

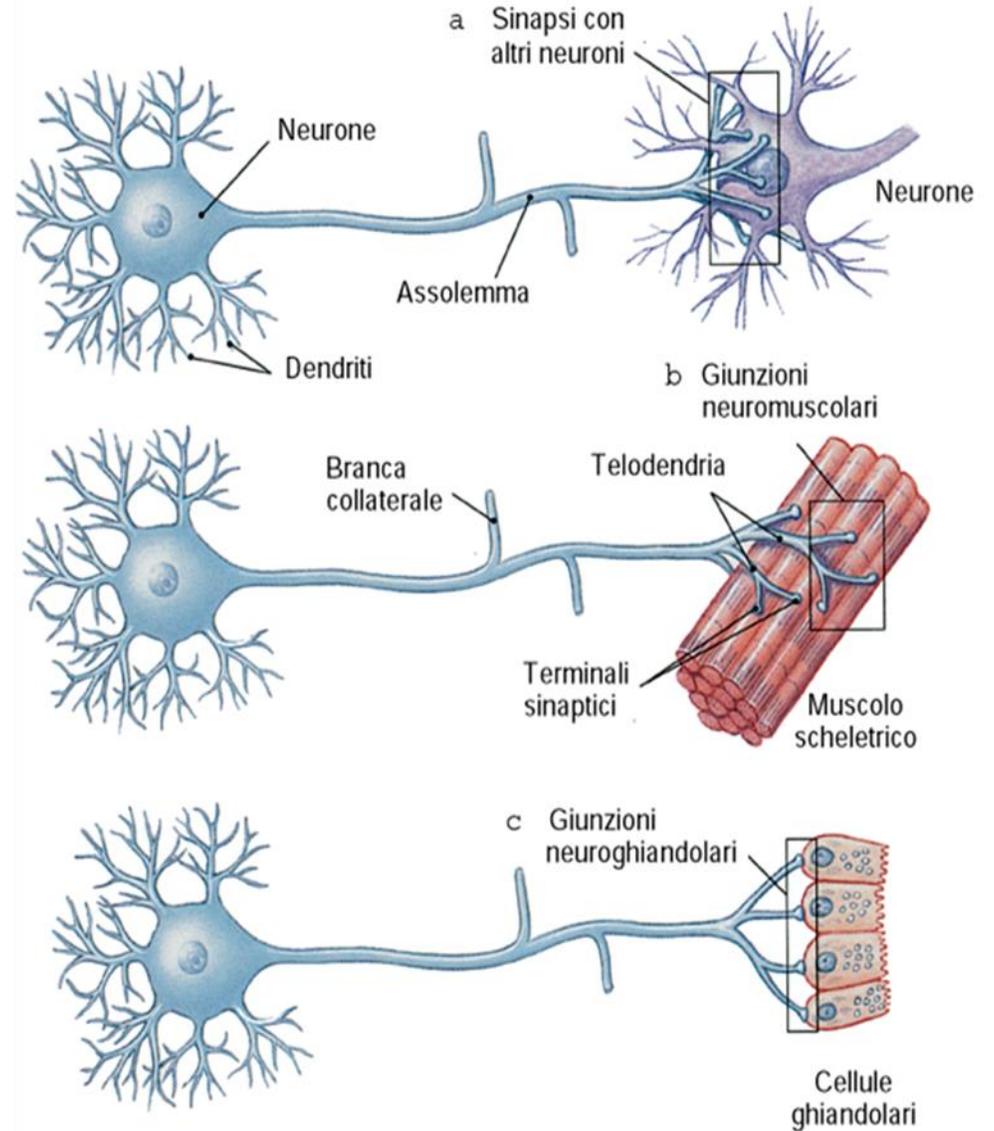
# SINAPSI

*Giunzione intercellulare specializzata nella trasmissione degli impulsi nervosi da una cellula all'altra*

***Direzione di trasmissione:*** dalla cellula pre-sinaptica a quella post-sinaptica (polarizzazione della sinapsi)

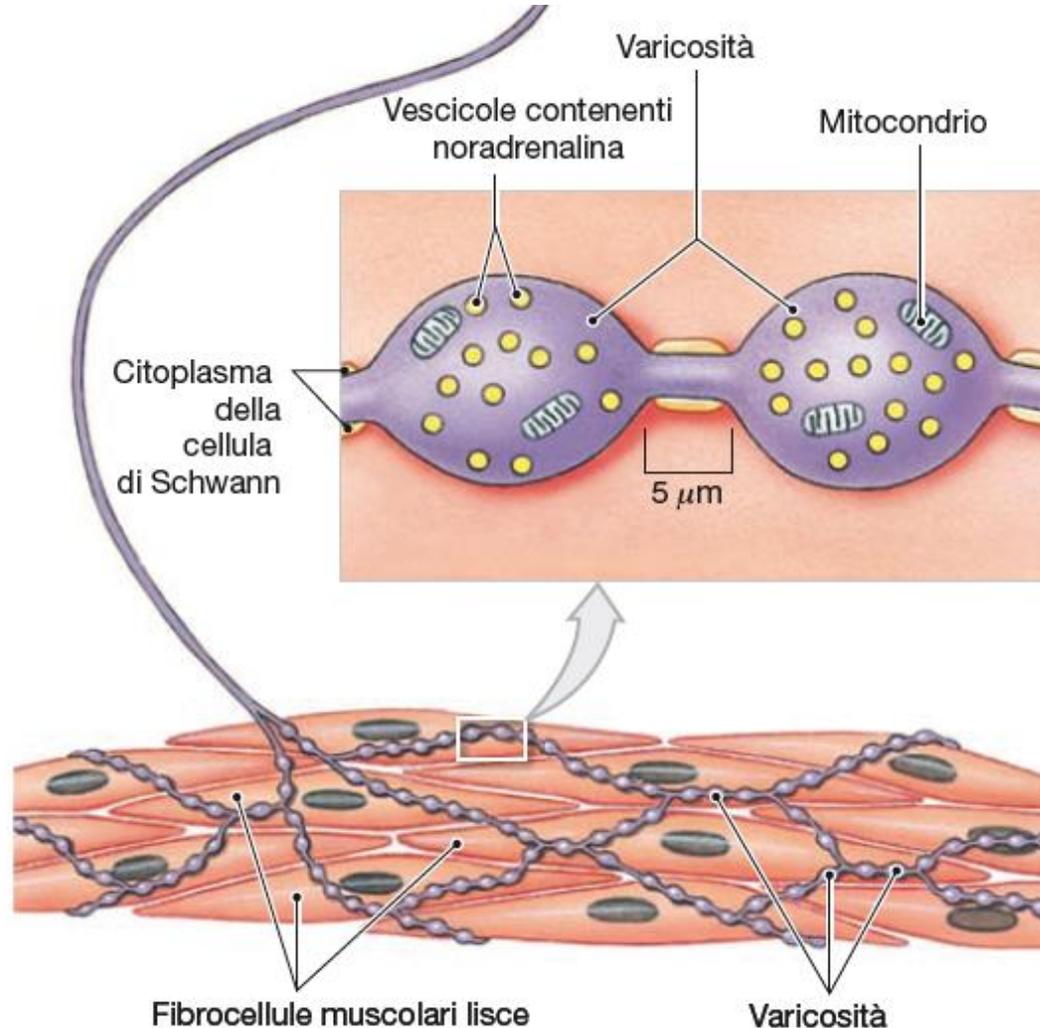
***Tipi di sinapsi:***

- *Sinapsi tra neuroni*
- *Sinapsi tra neuroni e cellule-bersaglio adatte*  
(cellule muscolari, cellule ghiandolari)

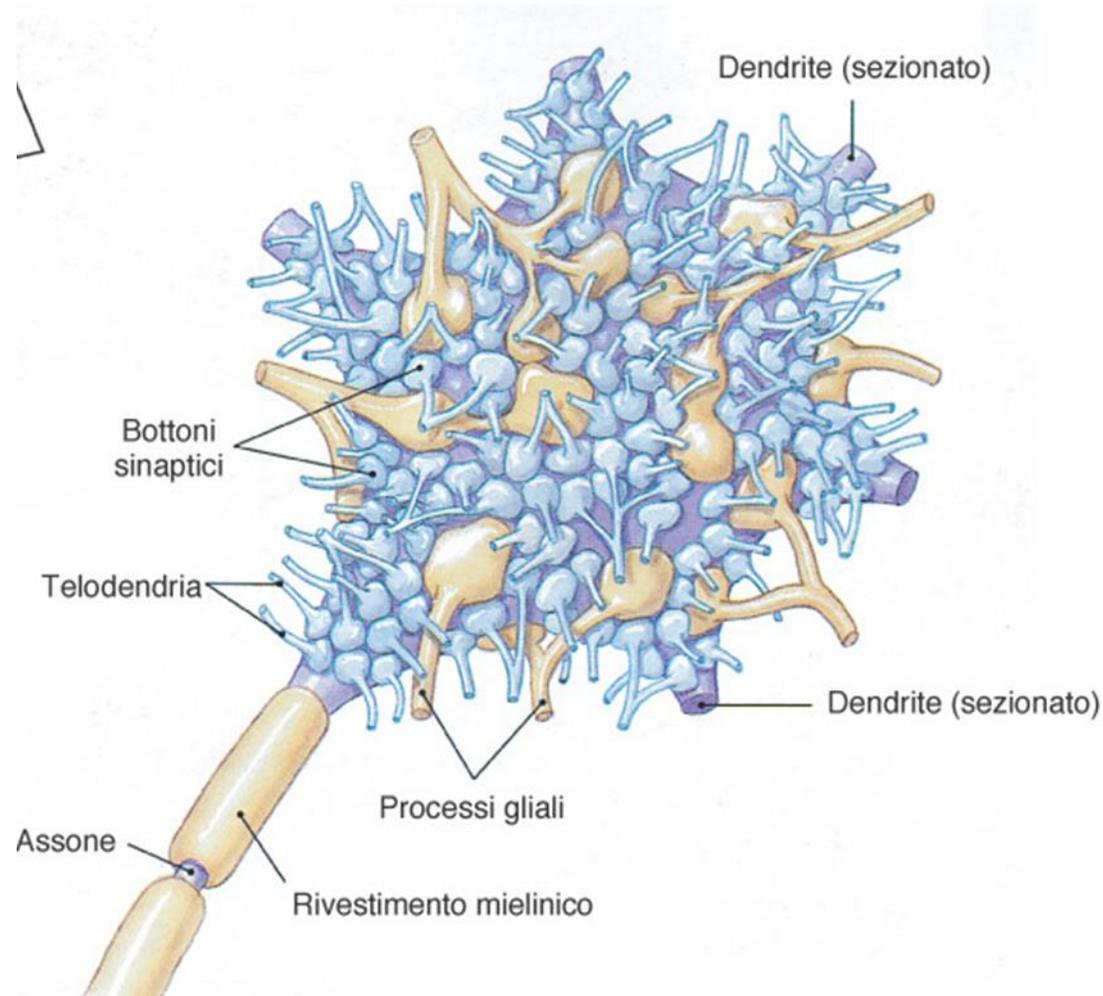


I fasci post-gangliari del sistema nervoso simpatico non formano vere e proprie sinapsi in quanto il neurotrasmettitore (in genere noradrenalina) viene rilasciato da catene di bouton en passant (varicosità) nello spazio extracellulare posto nelle vicinanze delle cellule bersaglio

Alcuni neuroni formano “sinapsi” a livello di varicosità non mielinizzate dell’assone, i **bouton en passant**



***Sinapsi tra neuroni:*** un neurone è coinvolto contemporaneamente in decine di migliaia di **sinapsi**

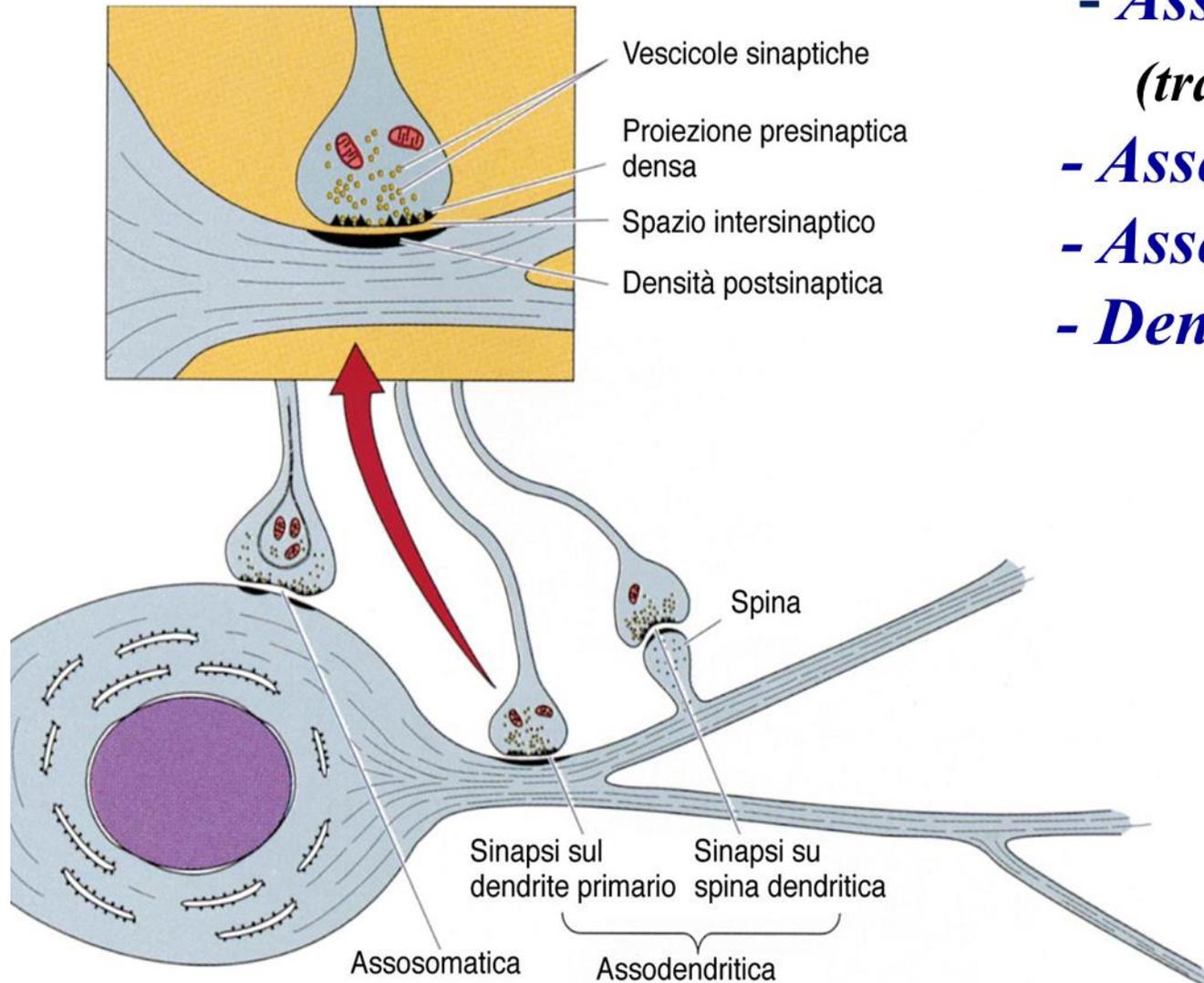


*A livello della sinapsi la fibra nervosa perde le sue guaine di rivestimento e si espande (bottone terminale)*

