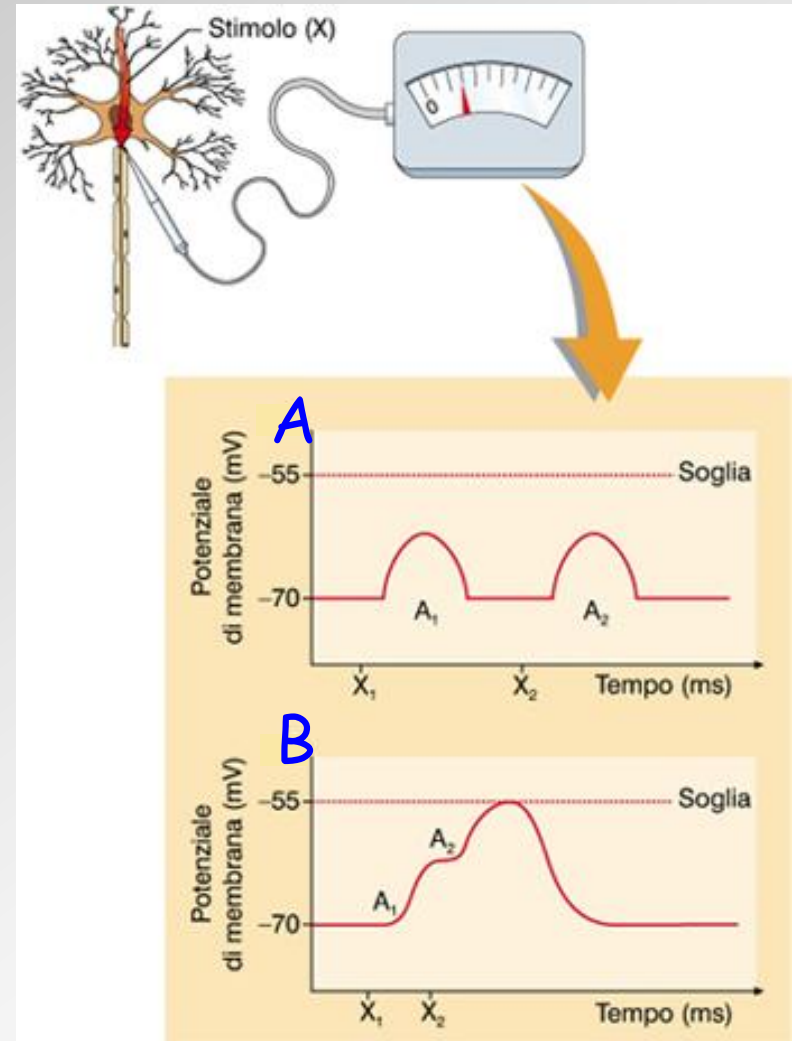
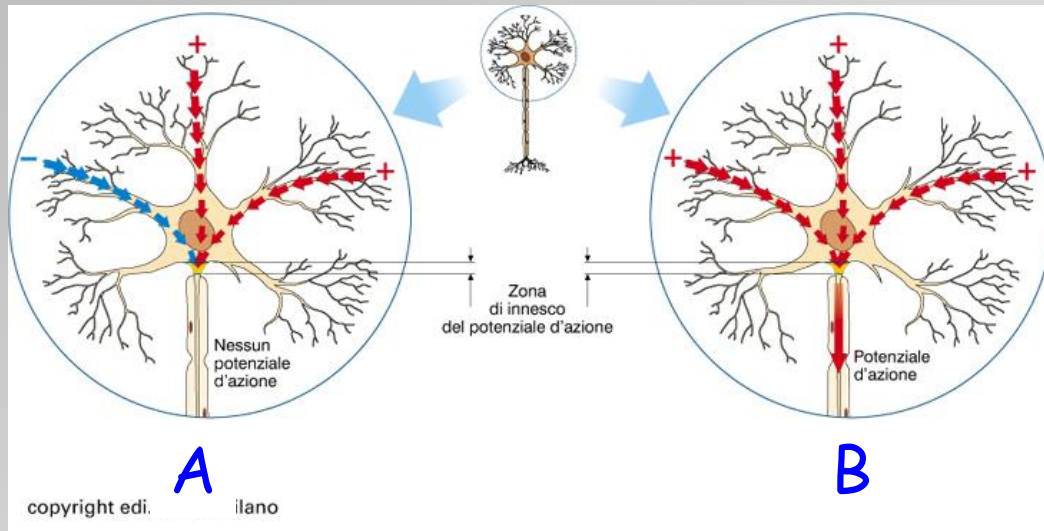
Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

La variazione di potenziale indotta è la conseguenza dell'attivazione di canali ionici specifici; in genere EPSP è la conseguenza di un aumento di permeabilità per Na^+ , mentre IPSP per K^+ e Cl^- .

I potenziali postsinaptici si possono sommare sia temporalmente (frequenza di scarica elevata) che spazialmente (più terminazioni attivate).