# Le sinapsi tra neuroni (o interneuroniche)

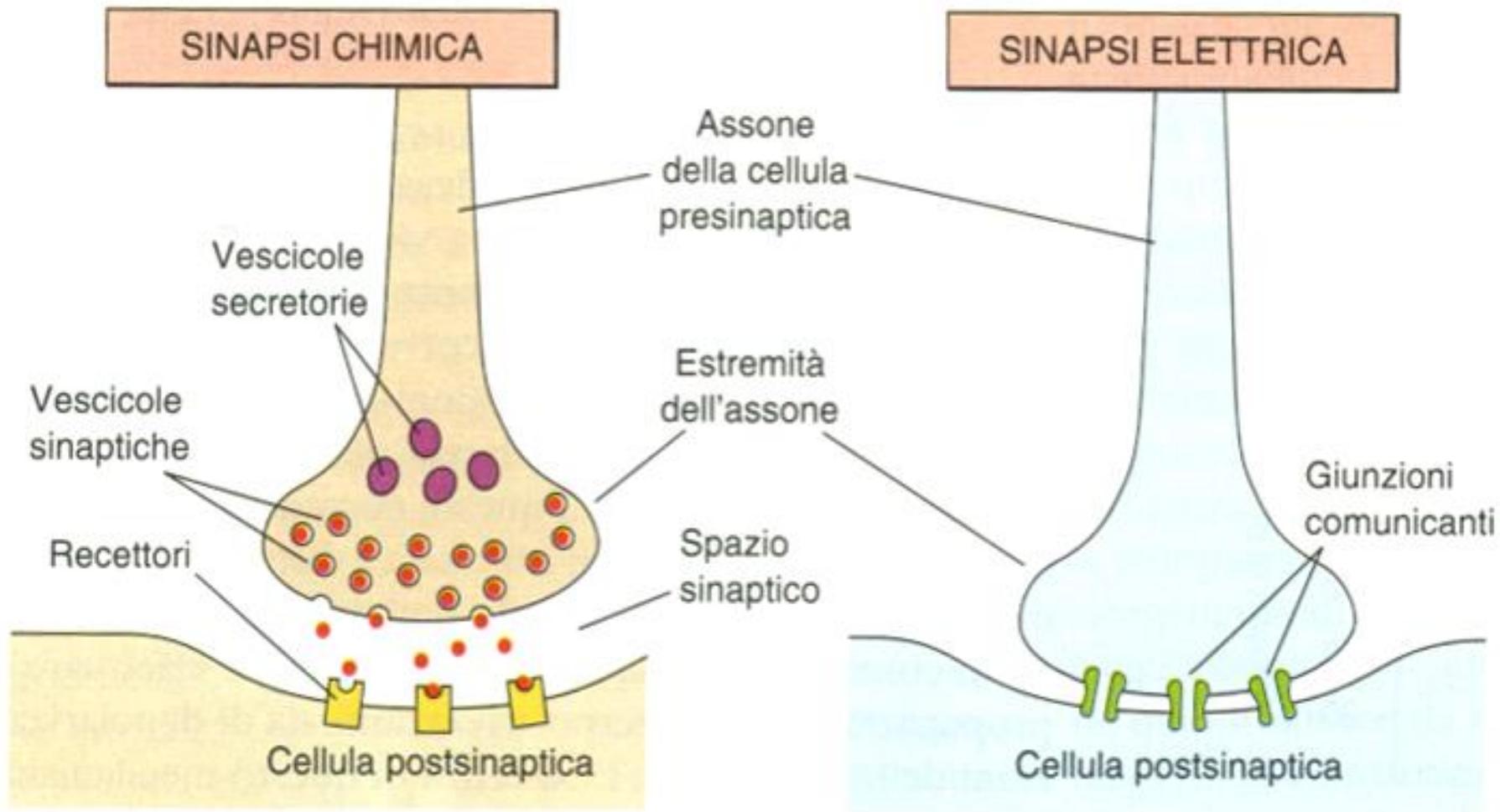
possono essere:

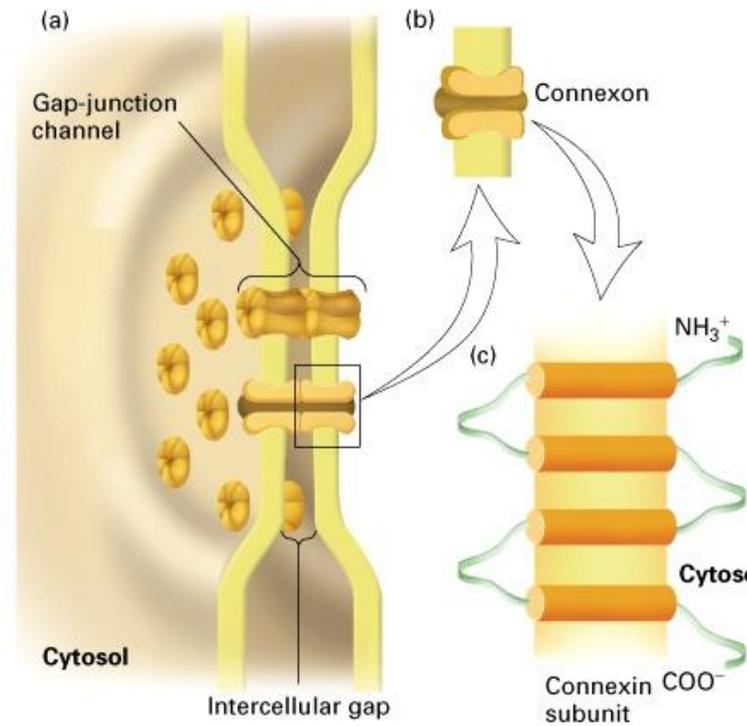
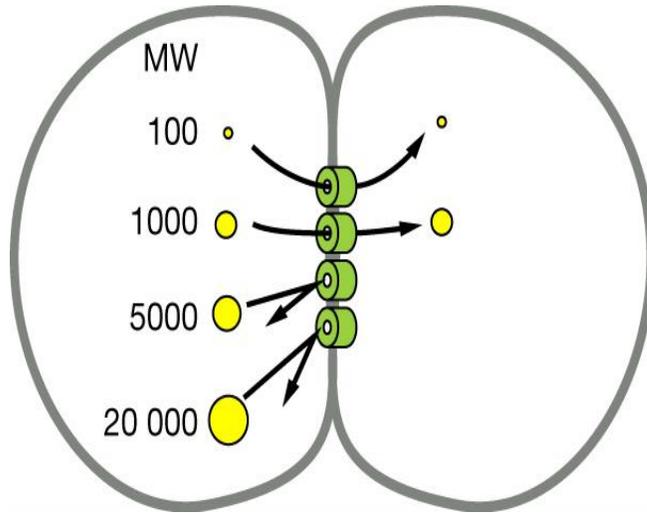
- *Asso-dendritiche*  
(tra cui le *asso-spinose*)
- *Asso-assoniche*
- *Asso-somatiche*
- *Dendro-dendritica*



***Sinapsi chimiche***: l'impulso nervoso (PdA) è convertito in segnale chimico (neurotrasmettitore) e poi ricodificato in segnale elettrico (PPS). La trasmissione è unidirezionale. Sono le più diffuse

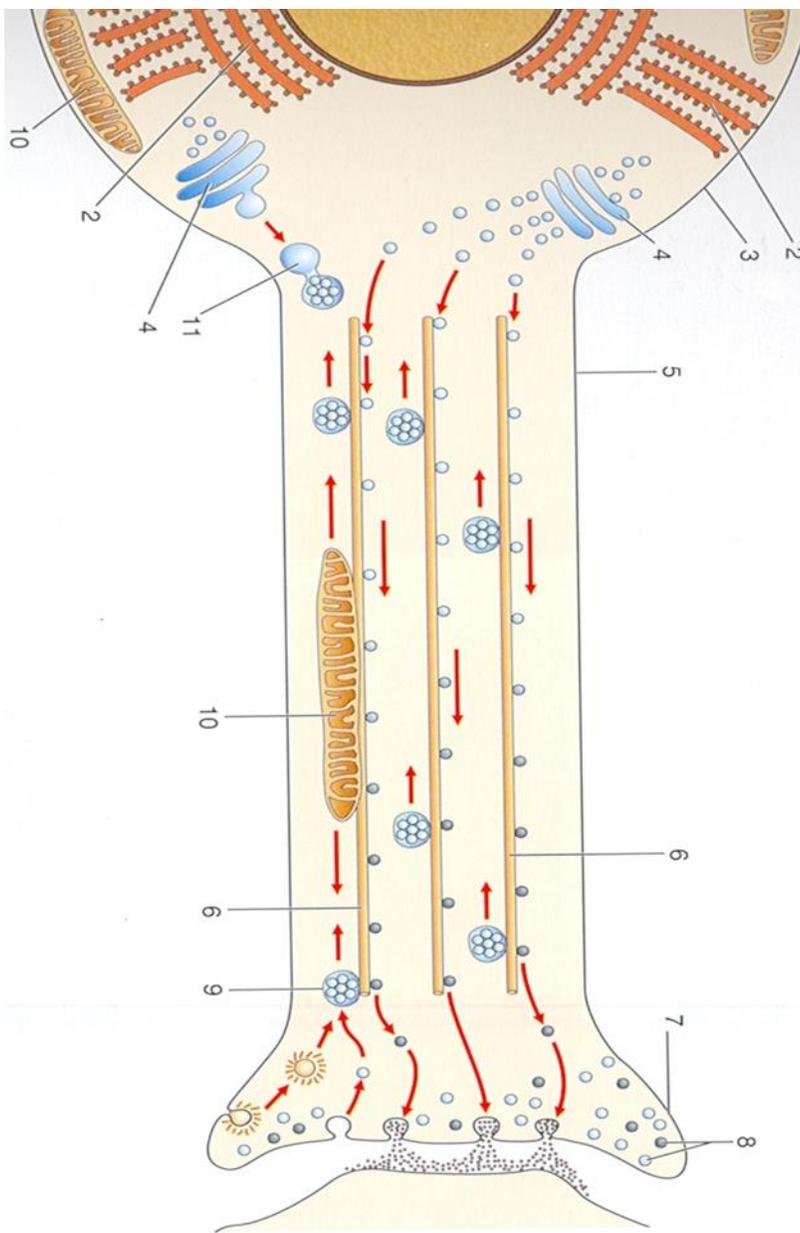
***Sinapsi elettriche***: le cellule sono fisicamente collegate da giunzioni gap che consentono una *trasmissione rapida* del segnale elettrico (PA) da una cellula alla successiva. Sono rare nell'uomo, diffuse tra gli invertebrati.





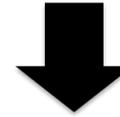
La ***Sinapsi elettrica*** svolge un ruolo importante in determinati fasi dell'**embriogenesi neuronale** e in **alcune zone del cervello adulto** (talamo e neocorteccia)

Possono essere considerate **sinapsi elettriche** anche **quelle che si stabiliscono tra le cellule muscolari cardiache** (a livello dei dischi intercalari)



**Funzione della *SINAPSI***  
**CHIMICA:** trasmette segnali in  
maniera **unidirezionale** tramite  
molecole chiamate **neurotrasmettitori**

**Membrana pre-sinaptica:**  
rilascio del neurotrasmettitore

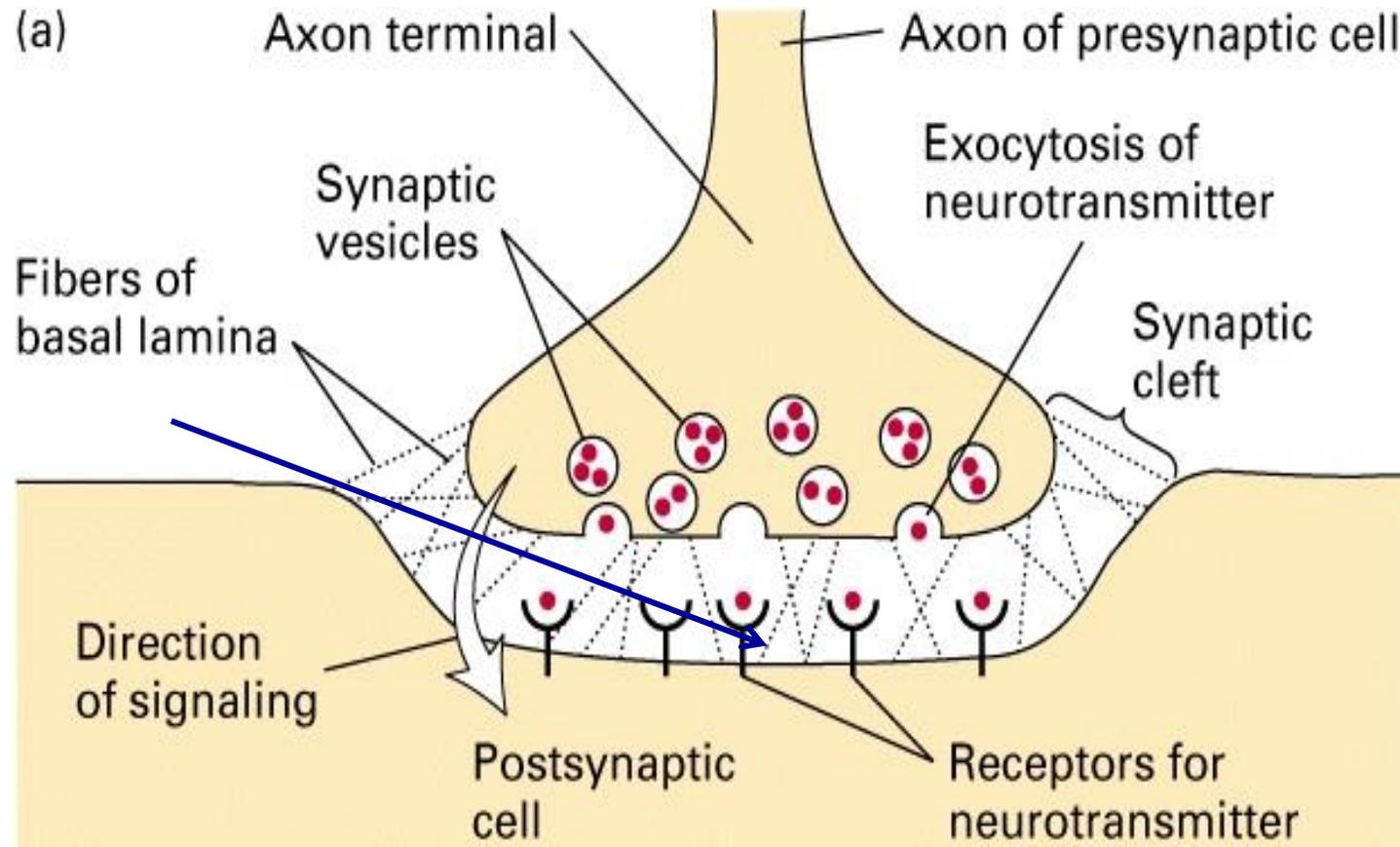


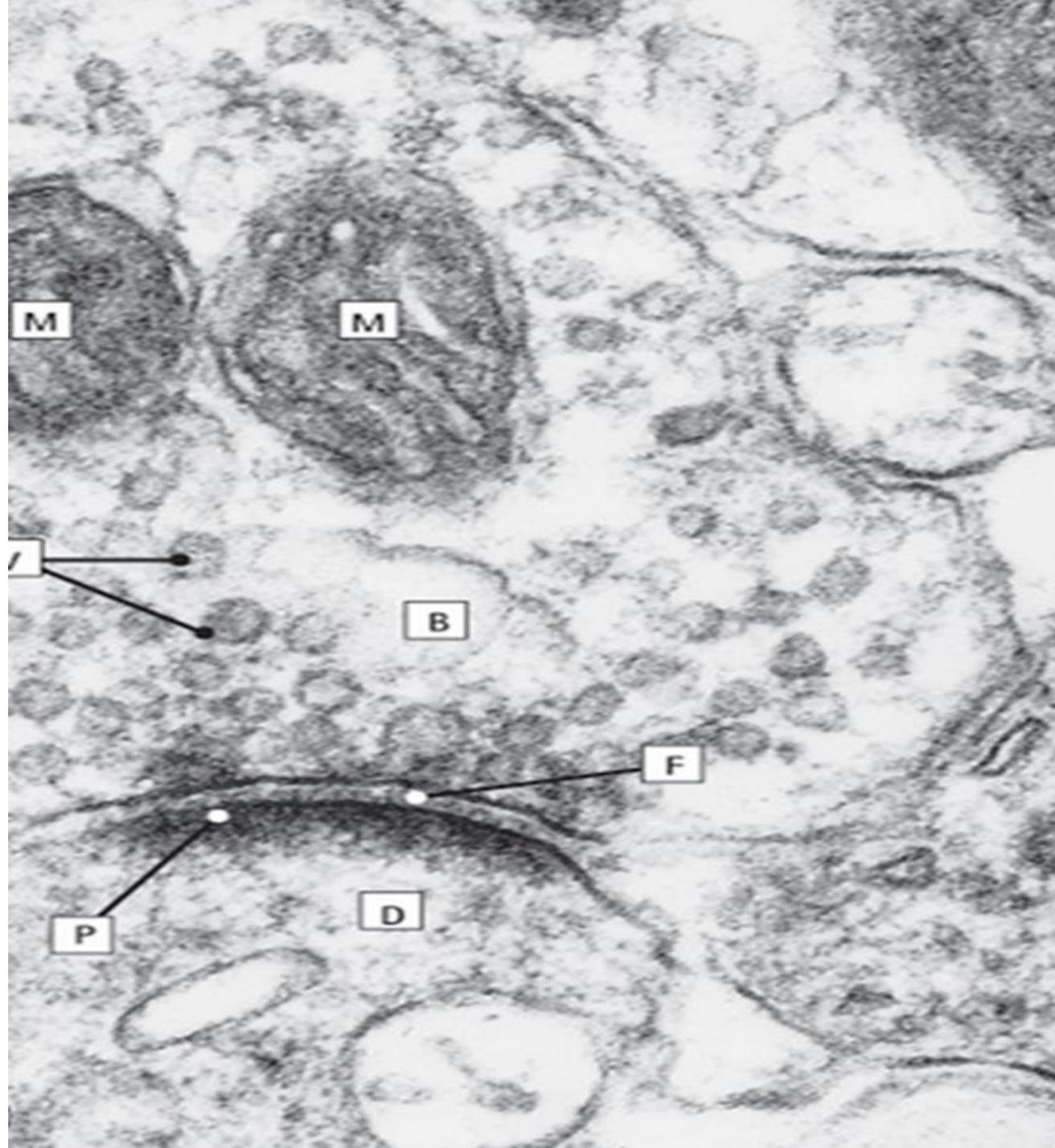
**Membrana post-sinaptica:**  
recettore per il neurotrasmettitore

**La sinapsi chimica:** 1) trasforma l'impulso nervoso (PA) in segnale chimico; 2)  
ricodifica il segnale chimico in impulso nervosa (potenzial post sinaptico:PPS)

# LA SINAPSI CHIMICA: Struttura

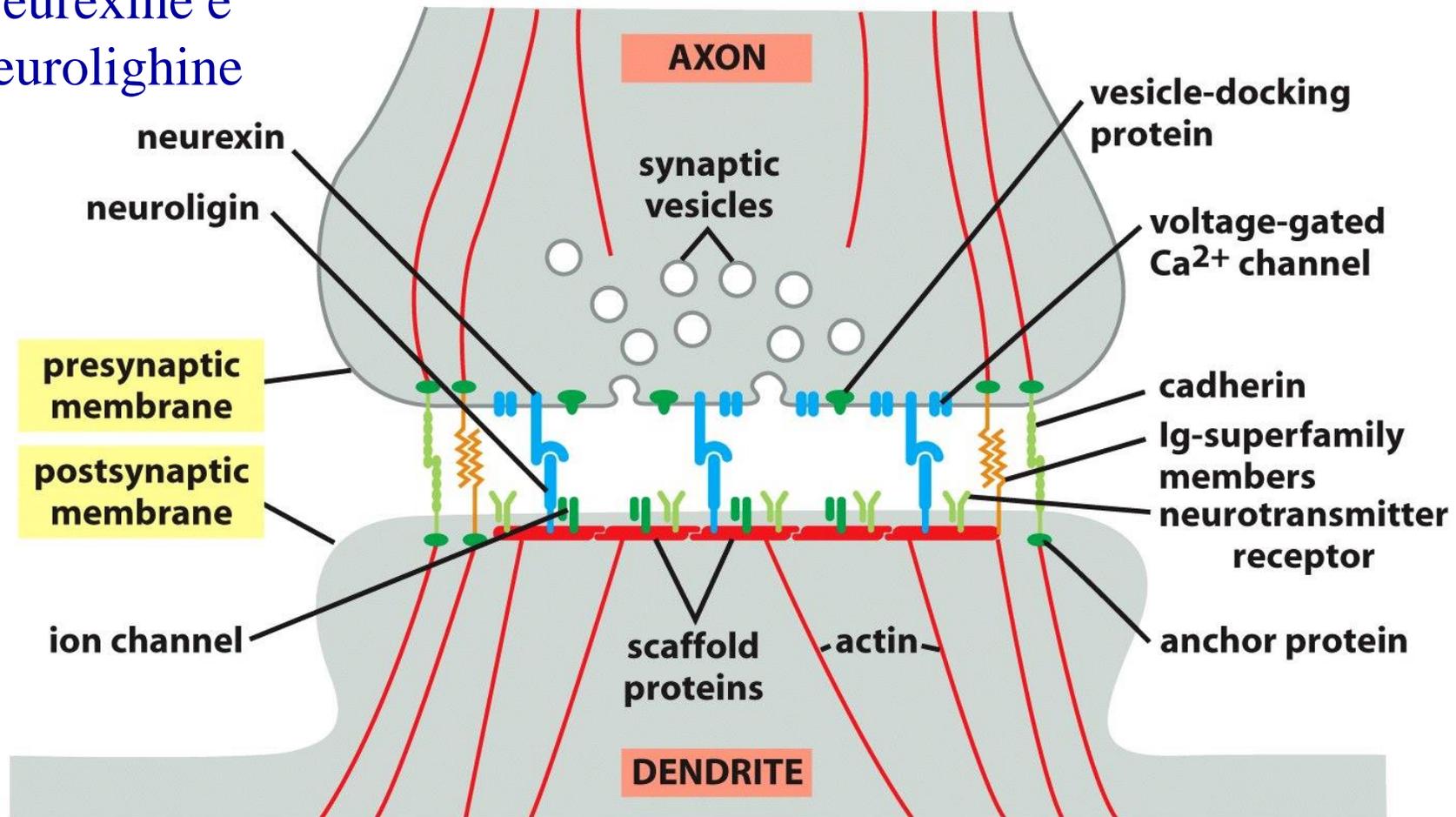
- **Zona presinaptica:** in condizioni di riposo, le vescicole sinaptiche (30-100 nm di diametro, più voluminose nel SNA) sono intrappolate nella rete di filamenti actinici e legate dalla *sinapsina* (direttamente o indirettamente tramite altre proteine)
- **Fessura sinaptica** (20-30 nm tra neuroni, 50 nm in sinapsi neuromuscolari)
- **Zona postsinaptica:** contiene recettori per i neurotrasmettitori





*Le densità pre e post sinaptiche sono dovute a proteine legate ai recettori, al citoscheletro e a molecole di adesione*

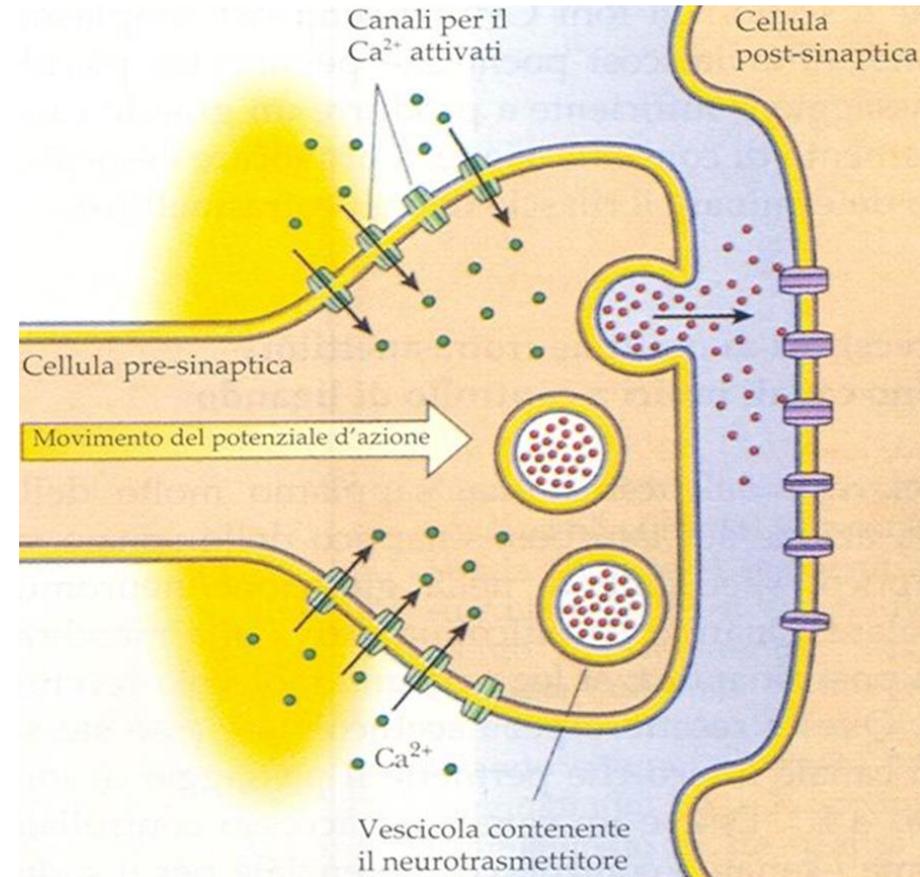
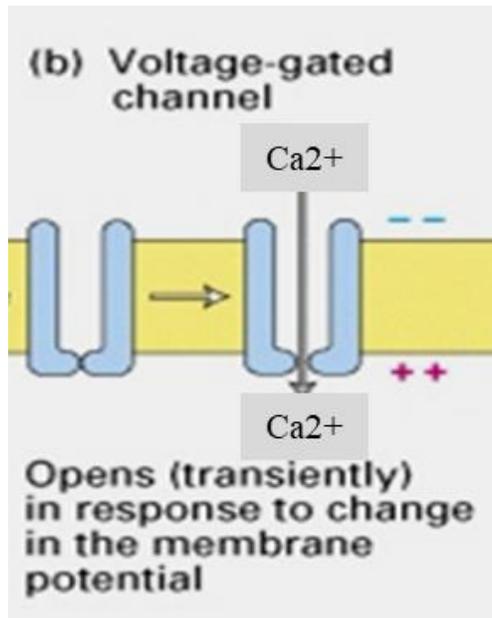
Neurexine e  
neuroligine



*Nella sinapsi le cellule devono assemblare un insieme di molecole (recettori, canali, proteine di attacco, etc)*

# *La depolarizzazione della membrana del terminale assonico apre i canali per il $\text{Ca}^{2+}$ ( a controllo di potenziale)*

- Gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  provocano l'attivazione di chinasi per la fosforilazione della sinapsina
- *le vescicole si liberano e raggiungono la zona attiva della membrana dove possono esocitare il loro neurotrasmettitore.*

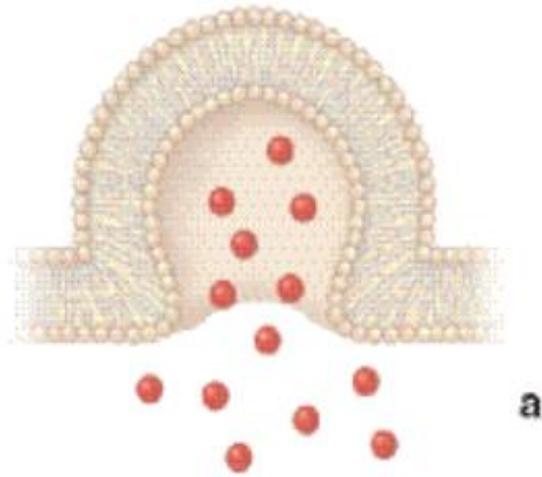


**RECUPERON DELLE VESCICOLE:** per sostenere il rilascio del neurotrasmettitore nel tempo, i componenti della vescicola sinaptica devono essere recuperati rapidamente ed efficientemente

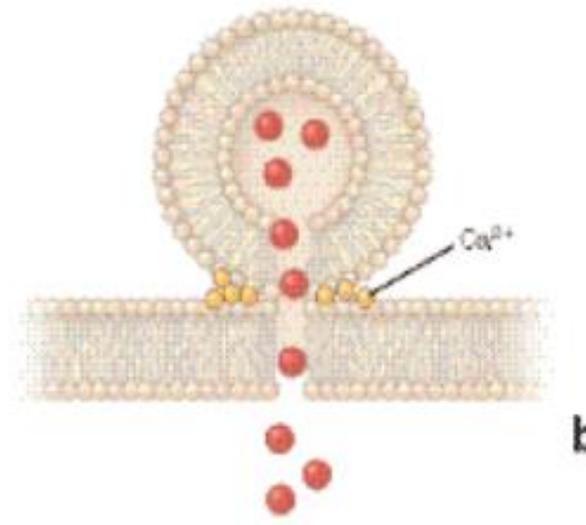
*Due modelli proposti:*

- 1) *Esocitosi seguita da endocitosi mediata da clatrina*; le vescicole riciclate perdono il loro rivestimento e il neurotrasmettitore libero nel citosol viene pompato attivamente all'interno di queste nuove vescicole
- 2) le vescicole sinaptiche aprano un *poro transitorio* di fusione nella zona attiva da cui fuoriesce il neurotrasmettitore.