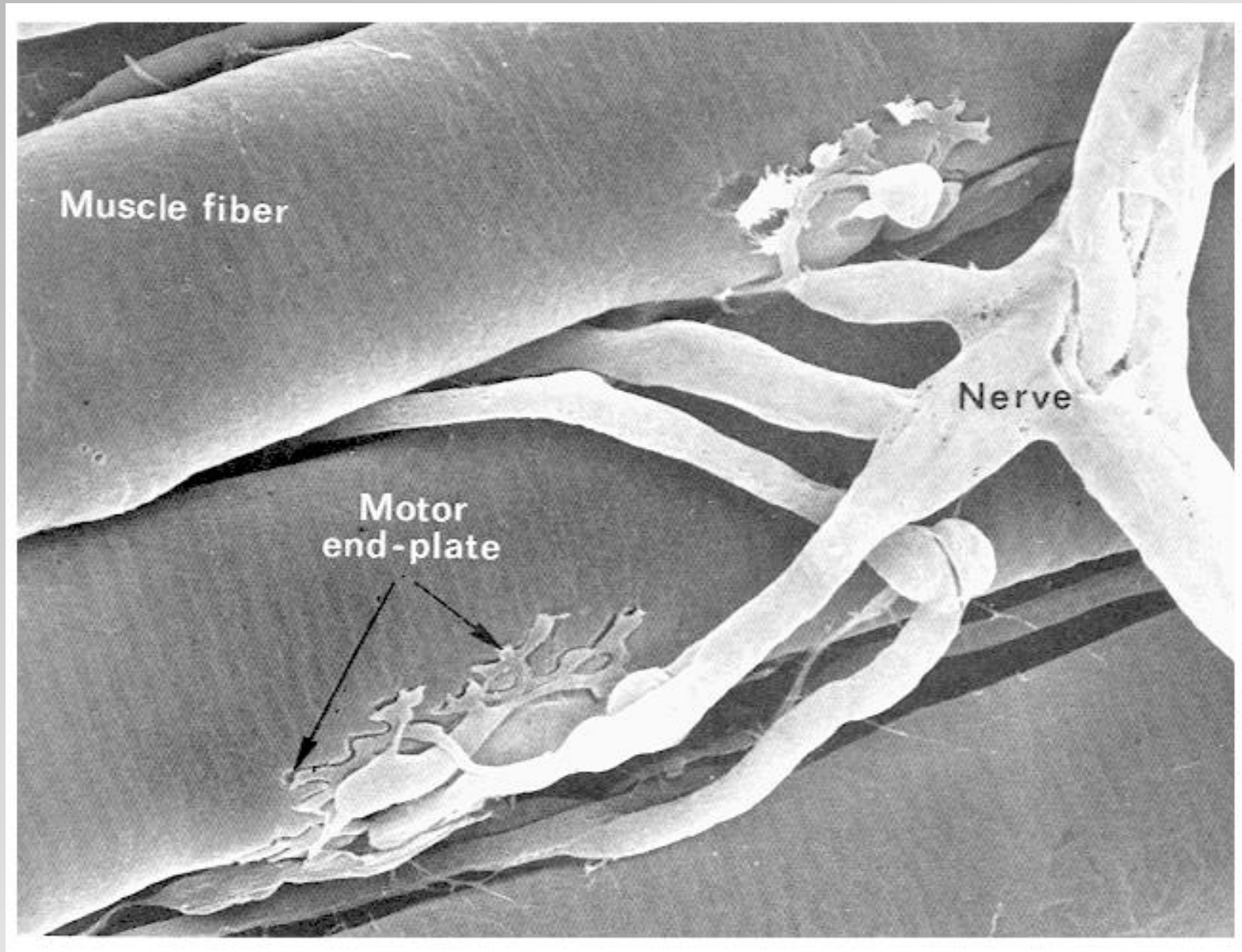


Meccanismo di azione nella membrana postsinaptica

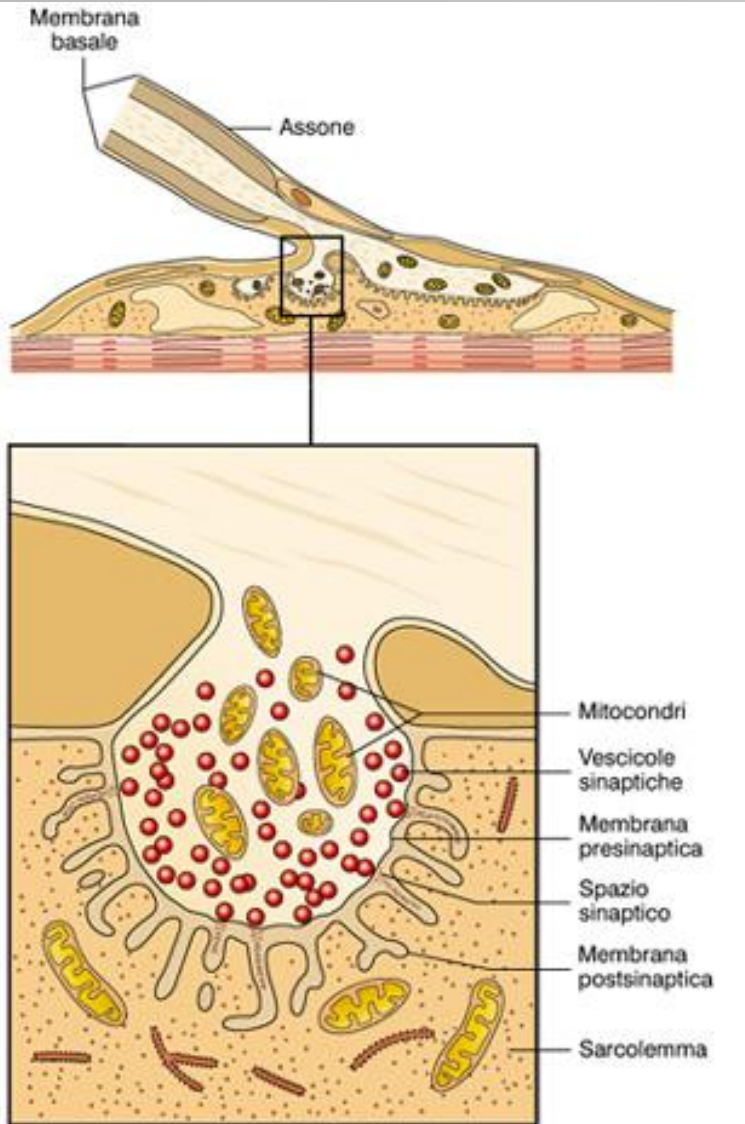


copyright edi.ermes milano

Sinapsi neuromuscolare (o placca neuromuscolare)



Sinapsi neuromuscolare (o placca neuromuscolare)

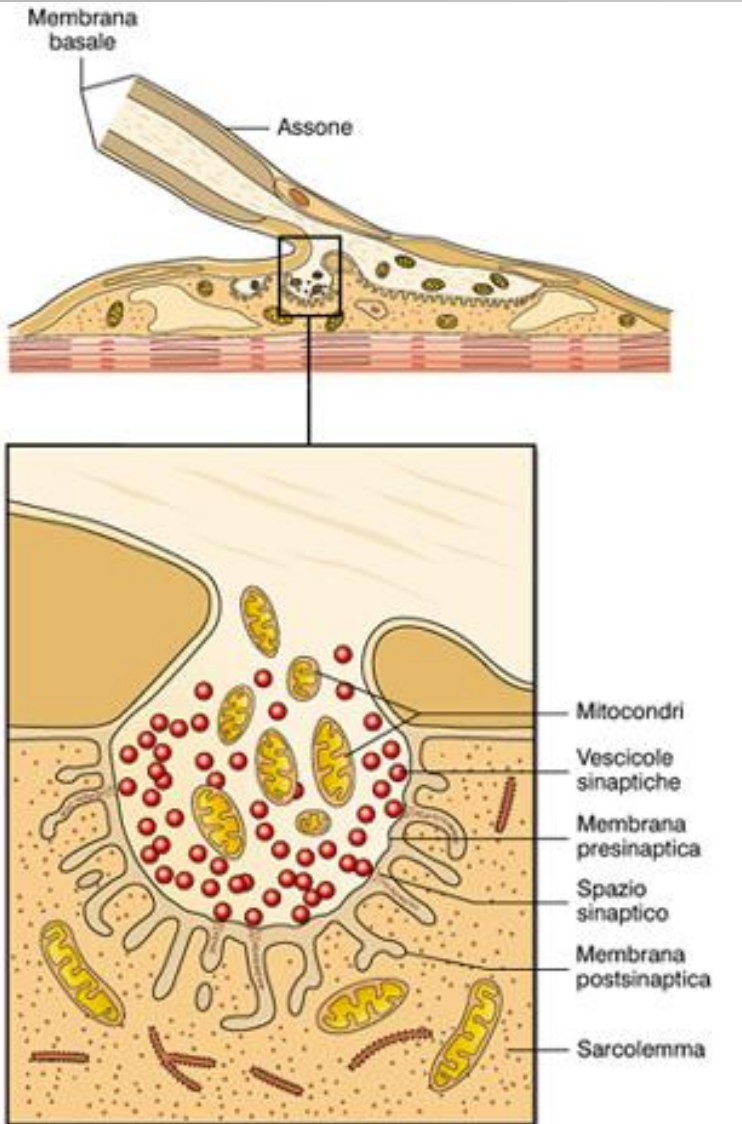


Sinapsi neuromuscolare (o placca neuromuscolare)

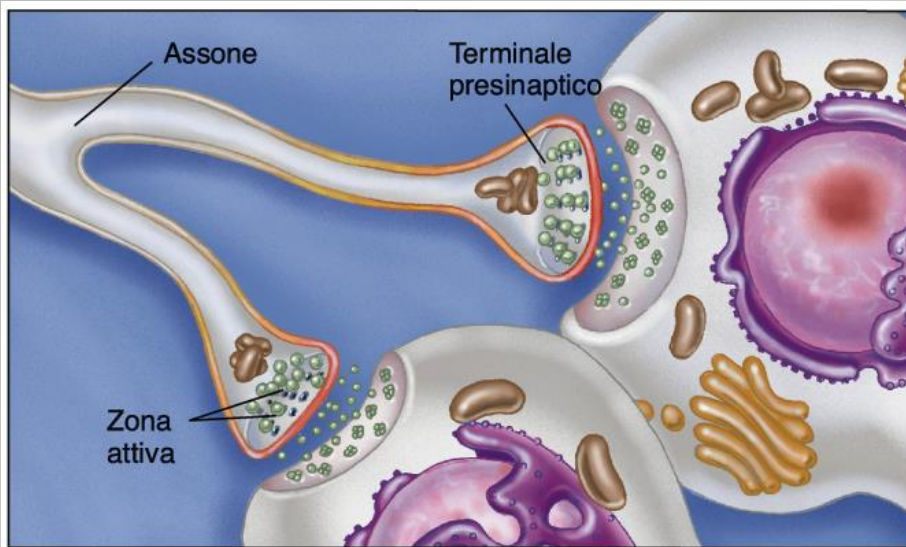
Il neurotrasmettitore utilizzato in questo tipo di sinapsi è l'acetilcolina (ACh) che attiva i recettori ionotropi. Di conseguenza si aprono canali ionici non selettivi che fanno passare ioni K^+ e Na^+ .

L' EPSP viene detto potenziale di placca ed è sufficiente a generare un potenziale d'azione.

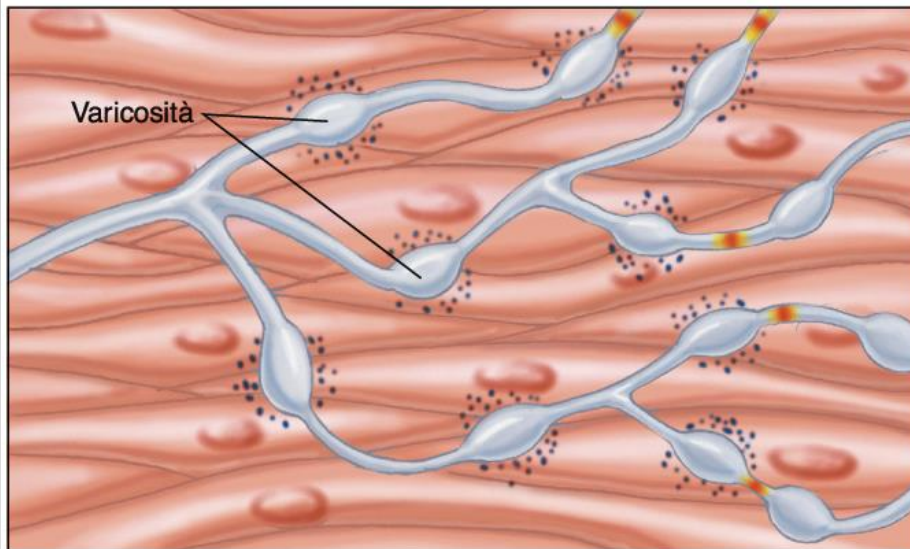
Ogni potenziale d'azione in un motoneurone crea un potenziale d'azione in una fibra muscolare.



Sinapsi chimiche diffuse e discrete



(a) Terminali discreti



(b) Terminali diffusi

- **Sinapsi discrete:** il neurotrasmettitore è rilasciato in punti specifici e discreti del terminale presinaptico chiamati zone attive

- **Sinapsi diffuse:** la liberazione non è limitata alle zone attive
- Hanno la forma di varicosità (sinapsi *en passant*)
- Tipiche della componente simpatiche del SNA

Sinapsi viscerale

- Le sinapsi tra motoneurone e muscolo scheletrico sono sempre eccitatorie, mentre le sinapsi del s.n.a. possono eccitare o inibire direttamente l'organo bersaglio.

Una particolare caratteristica del s.n.a. è rappresentata dal possedere un'attività tonica di base. Questo permette a ciascuna divisione del s.n.a. di controllare un determinato organo bersaglio da sola, poiché, aumentando o riducendo il livello di attività tonica, l'organo innervato può essere, rispettivamente, stimolato o inibito.

Neurotrasmettitori

- Neurotrasmettitori a basso peso molecolare
 - Basso peso molecolare
 - Sintetizzati nei terminali presinaptici
- Trasmettitori peptidici (neuropetidi)
 - Fabbricati nel soma e convogliati mediante trasporto assonico al terminale sinaptico

Neurotrasmettitori a basso peso molecolare - ACh

- Acetilcolina
SNC
Placca neuromuscolare
SNA: pre e post gangliari parasimpatico,
pregangliari simpatico
- Due recettori
 - Nicotinici
 - Muscarinici

Recettori nicotinici

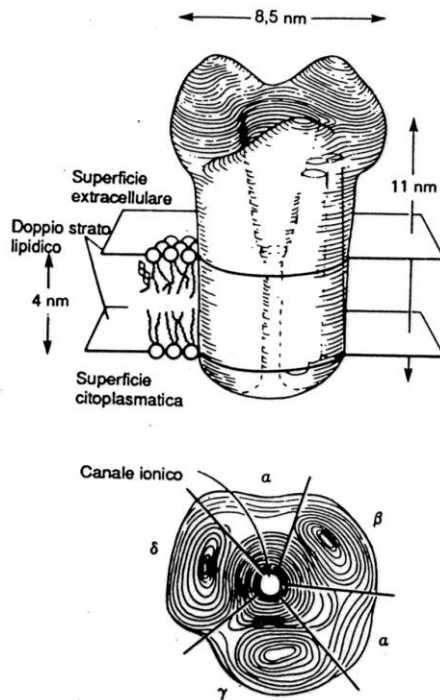


Fig. 4-13. Diagramma del recettore nicotinico fetale per l'acetilcolina visto di lato (*in alto*) e dall'alto (*in basso*). α , β , γ , δ : subunità recettoriali. (Riproduzione autorizzata; da: McCarthy MP et al: Molecular biology of the acetylcholine receptor. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:383. Riproduzione autorizzata; da: *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 9. Copyright 1986 by Annual Reviews Inc.).