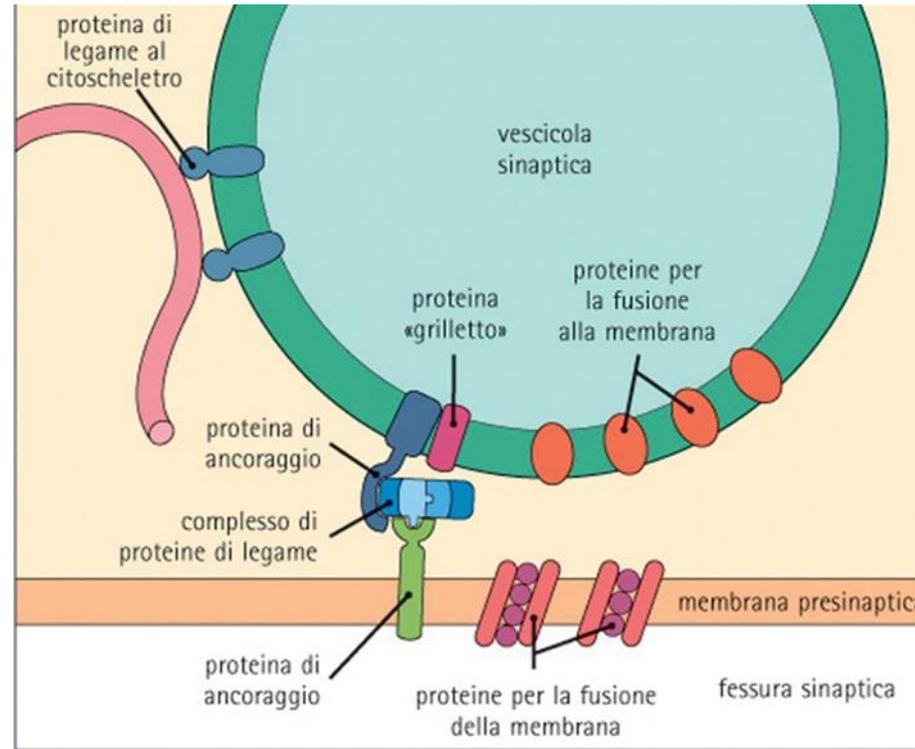
**Modello corrente: esocitosi seguita da endocitosi mediata da clatrina**



**Nuovo modello: porocitosi**



## Sono state identificate molte delle proteine implicate nella esocitosi delle vescicole sinaptiche



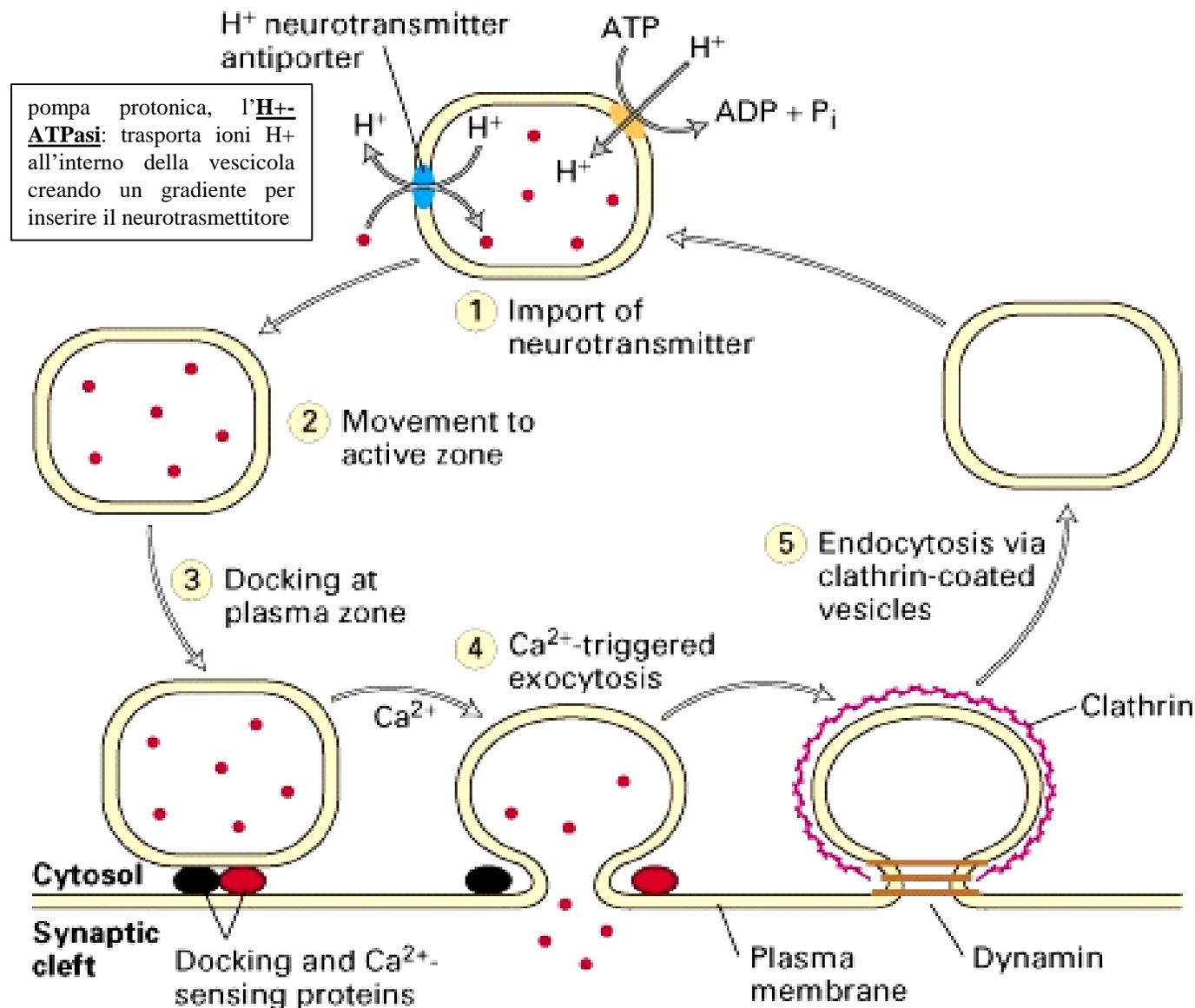
La fusione della membrana della vescicola con quella della cellula presinaptica è mediato da **proteine di ancoraggio SNARE**: *sinaptobrevina* sulla vescicola e un complesso costituito da 2 proteine (*syntaxina* e *SNAP-25*) sulla membrana presinaptica. Il legame è stabilizzato da altre proteine (*SNAP* e *NSF*).

**La sinaptogamina** o **proteina «grilletto»**, è un sensore per il calcio (lo lega) e permette che le proteine SNARE si avvicinino fino a provocare la fusione delle membrane

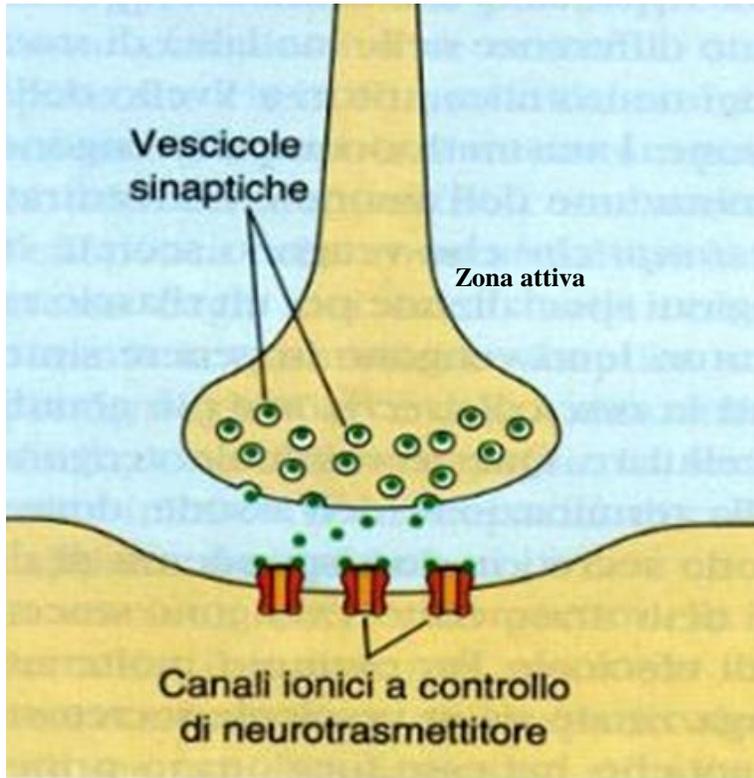
## La maggior parte delle vescicole sinaptiche viene generata dal loro riciclo locale e solo una parte dal Golgi del corpo cellulare

**Quando arriva un impulso elettrico:**

- 1) Fosforilazione della sinapsina: “liberazione” delle vescicole dalla rete actinica che migrano alla *zona attiva*
- 2) Ancoraggio delle vescicole a specifiche proteine di membrana attraverso i complessi SNARE.
- 3) Esocitosi (o porocitosi?): quando l'aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmatico attiva proteine «sensori», specifiche per il  $\text{Ca}^{2+}$
- 4) Recupero delle vescicole.....



# I NEUROTRASMETTITORI ...



.... Sono **molecole chimiche** di varia natura **che trasportano il segnale** attraverso lo spazio sinaptico

- Agiscono su recettori sulla membrana post-sinaptica inducendo un potenziale post-sinaptico: *depolarizzazione o iperpolarizzazione della membrana post-sinaptica*
- I recettori possono essere canali ionici, o associati ai canali ionici.
- *Molti neuroni utilizzano più di un tipo di neurotrasmettitore* (in genere un neurotrasmettitore vero e proprio e neuropeptidi)

1) *aminoacidi*

2) *amine*

*neurotrasmettitori classici*

*prodotti nel terminale assonico, mentre gli enzimi per la loro sintesi provengono dal corpo cellulare e sono trasportati per trasporto assonico lento (pochi mm al giorno); hanno un centro chiaro.*

3) *peptidi*

*sintetizzati nel RER che arrivano per trasporto assonico rapido al terminale*

4) *neurotrasmettitori non convenzionali (gassosi)*

*I neurotrasmettitori aminoacidi e aminici sono piccole molecole organiche, contenenti un atomo di azoto*

*I neurotrasmettitori peptidici, invece, sono grandi molecole rilasciate dai granuli secretori prodotti nel corpo cellulare del neurone*

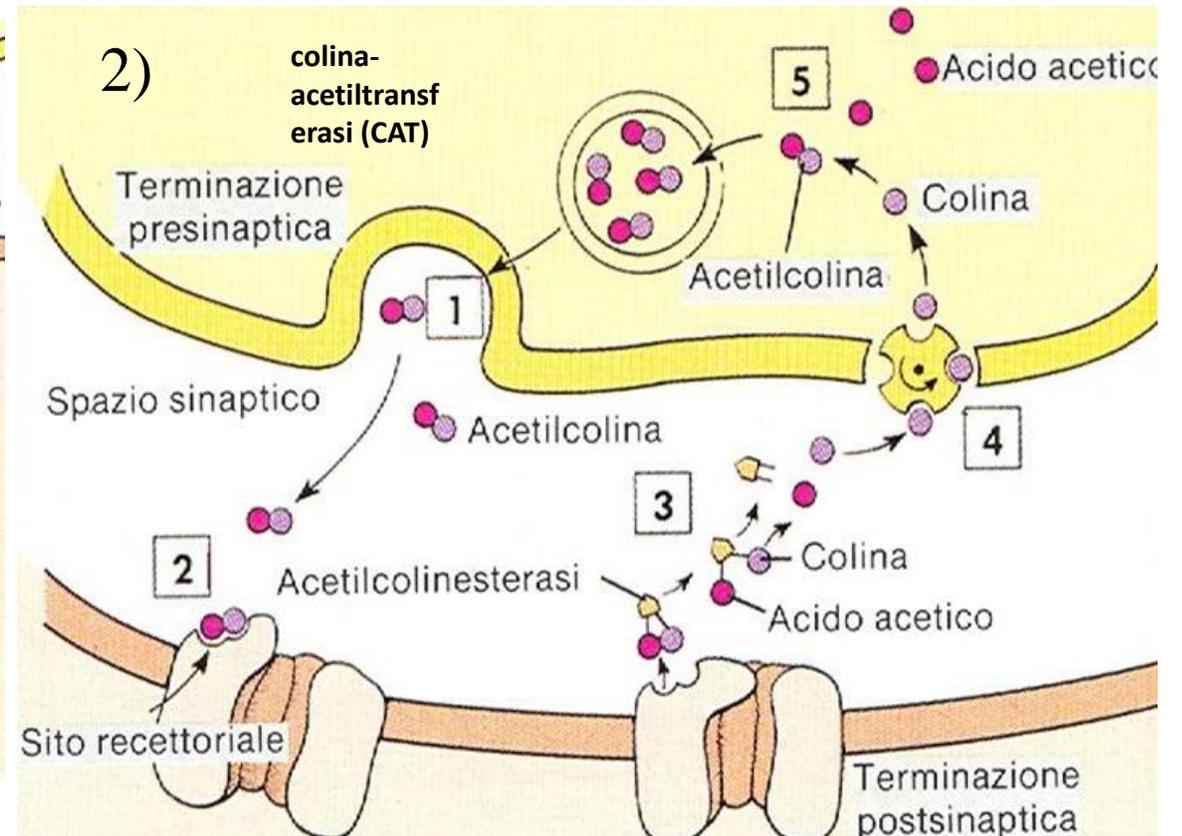
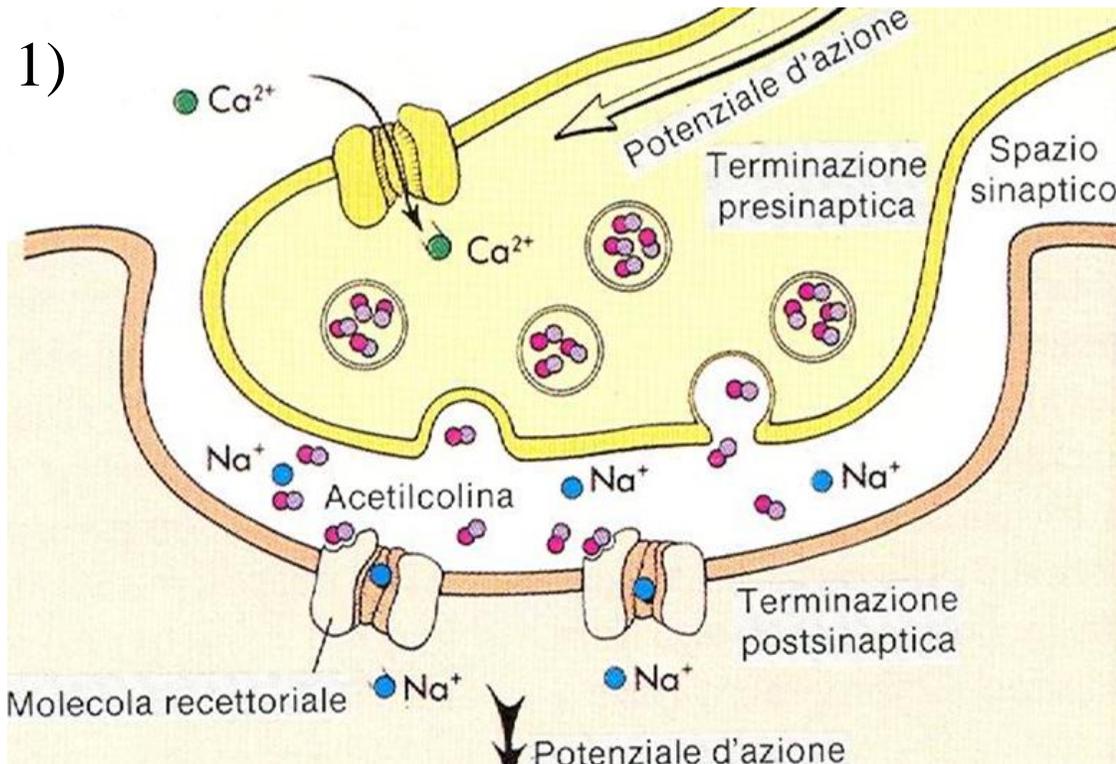
# Neurotrasmettitori e neuromodulatori

- **Acetilcolina** (ACh, es: sinapsi neuromuscolari, del SNC, pregangliari del SNA) in *sinapsi colinergiche*
- **Noradrenalina o norepinefrina** (es: terminazioni post-gangliari simpatiche) in *sinapsi adrenergiche*
- **Adrenalina**
- **Dopamina**
- **Serotonina**
- **Istamina**
- **GABA** (acido  $\gamma$ -amminobutirrico)
- **Acido glutammico, acido aspartico**
- **Glicina**
- **Peptidi** (sostanza P, endorfine, ormoni ipotalamici, ormoni ipofisari, peptidi gastrointestinali, etc)
- **Neurotrasmettitori gassosi** (nitrossido)

• **Neurotrasmettitori classici, a basso peso molecolare** (ACh, ammine biogene, amminoacidi etc) sono prodotti nel **terminale assonico**, mentre gli enzimi per la loro sintesi provengono dal corpo cellulare e sono trasportati per **trasporto assonico lento**.