- Recettori nicotinici (5 sub-unità β , γ , δ e (2) α siti attivi)
 - ACh si lega alle sub unità α
 - Il canale si apre e permette il passaggio contemporaneo di sodio (interno) e potassio (esterno)
 - Il risultato è una depolarizzazione di membrana
 - Il canale ionico rimane aperto sino al distacco dell'ACh
 - l'ACh è in seguito idrolizzata nella fessura sinaptica in colina e acetato dalla acetilcolinesterasi
 - Questo è il recettore presente nella placca neuromuscolare

Placca neuromuscolare- Riassunto degli eventi

Sintesi degli avvenimenti che si verificano durante la trasmissione neuromuscolare

Arrivo del potenziale d'azione al terminale presinaptico della fibra motrice



Aumento della permeabilità al Ca^{++} e ingresso di Ca^{++} nel terminale assonico



Liberazione di ACh sulla membrana post-giunzionale



Combinazione di ACh con recettori specifici della membrana post-giunzionale



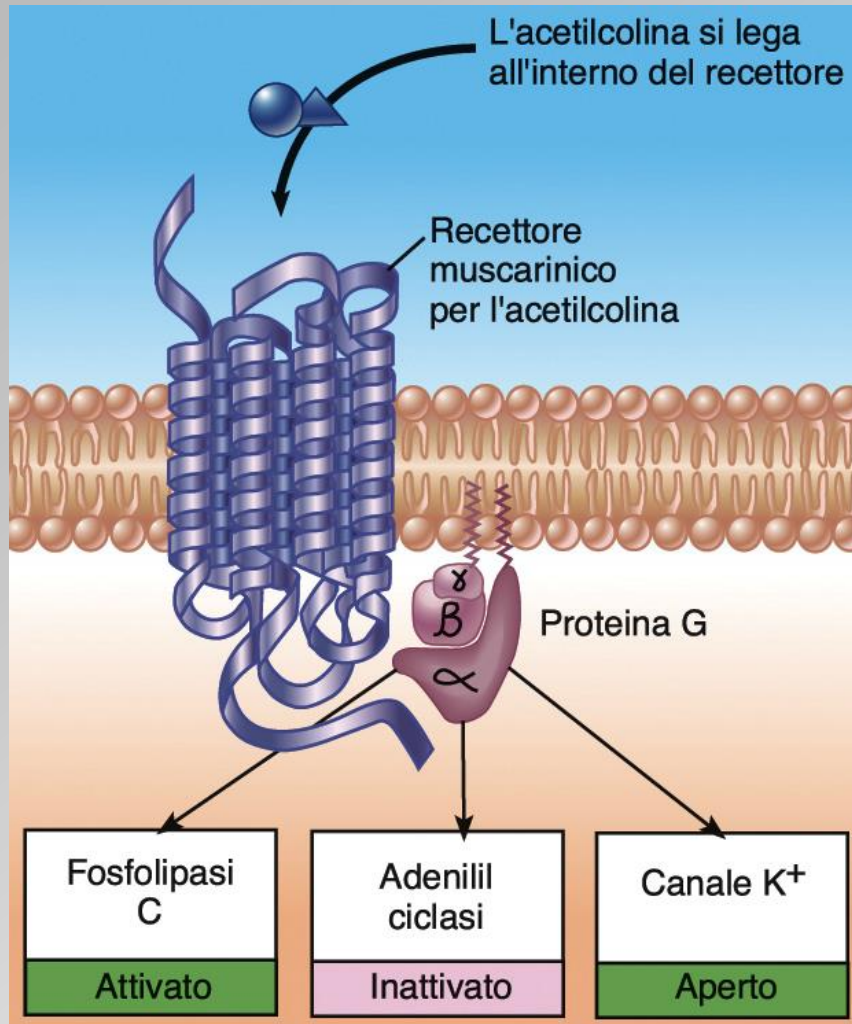
Aumento della permeabilità della membrana post-giunzionale al Na^+ e al K^+ con conseguente genesi dell'EPP



Depolarizzazione delle zone della membrana muscolare contigue alla regione della placca, e nascita del potenziale d'azione

RIMOZIONE DELL' ACH

Recettori muscarinici



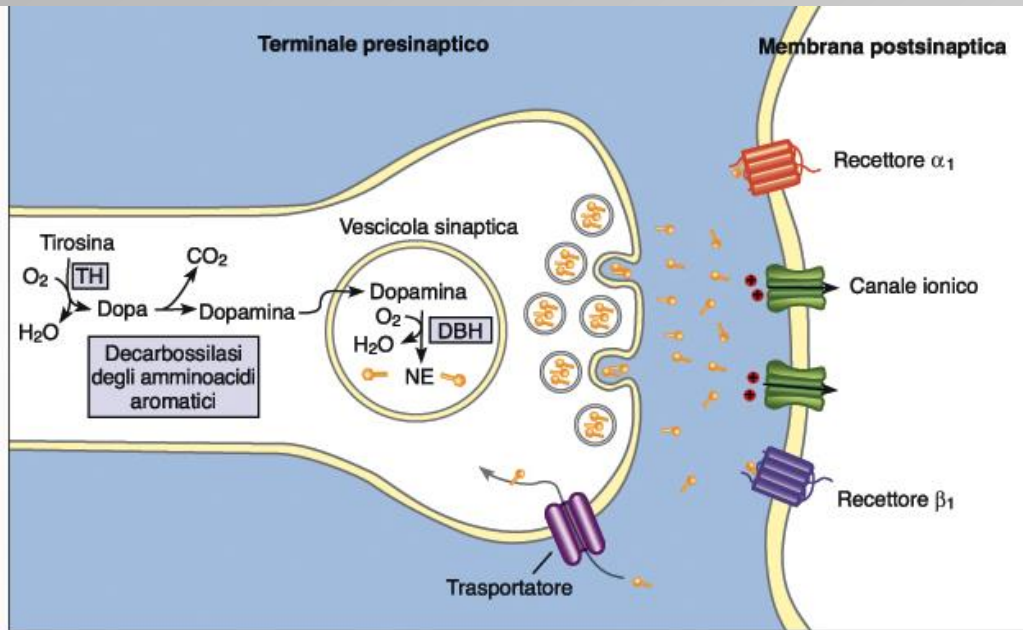
- Due tipi (M_1 e M_2) con 7 domini
- Agiscono tramite una proteina G
- M_1 : diminuzione g_K , mediante fosfolipasi C, depolarizzazione
- M_2 : aumenta g_K per inibizione dell'adenilciclasi, iperpolarizzazione

- Recettore M_2

Neurotrasmettitori a basso peso molecolare-Ammine biogene

- Ammine biogene: caratterizzate dalla presenza di un gruppo NH_2
- Un sottogruppo, le catecolammine, presenta un anello catecol
- Le catecolammine comprendono i trasmettitori noradrenalina (NE), adrenalina, dopamina (DA)

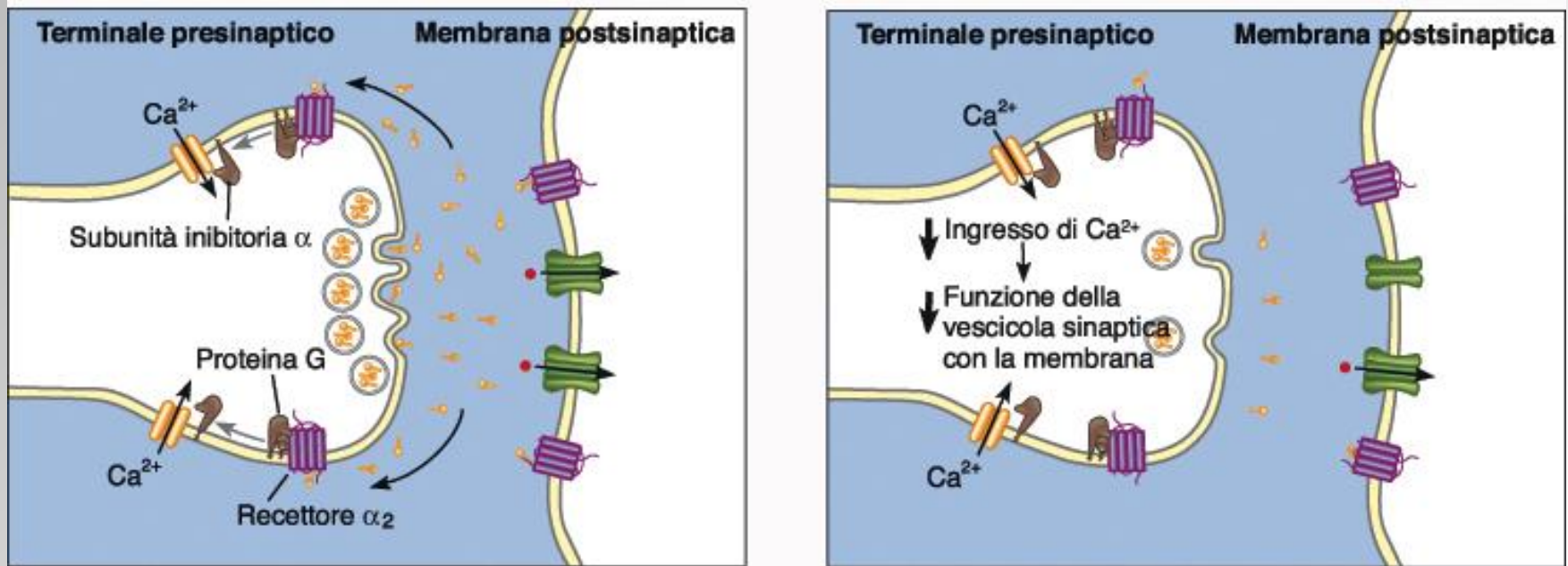
Ammine biogene - Noradrenalina



- La sintesi di NE è un processo labile e può essere aumentata da meccanismi a breve e lungo termine (stress, p.e.)
- 80% ricaptato, 20% degradato da COMT
- Due gruppi di recettori: α (SNC e SNP) e β (SNP)
- a loro volta divisi in $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$
- α_1 :
 - SNC: aumenta g_K , IPSP
 - SNP: i) $\alpha_1 - A$, corrente verso l'interno di Ca^{++} (nel muscolo liscio si ha contrazione); ii) $\alpha_1 - B$, DAG, innesco di una lunga serie di reazioni cellulari
- β_1 :
 - tachicardia (cuore)
 - secrezione renina (rene)
 - tessuto adiposo (lipolisi)
- β_2 :
 - rilassamento muscolo liscio

Recettori adrenergici e meccanismi a feedback

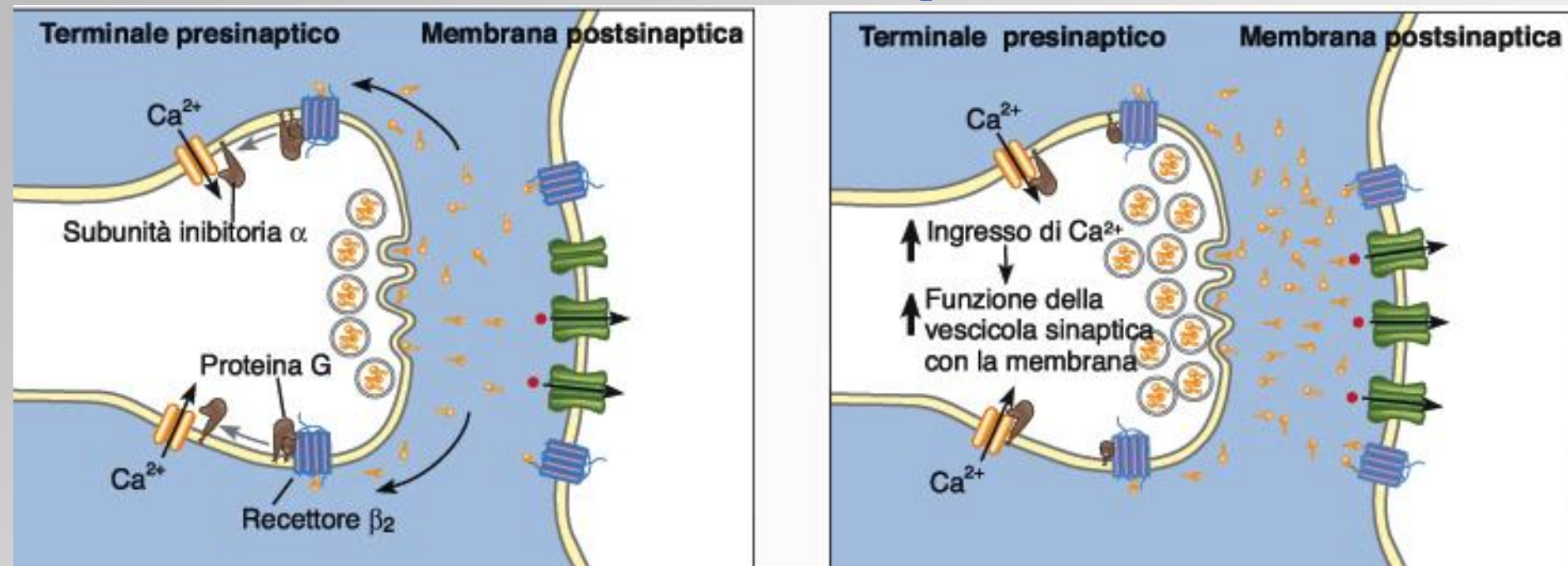
Inibizione a feedback: autorecettori α_2



- Autorecettori α_2
 - Quando aumenta la concentrazione di NE nella fessura sinaptica, sono attivati e la liberazione di NE è inibita

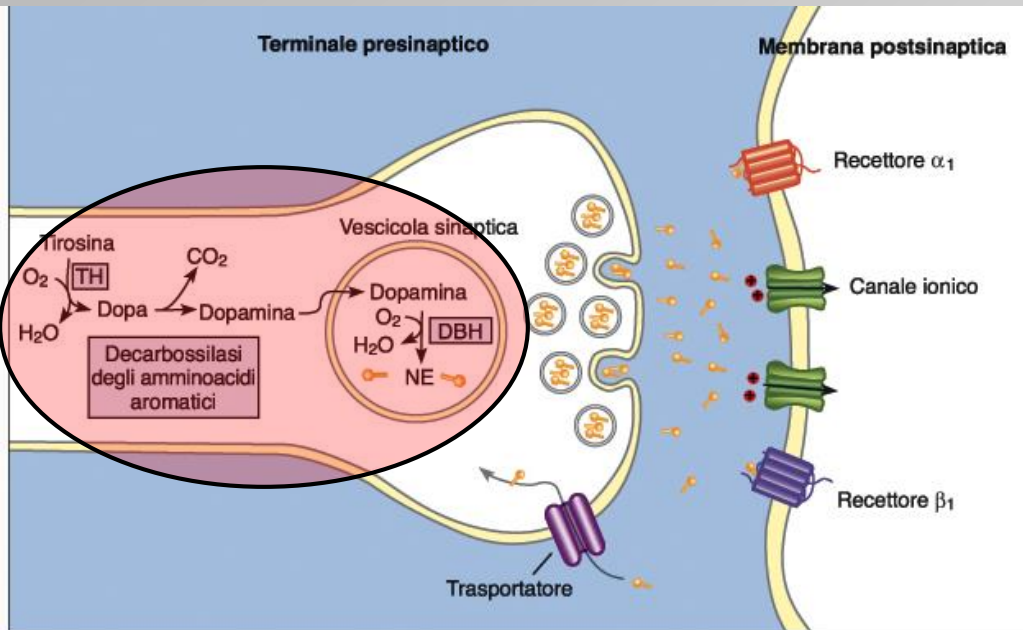
Recettori adrenergici e meccanismi a feedback