• **Neuropeptidi** (formati da catene amminoacidiche di lunghezza variabile), vengono sintetizzati nel **reticolo endoplasmatico ruvido**, per poi essere impacchettati in vescicole a livello dell'apparato del Golgi; maturano in queste vescicole per poi essere trasportati nel terminale nervoso mediante **trasporto assonico rapido**

***Il neurotrasmettitore, una volta rilasciato nella fessura sinaptica, deve essere rimosso (ha quindi un'emivita molto breve) per assicurare precisione sia spaziale che temporale alla trasmissione dell'impulso***



***1) Degradazione enzimatica*** (acetilcolina e neuropeptidi)

***2) Riassunzione da parte del neurone presinaptico*** (ricaptazione: mediante trasportatori)

## ***Criteri per definire una sostanza come neurotrasmettitore***

- 1) la sostanza deve essere presente nel neurone presinaptico (non nella glia)**
- 2) la sostanza deve essere rilasciata in risposta ad una depolarizzazione presinaptica e il rilascio deve essere calcio-dipendente**
- 3) sulla cellula postsinaptica devono essere presenti recettori specifici per quel neurotrasmettitore**

Alcune molecole, come **NO** e **CO** pur non essendo rilasciate per esocitosi e pur non legandosi a specifici recettori sono considerati neurotrasmettitori poiché in grado di cambiare l'attività cellulare

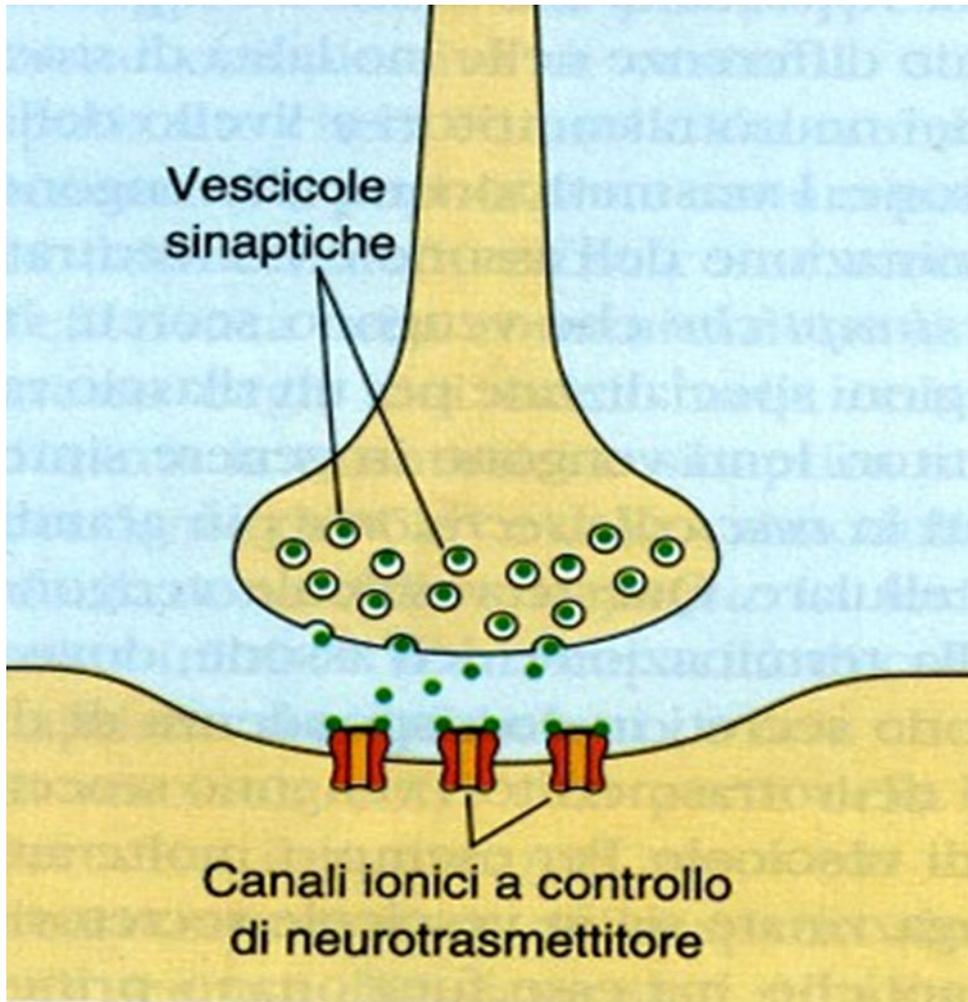
## **Alcuni neurotrasmettitori possono essere sia inibitori che eccitatori**

**Quando un terminale assonico utilizza due neurotrasmettitori, uno è una piccola molecola** (*vero* neurotrasmettitore) **e uno un neuropeptide** (endorfine, ossitocina, etc), **modulatore**

Vengono **rilasciati insieme** (*duplice codice* - noradrenalina e neuropeptide Y (NPY); acetilcolina e calcitonin gene-related peptide) **oppure con stimolazioni a frequenza diversa** (bassa frequenza, neurotrasmettitori non peptidici, alta frequenza esocitosi di neurotrasmettitori peptidici)

I ***neuropeptidi*** vengono rilasciati fuori dalla zona sinaptica, hanno azione lunga: modulano l'attività dei neuroni circostanti (chiusura o l'apertura prolungata di alcuni canali ionici)

*La modalità di agire dei neurotrasmettitori può essere rapida o lenta* (non tutti i recettori sinaptici sono canali controllati da ligando)



## *Trasmissione rapida*

Il neurotrasmettitore quando si lega al suo recettore determina l'apertura di canali a controllo di ligando (**recettore ionotropo**).

*Azione veloce e di breve durata* (millisecondi)

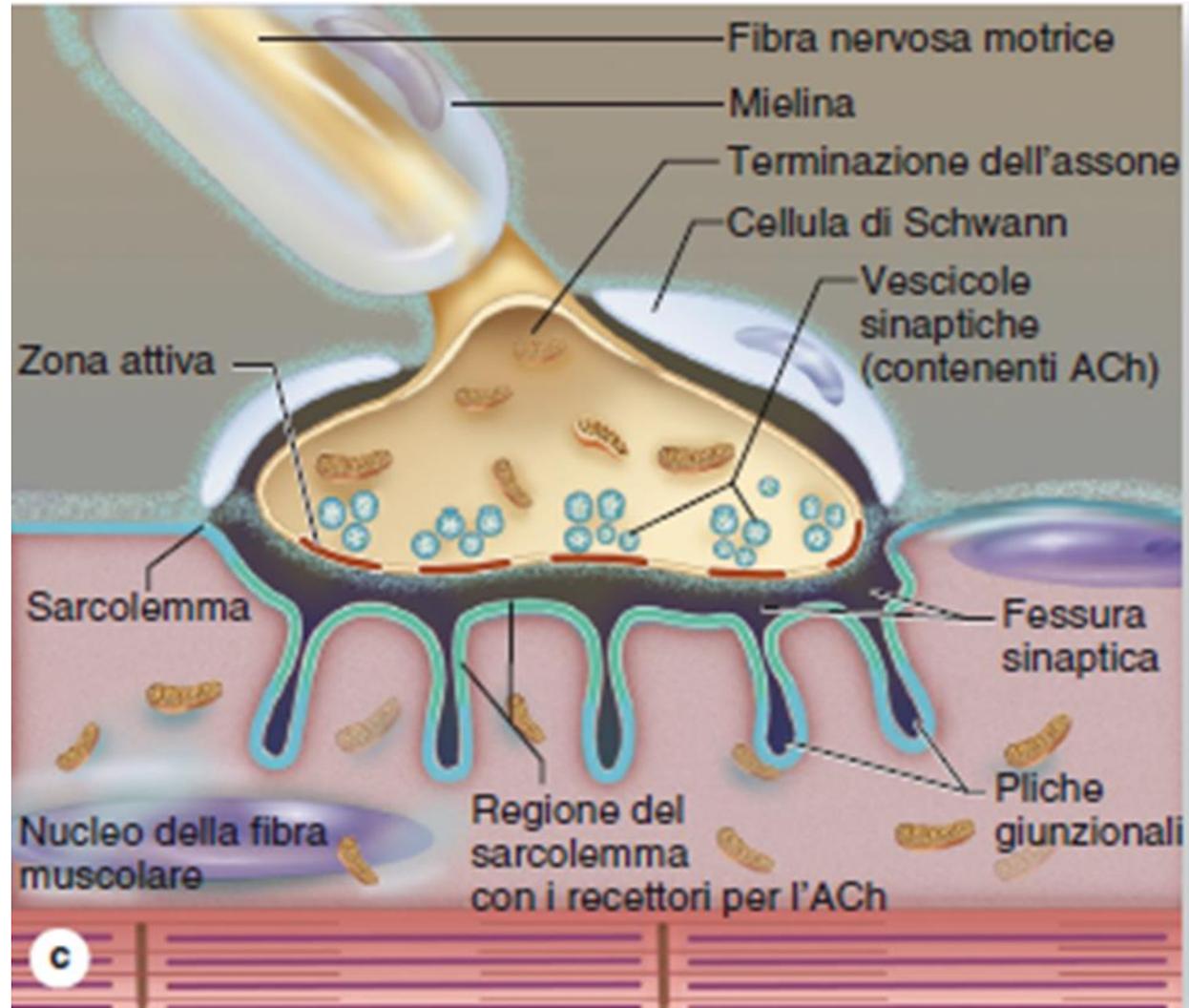
(es: **acetilcolina** che si lega al suo **recettore nicotinico** nella giunzione neuromuscolare: trasmissione rapida eccitante)

# **PLACCA MOTRICE O GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE:** *area di contatto tra fibra nervosa e fibra muscolare*

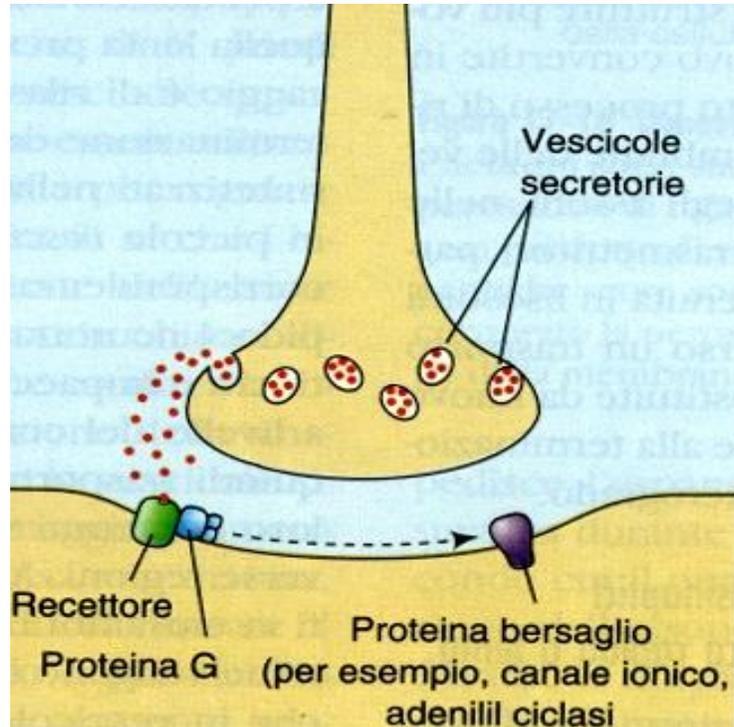
## **Accoppiamento tra depolarizzazione di membrana e contrazione muscolare**

Il terminale dell'assone, privo di guaina mielinica, è accolto in una depressione della fibra muscolare. La lamina basale della cellula di Schwann si fonde con quella della fibra muscolare

- Il terminale contiene **vescicole con acetilcolina**; dopo il legame acetilcolina-recettore si aprono i **canali per il sodio a controllo di ligando** e poi quelli a **controllo di potenziale**: depolarizzazione della membrana e conseguente contrazione muscolare

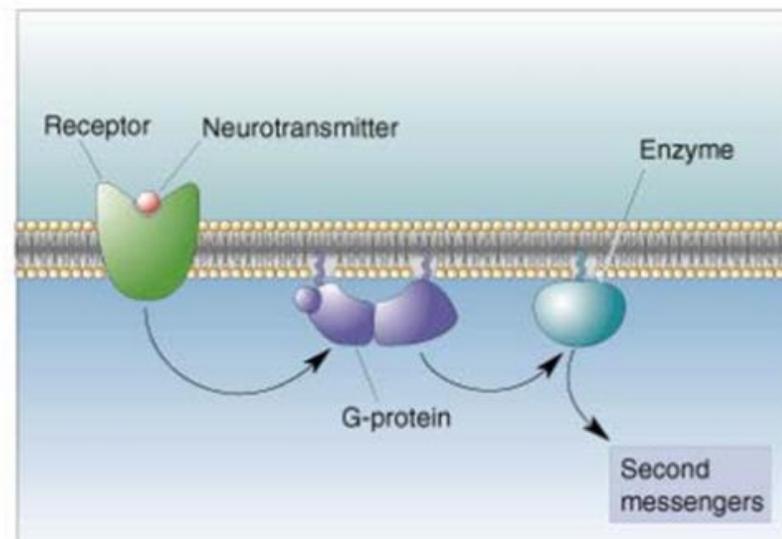
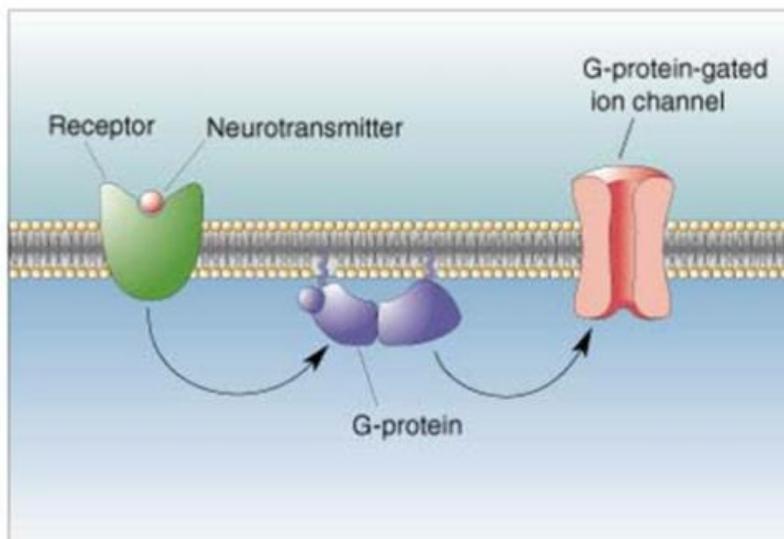