Eccitazione a feedback: autorecettori β_1



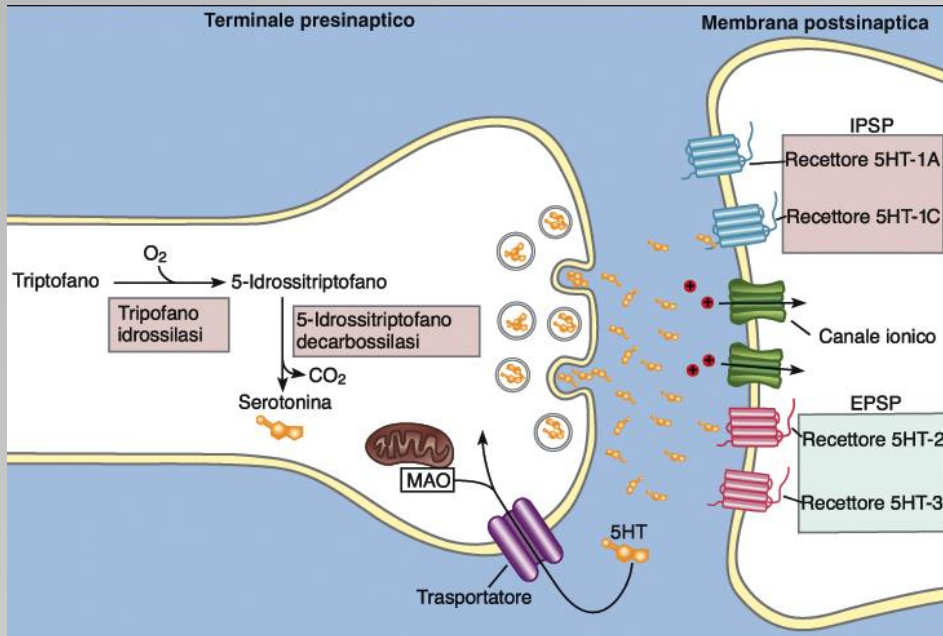
- Autorecettori β_1
 - L'attivazione di questi recettori stimola la liberazione di NE

Ammine biogene-Dopamina



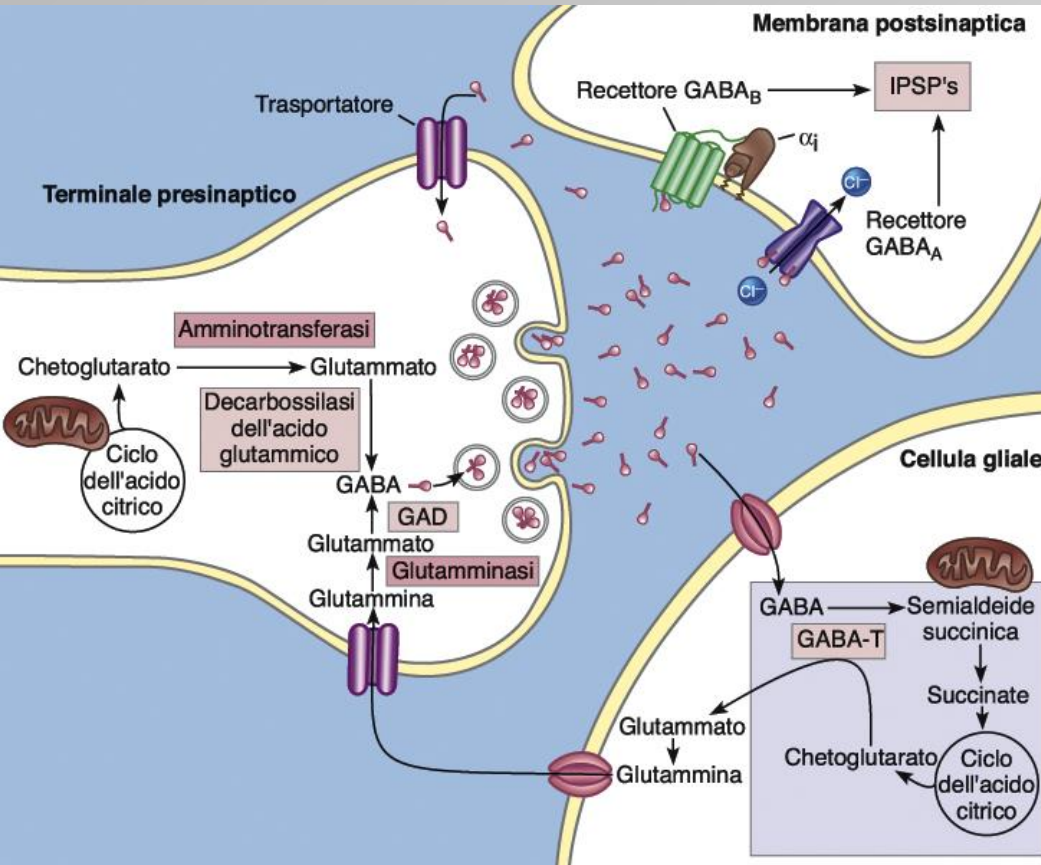
- Tre sottotipi di recettori
- D_1 : accoppiati a proteina G_s attivano l'adenilciclastasi
- D_2 e D_3 : accoppiati a proteina G_p inibiscono l'adenilciclastasi
- D_2 iperpolarizza
- L'80% di DA è riutilizzato, il rimanente è degradato da **COMT**
- La trasmissione sinaptica della DA è influenzata da sostanze stupefacenti:
 - *cocaina*: inibisce il riassorbimento di DA nel terminale presinaptico
 - *amfetamine*: aumentano la liberazione nella fessura sinaptica

Ammine biogene - Serotonina



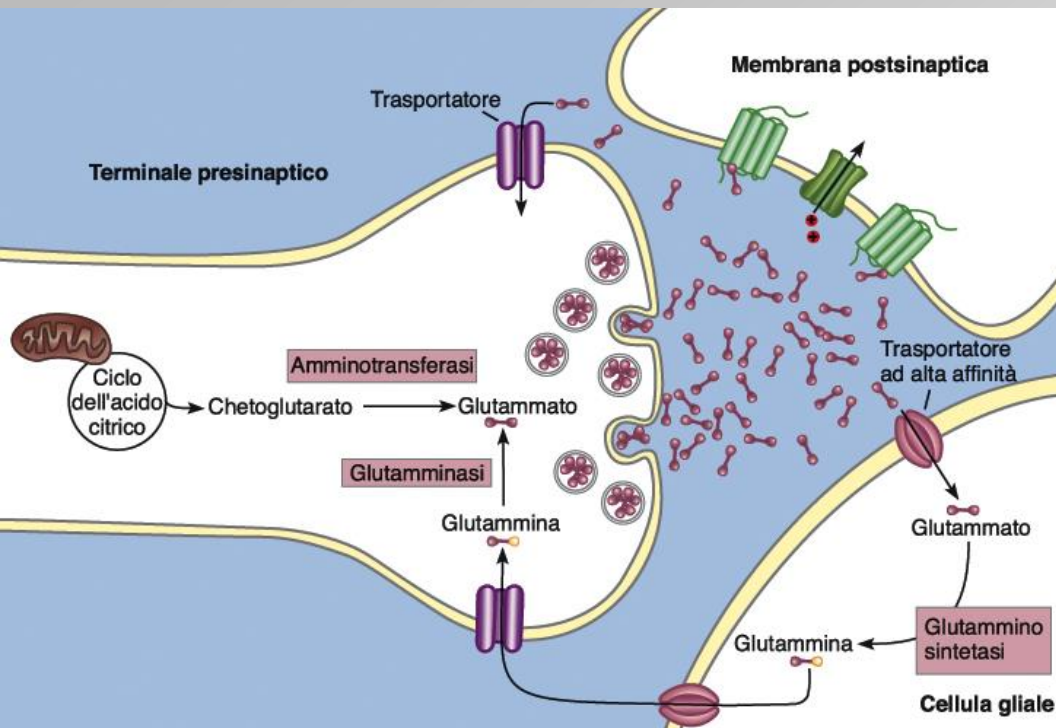
- Serotonina o 5-idrossitriptamina (5HT), soprattutto nel tronco
- Diversi recettori:
 - 5-HT_{1A}: aumenta g_K , IPSP, tramite AMPc
 - 5-HT_{1C}: aumenta k_{Cl} , IPSP, tramite IP₃
 - 5-HT₂: diminuisce g_K , EPSP, tramite IP₃
 - 5-HT₃: aumento g_K e g_{Na} , EPSP

Amminoacidi-GABA



- Acido gamma ammino butirrico (GABA), potente inibitore
- Due sottotipi di recettori:
 1. GABA_A: aumento g_{Cl} , IPSP. L'aumento di g_{Cl} è facilitato dalle benzodiazepine
 2. GABA_B: aumento g_{K} , IPSP, AMPc
- La trasmissione sinaptica tramite GABA è terminata dal riassorbimento e trasporto del GABA nelle cellule gliali

Amminoacidi-Glutammato



- Tre sottotipi di recettori:
- Cainato: aumento g_K e g_{NA} , EPSP
- Quisqualato: aumento g_K e g_{NA} , EPSP
- N-metil-D-aspartato (NMDA) : aumento g_{Ca} , recettore è bloccato da Mg^{++} quando la membrana è a riposo ed è sbloccato dalla depolarizzazione di membrana
Quindi è regolato sia chimicamente sia dal voltaggio

Neurotrasmettitori e recettori-Sinossi

Neurotrasmettitore	Recettore	Conduttanza di membrana	Potenziale di membrana	Secondo messaggero
Acetilcolina (ACh)	Nicotinico Muscarinico M ₁ Muscarinico M ₂	Aumenta g _{Na} , g _K Diminuisce g _K Aumenta g _K	EPSP EPSP IPSP	IP ₃ e DAG AMP _c
Dopamina (DA)	D ₁ D ₂		EPSP (?) IPSP	AMP _c AMP _c
Noradrenalina	α ₁ α ₂ β ₁ β ₂	Aumenta g _K Diminuisce g _{Ca}	IPSP (SNC) Contrazione (SNP) [tachicardia] [dilatazione]	IP ₃ /DAG AMP _c AMP _c AMP _c
Serotonina	5-HT _{1A} 5-HT _{1B} 5-HT _{1C} 5-HT _{1D} 5-HT ₂ 5-HT ₃	Aumenta g _K Aumenta g _{Cl} Diminuisce g _K Aumenta g _K /g _{Na}	IPSP IPSP EPSP EPSP	AMP _c IP ₃ IP ₃
Glutammato	Cainato Quisqualato NMDA	Aumenta g _{Na} , g _K Aumenta g _{Na} , g _K Aumenta g _{Ca}	EPSP EPSP EPSP	
GABA	GABA-A GABA-B	Aumenta g _{Cl} Aumenta g _K	IPSP IPSP	AMP _c (?)

Neuropetidi ad alto peso molecolare

Colocalizzazione di trasmettitori a basso peso molecolare e di neuropetidi

Trasmettitori a basso peso molecolare	Neuropeptide
ACh	Peptide vasoattivo intestinale
NE	Somatostatina Enkefalina Neurotensina
DOPA	Colecistochinina Enkefalina
Adrenalina (E)	Enkefalina
5-HT	Sostanza P Ormone rilasciante la tiotropina

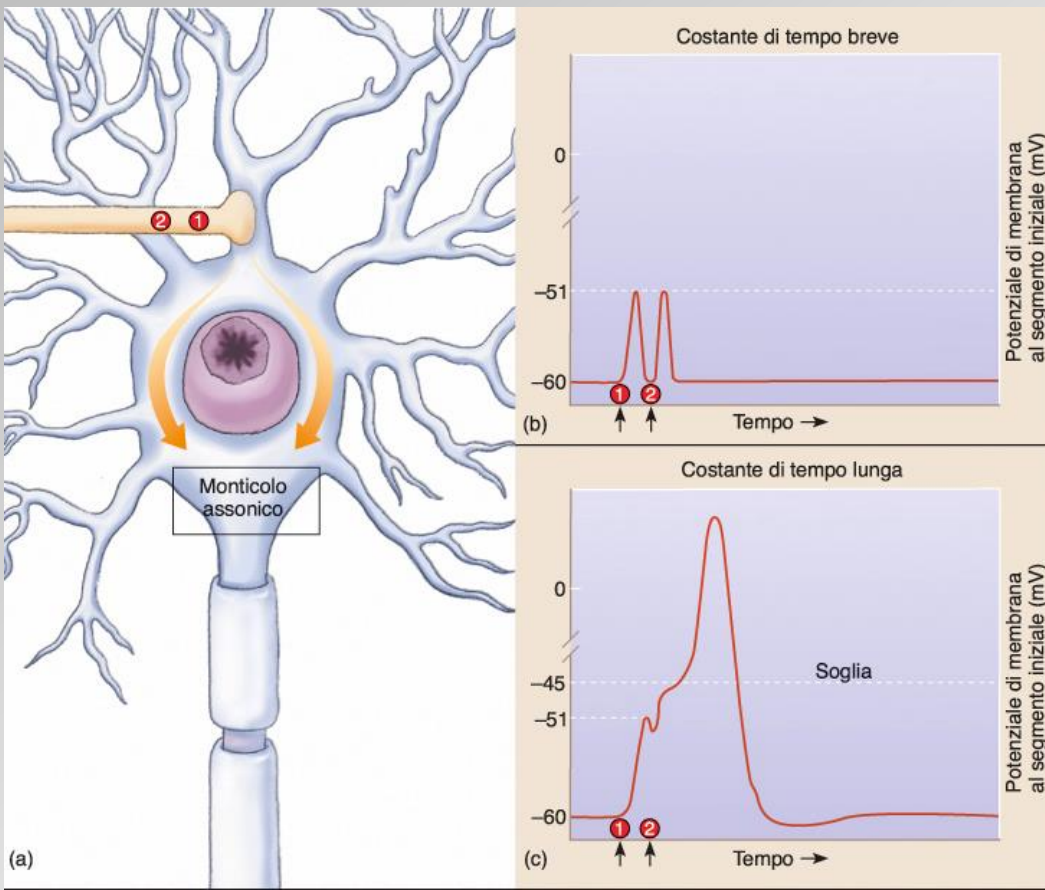
- Neurotrasmettitori formati da catene aminoacidiche
- Sono formati nel soma e derivano come prodotti di grosse poliproteine
- I peptidi sono poi trasportati nella zona terminale dove, una volta secreti, modulano l'attività dei neurotrasmettitori: colocalizzazione
- Oppiacei
- met-enkefalina, leu-enkefalina, dinorfina, beta endorfina
Derivano da tre polipeptidi: proenkefalina, prooppiomelanocortina, prodinorfina
- Recettori oppioidi: recettori mu (beta-endorfina), recettore delta (leu-enkefalina, met-enkefalina), recettore kappa (dinorfina)
- Regolazione percezione dolore
- Ossido nitrico (NO)
- Oltre all'attività vasodilatatrice, ha diverse funzioni regolatorie