## Trasmissione lenta o neuromodulazione

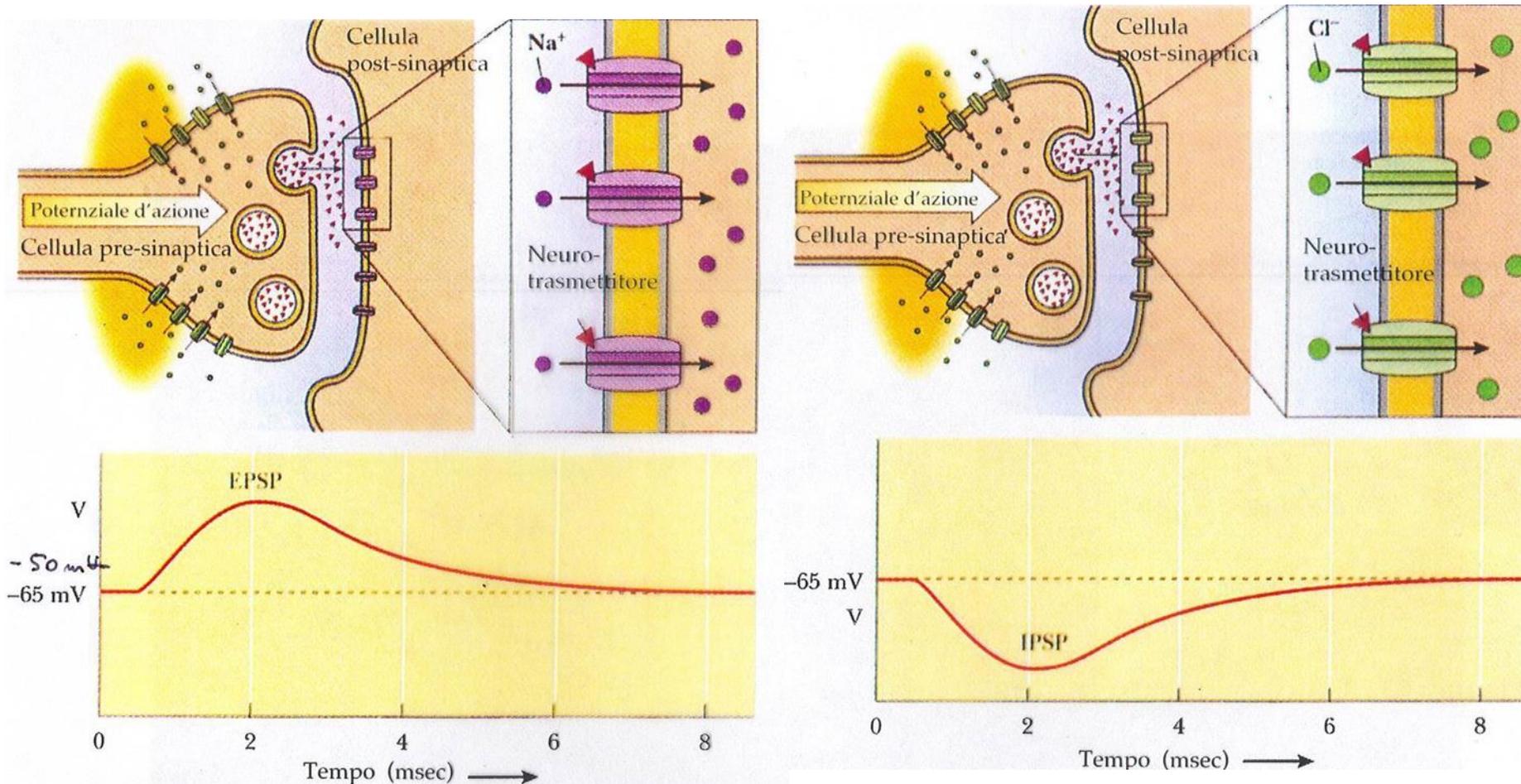


Il neurotrasmettitore utilizza **recettori accoppiati a proteine G o ad enzimi** (protein-chinasi, **recettore metabotropo**) che generano un cascata di segnali intracellulari e secondi messaggeri che modificano le proprietà elettriche della cellula (attivazione di proteina G, enzima, secondo messaggero, canale).

*Risposte più lente, protratte nel tempo* (secondi o minuti). Es: **Acetilcolina recettore muscarinico**, noradrenalina, dopamina, istamina, **neuropeptidi** (VIP somatostatina) e **gas** (ossido nitrico o monossido di



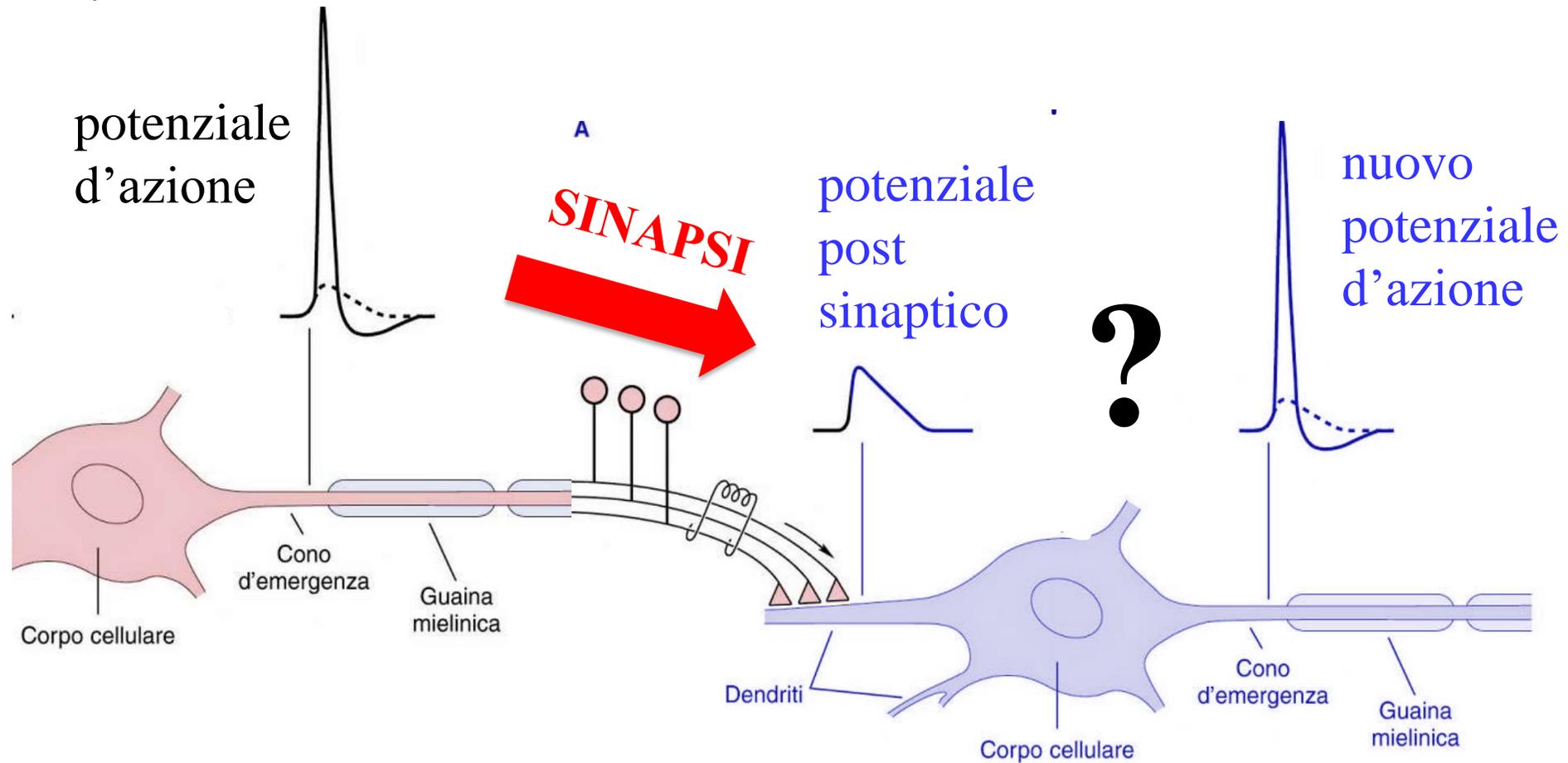
## Le sinapsi chimiche si classificano in eccitatorie o inibitorie



**Neurotrasmettitori principalmente eccitatori:** *Acetilcolina, glutammato, acido aspartico, serotonina. Depolarizzano la membrana verso il livello soglia*

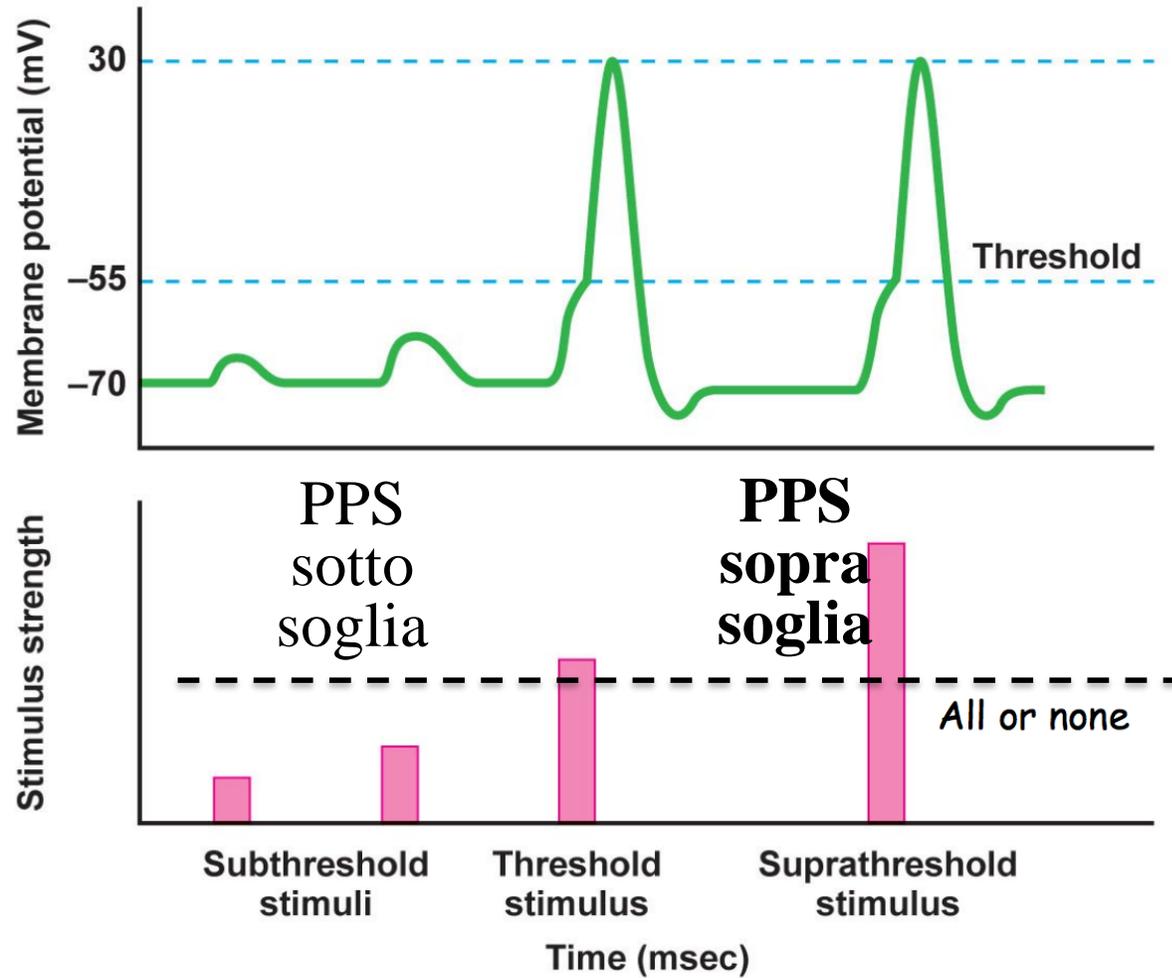
**Neurotrasmettitori principalmente inibitori:** *Glicina, GABA (acido γaminobutirrico). Sopprimono la scarica mantenendo depolarizzata la membrana*

## Come e dove un PPS viene trasformato in un PDA?



A livello dendritico, se si ha la depolarizzazione di membrana, si genera un **potenziale post-sinaptico (PSS)** che, solo se giunto al monticolo assonico (centro integrativo) con un certo valore soglia, porterà all'innescò del PdA.

# Il PDA viene indotto in maniera tutto / nulla SOLO SE IL PSS SUPERA LA SOGLIA DI INNESCO

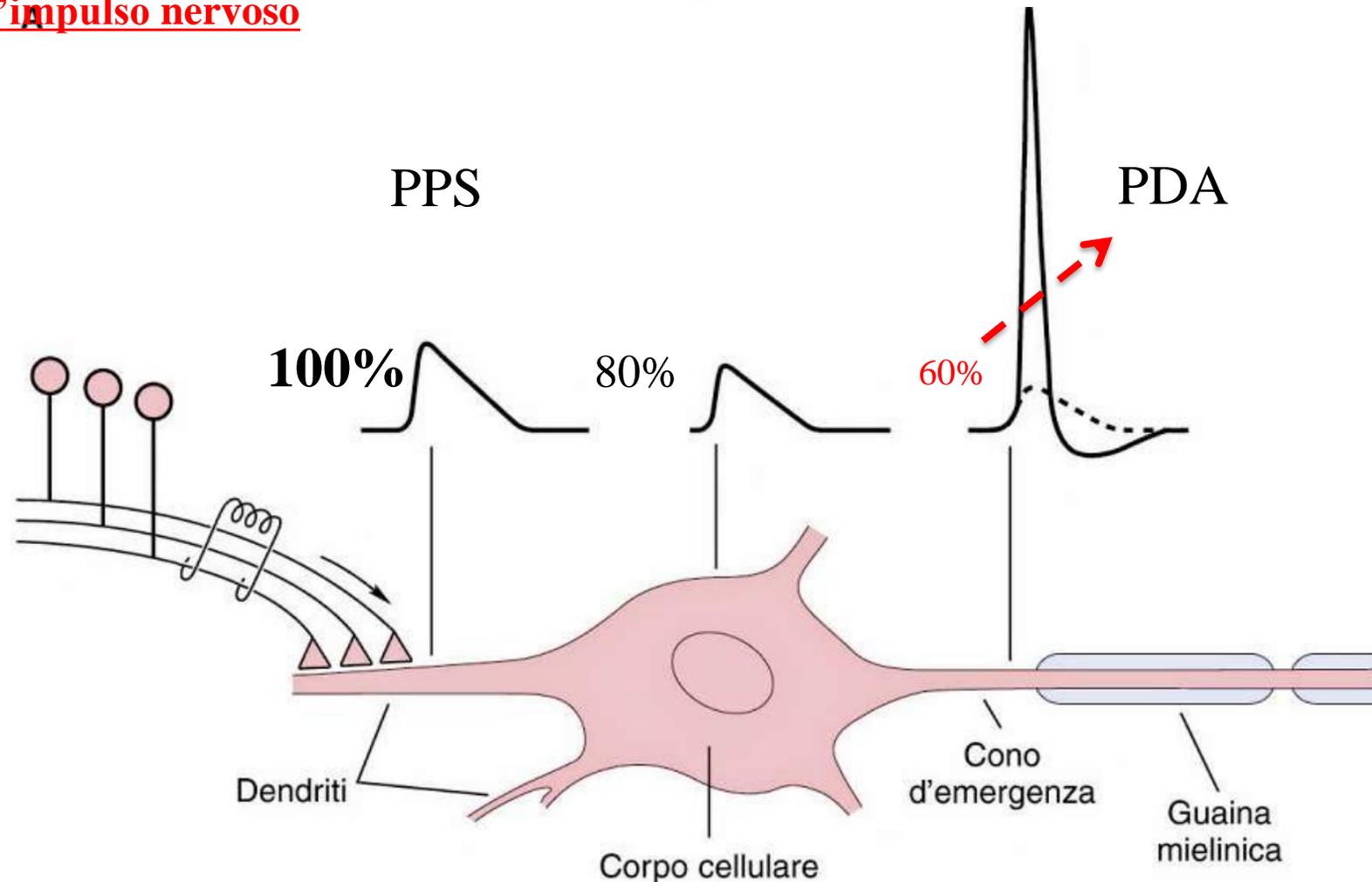


VALORE SOGLIA  
per l'innescò

I PSS sono graduati e non rispondono alla legge del tutto o nulla; si propagano con decremento della loro intensità e un singolo PSS non è in grado di innescare un PdA:

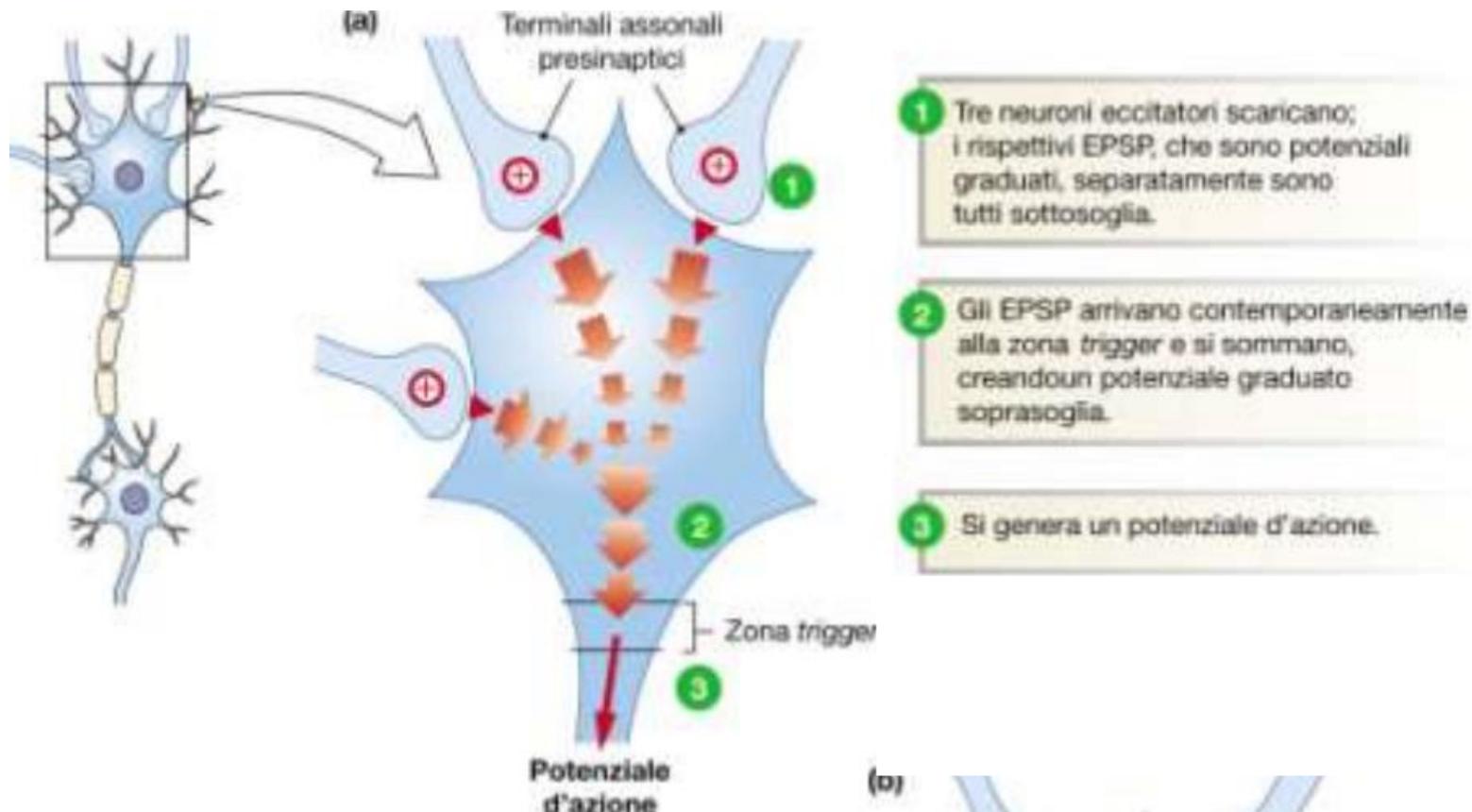
I PSS sono graduati e *non rispondono alla legge del tutto o nulla*; si **propagano con decremento della loro intensità** e un singolo PSS non è in grado di innescare un PdA: la **sommazione di molti PSS** eccitatori può far superare il valore soglia indispensabile a innescare il PdA a livello del **monticolo assonico**

L'effetto di molte sinapsi sullo stesso neurone provoca (o meno) l'insorgenza dell'impulso nervoso



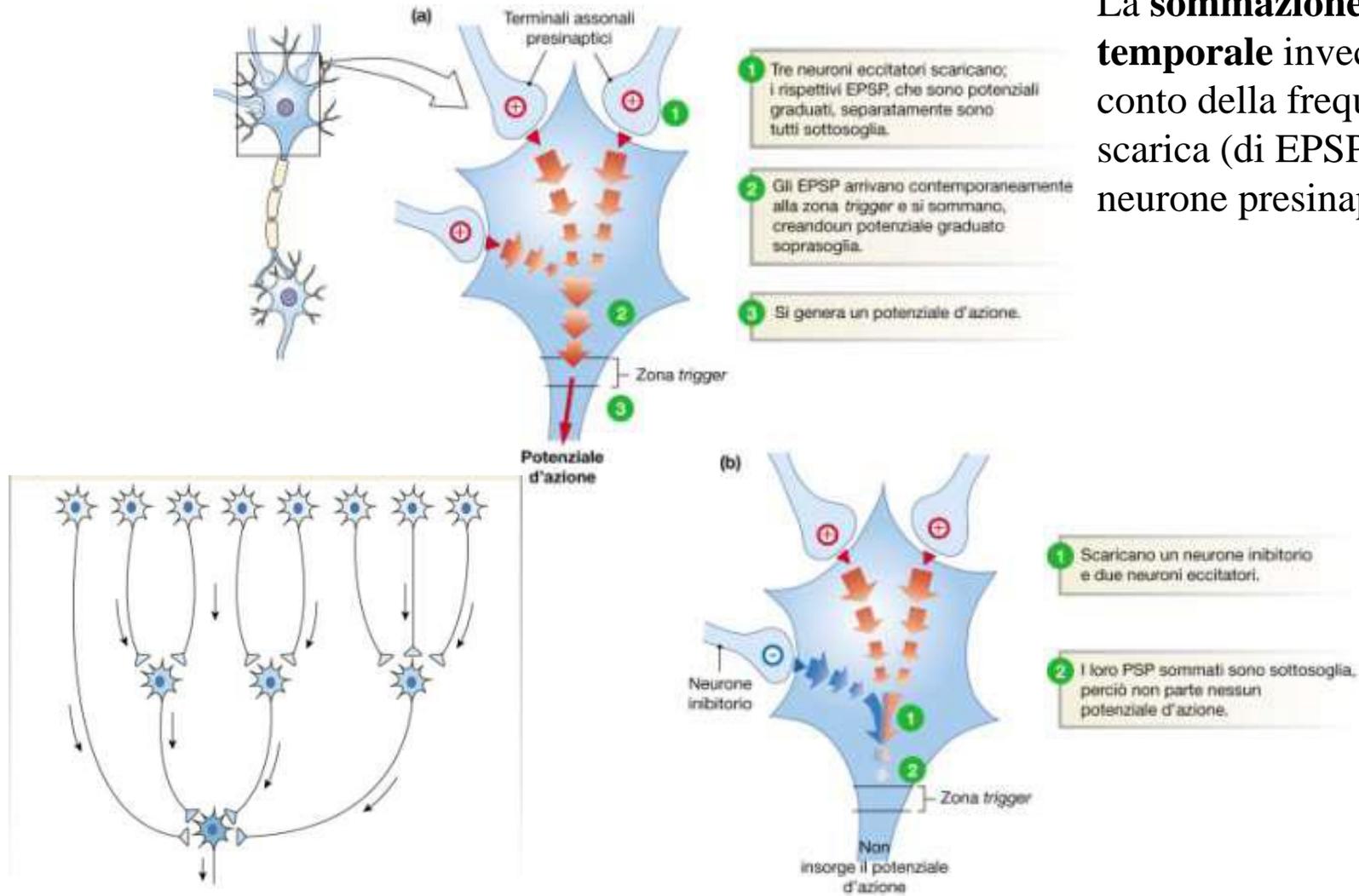
Spesso un singolo potenziale post-sinaptico **NON E' SUFFICIENTE** ad innescare il PDA

La **sommazione** dei potenziali post-sinaptici permette il superamento del valore soglia per l'innescò del PDA



# INTEGRAZIONE DEI SEGNALI

*Sommazione spaziale e sommazione temporale* di tutti i segnali ricevuti dal neurone (centinaia)

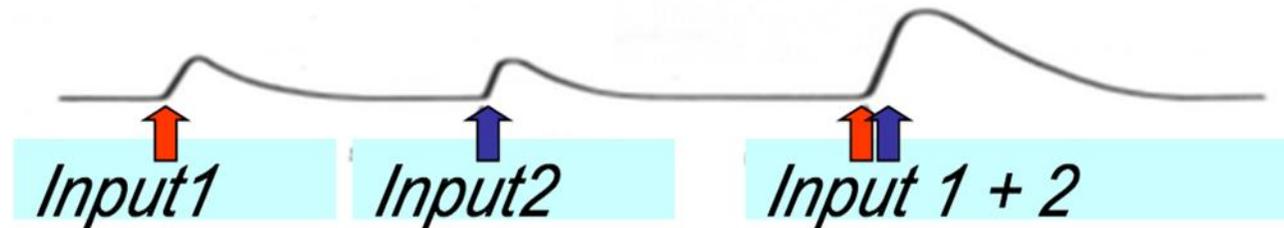


La **sommazione temporale** invece tiene conto della frequenza di scarica (di EPSP) del neurone presinaptico.

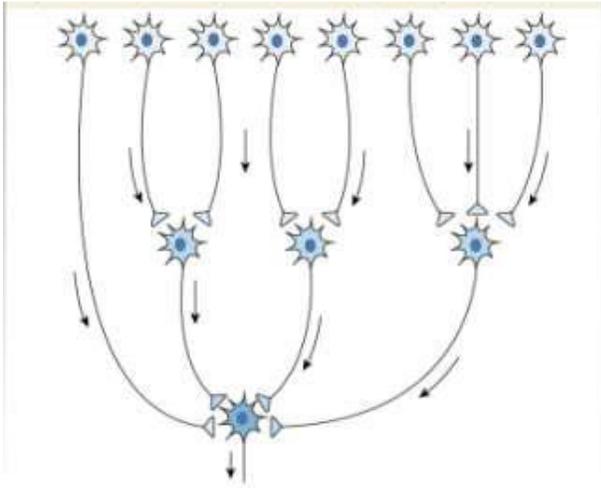
# *Sommazione dei potenziali postsinaptici*



*Sommazione spaziale*

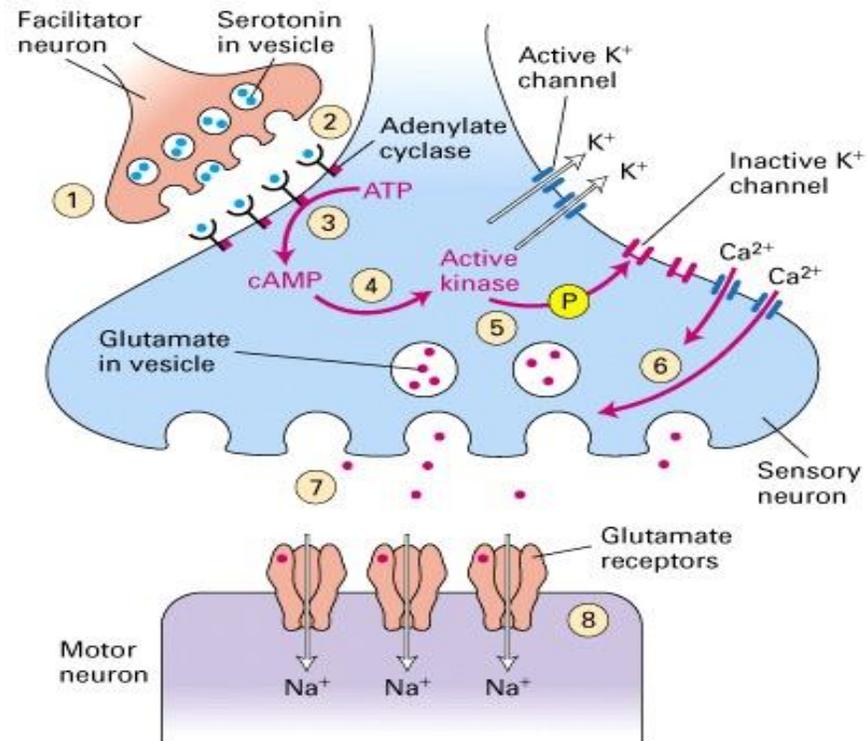
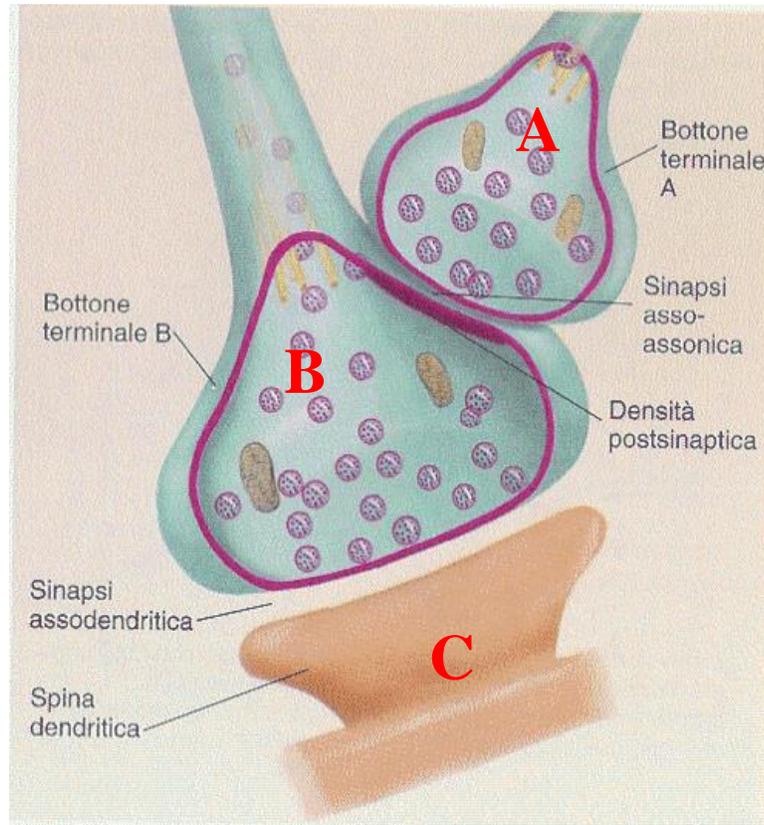