Integrazione neuronale

- Ogni Neurone deve ricevere un input (eccitatorio, inibitorio), integrarlo e trasformare il risultato modulando la propria frequenza di generazione dei PA
- Decodificazione dell'informazione:
Integrazione dei segnali in arrivo
- Codificazione dell'informazione:
modulazione della frequenza di generazione dei PA
l'informazione trasmessa consiste nel numero
di impulsi nell'unità di tempo: codice in frequenza

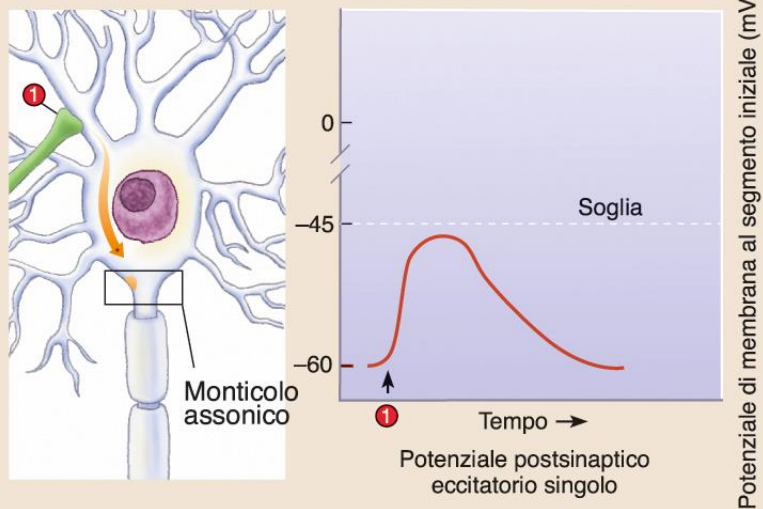
Decodificazione dell'informazione - Sommazione temporale

- La somma (spaziale e temporale) dell'attività delle sinapsi eccitatorie ed inibitorie determina se un neurone genera PA o no e a quale frequenza

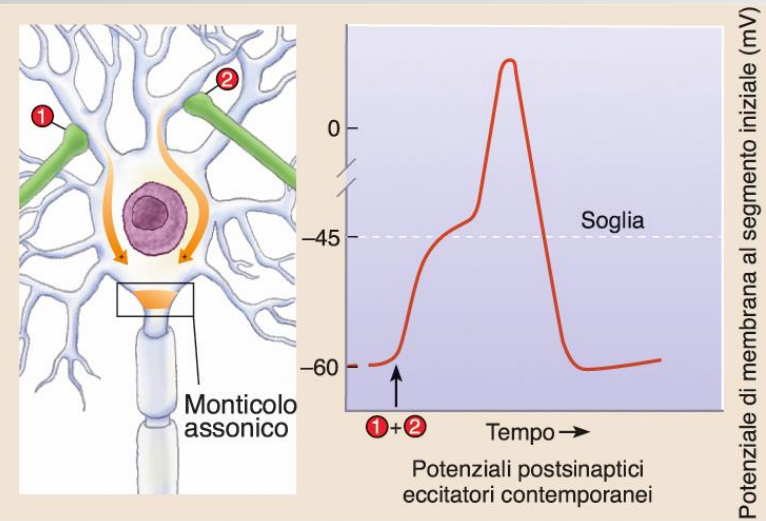


1. Sommazione temporale di EPSP
 - Se due EPSP generati dalla stessa sinapsi si succedono in tempi ravvicinati, si raggiunge PS e si genera PA

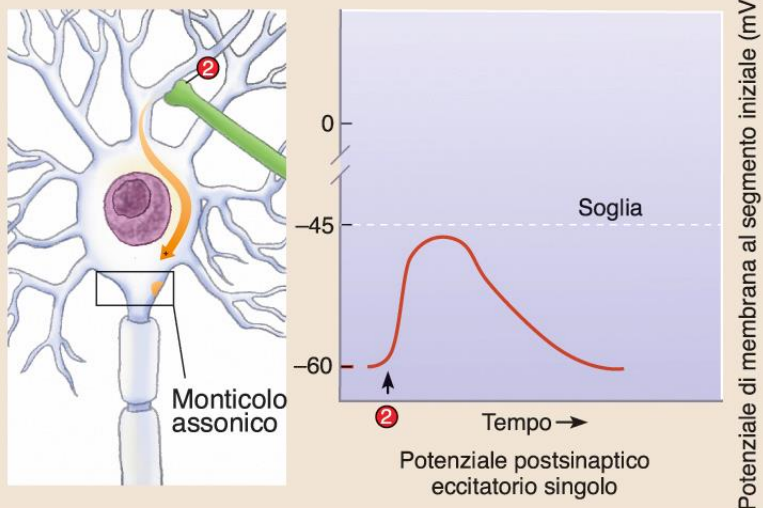
Decodificazione dell'informazione - Sommazione spaziale



(a)



(c)



(b)

1. Sommazione spaziale di EPSP
 - Vari EPSP generati da diverse sinapsi si sovrappongono in tempi ravvicinati, si raggiunge PS e si genera PA

Bibliografia

- **Fisiologia Generale ed umana, IV edizione, Rhoades R e Pflanzler R, Piccin editore, Padova**
 - **Capitolo 7- Organizzazione funzionale del sistema nervoso - Le sinapsi**
- **Fisiologia dell'Uomo, autori vari, Edi.Ermes, Milano**
 - **Capitolo : Neurofisiologia generale (Capitolo 1.5)**