Solo quando entrambe le sinapsi si attivano la somma dei PPS è sufficiente ad evocare un PDA



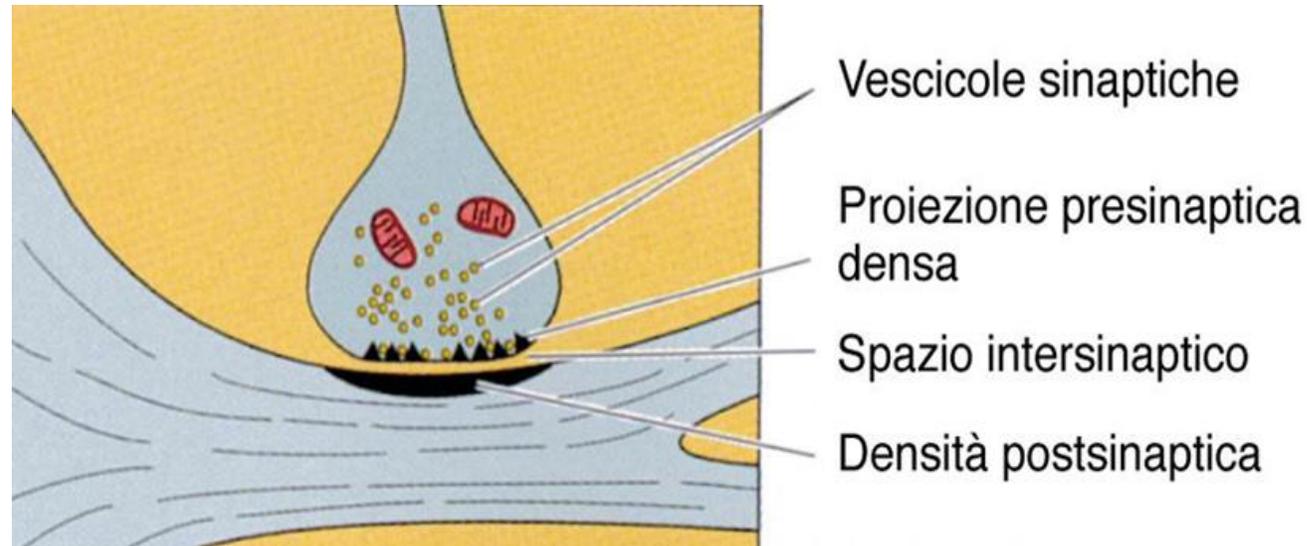
## Modulazione in una sinapsi asso-assonica

L'attività del **neurone pre-sinaptico A** può aumentare o diminuire la quantità di NT rilasciato dal **neurone pre-sinaptico B** e quindi **facilitare o inibire la trasmissione dell'impulso, regolando l'ingresso del calcio**



***In base al tipo di addensamento le sinapsi si dividono in:***

- ***Sinapsi asimmetriche o di tipo I (eccitatorie)*** quando è forte l'ispessimento post-sinaptico
- ***Sinapsi simmetriche o di tipo II (inibitorie)*** quando l'ispessimento post-sinaptico è scarso



## Attivazione dei motoneuroni

**I motoneuroni** possono essere **attivati volontariamente** da comandi provenienti **dalla corteccia motrice** oppure **involontariamente da riflessi**

- I comandi motori volontari provenienti dalla corteccia motrice sono condotti da assoni (di neuroni piramidali) che raggiungono direttamente i nuclei motori somatici del tronco encefalico (per l'innervazione dei muscoli della testa) e del midollo spinale (per l'innervazione dei muscoli del tronco e degli arti)
- I riflessi possono essere **semplici** (es. riflesso di stiramento, riflesso flessorio di allontanamento) oppure **più complessi** (es. riflessi implicati nel mantenimento dell'equilibrio, nei quali sono coinvolti l'organo vestibolare, il cervelletto e nuclei del tronco encefalico)

# I RIFLESSI

**Risposte motorie involontarie ed immediate** ad uno stimolo specifico di ghiandole e muscoli

*I riflessi possono essere:*

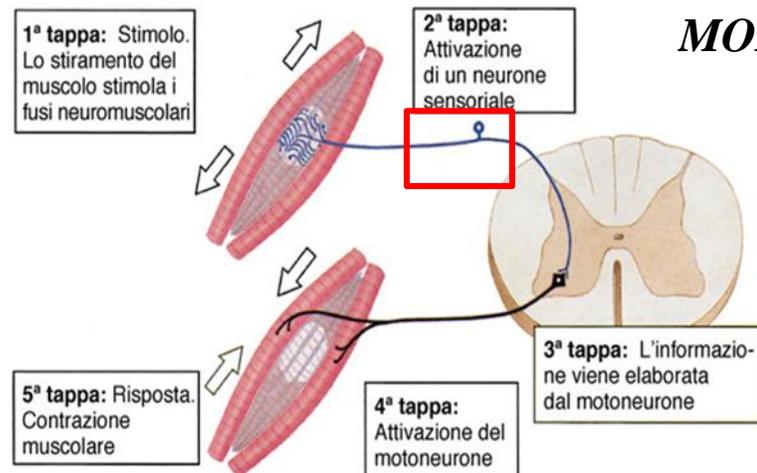
- **somatici** (muscoli scheletrici, controllati da SNS) o **viscerali** (ghiandole, cuore, muscolatura liscia, controllati da SNA)
- **spinali** (*elaborati nel midollo*) o **cranici** (*elaborati nell'encefalo*)
- **mono-** o **poli-sinaptici**

**Riflessi somatici:** controllano la contrazione della muscolatura scheletrica (riflessi superficiali e da stiramento) e impiegano una via nervosa semplice detta **arco riflesso**.

*Sono formati da:*

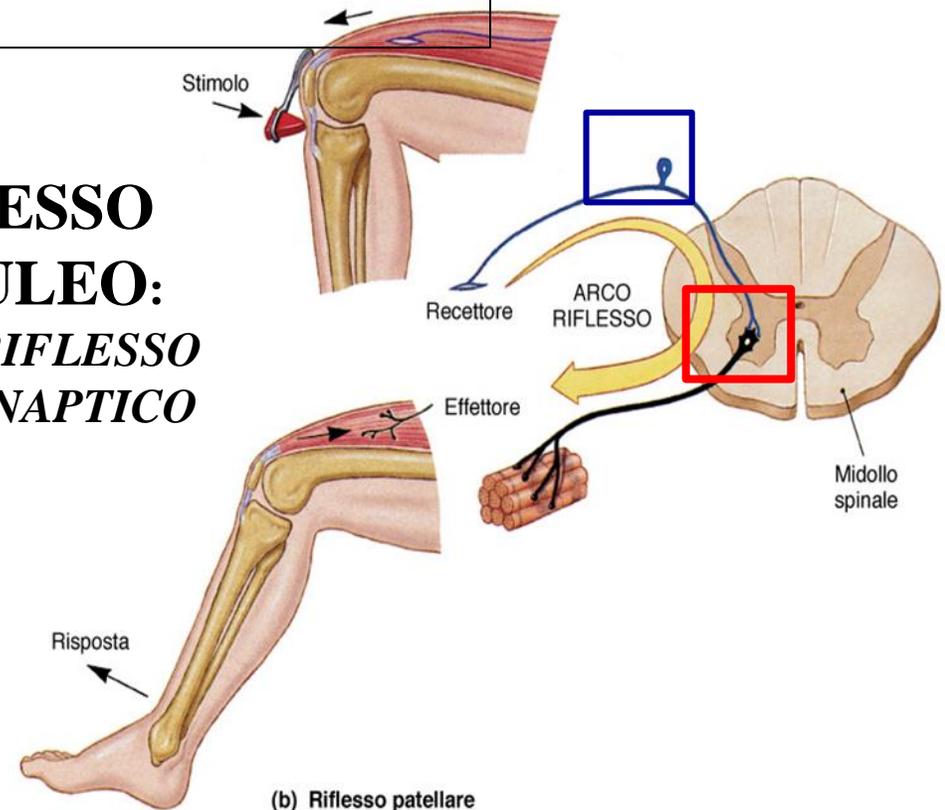
- Recettori somatici (cute, muscoli e tendini)
- Fibre nervose afferenti
- Talvolta interneurone (o centro di integrazione)
- Fibra nervosa efferente
- Muscolo scheletrico

## RIFLESSO ROTULEO: ARCO RIFLESSO MONOSINAPTICO

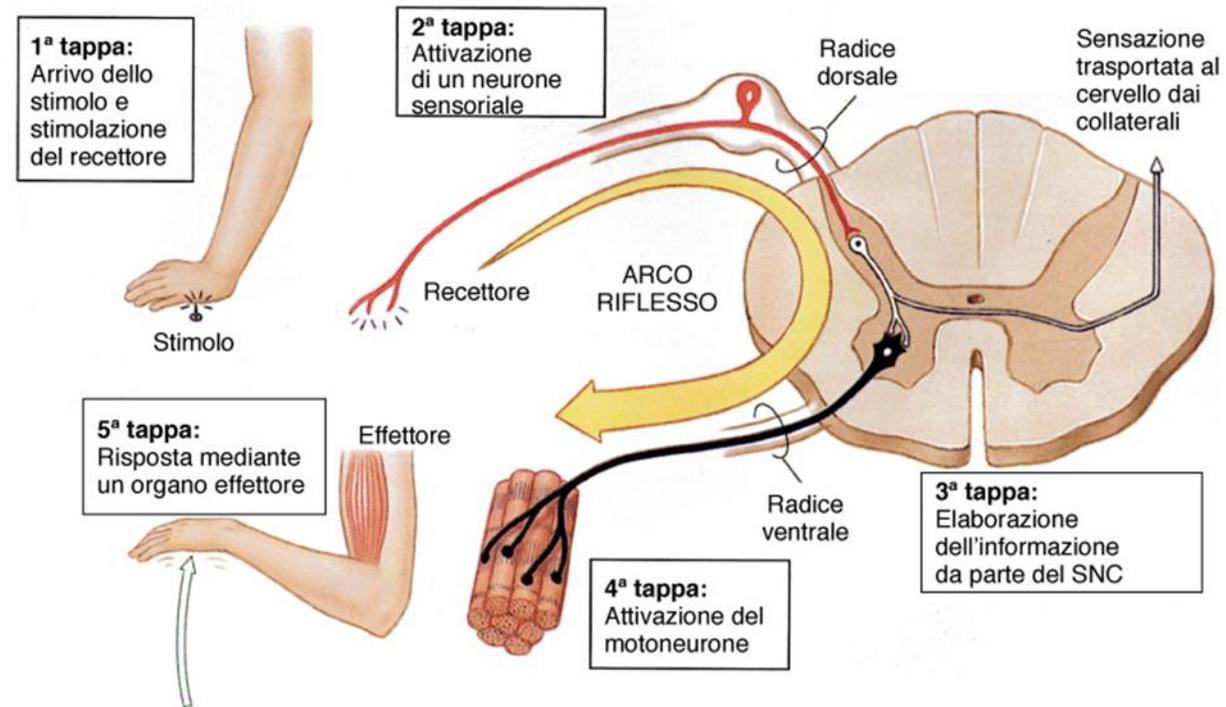


*Fuso muscolare:* insieme di fibre specializzate la cui lunghezza è monitorata dai neuroni sensitivi

(a) Riflesso di stiramento

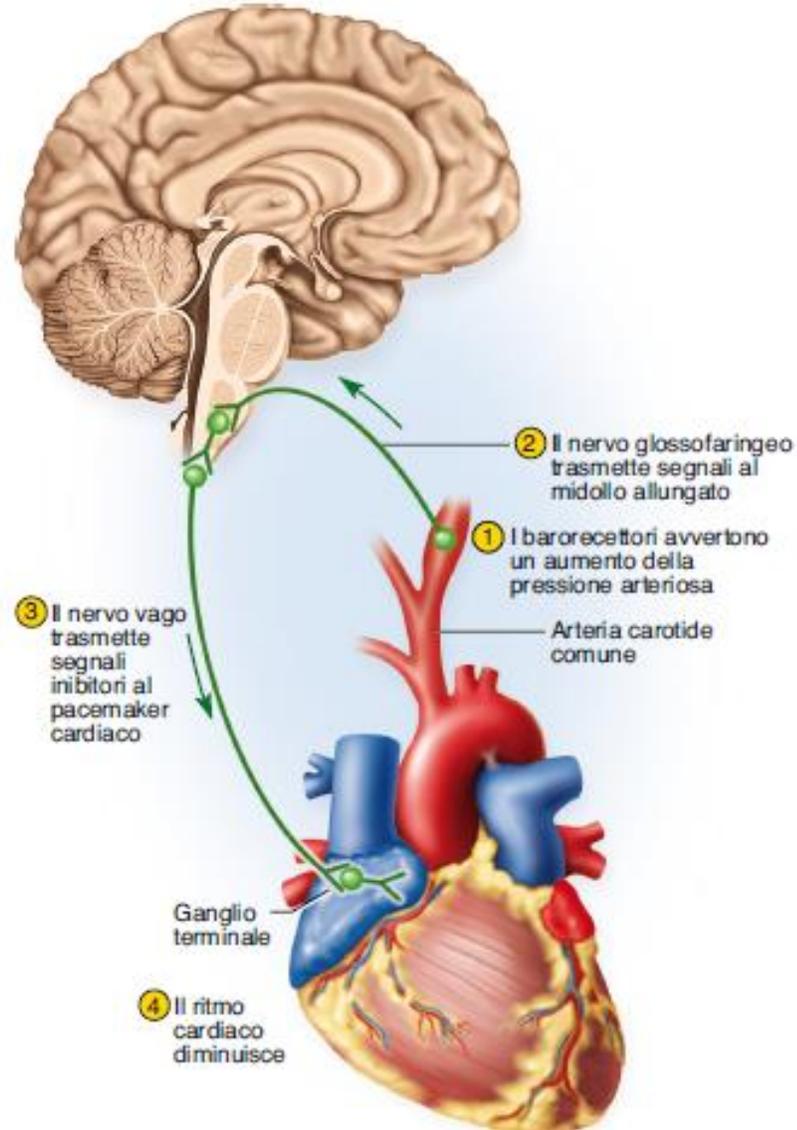


# ARCO RIFLESSO POLISINAPTICO



- Recettori somatici (cute, muscoli e tendini)
- Fibre nevose afferenti
- Talvolta interneurone (o centro di integrazione)
- Fibra nervosa efferente
- Muscolo scheletrico

***Arco riflesso viscerale per la regolazione della pressione arteriosa***  
(elaborato nell'encefalo): *risposta a stimolazione inconscia*



*L'efferenza parasimpatica vagale riduce il ritmo cardiaco e la pressione arteriosa (circuito feedback negativo omeostatico)*

**Recettore:** struttura deputata alla recezione di uno stimolo (terminazioni nervose o organi di senso)

*Sulla base dell'origine dello stimolo possono essere classificati come:*

*Esterocettori:* informazioni dall'ambiente esterno

*Propiocettori:* informazione su posizione e movimento di muscoli scheletrici e articolazioni

*Interocettori:* informazioni dall'ambiente interno (app.ti respiratorio, circolatorio, urinario etc)

*Sulla base della modalità dello stimolo:*

*Termorecettori*

*Fotorecettori*

*Chemorecettori*

*Nocirecettori* (dolorifici)

*Meccanorecettori*