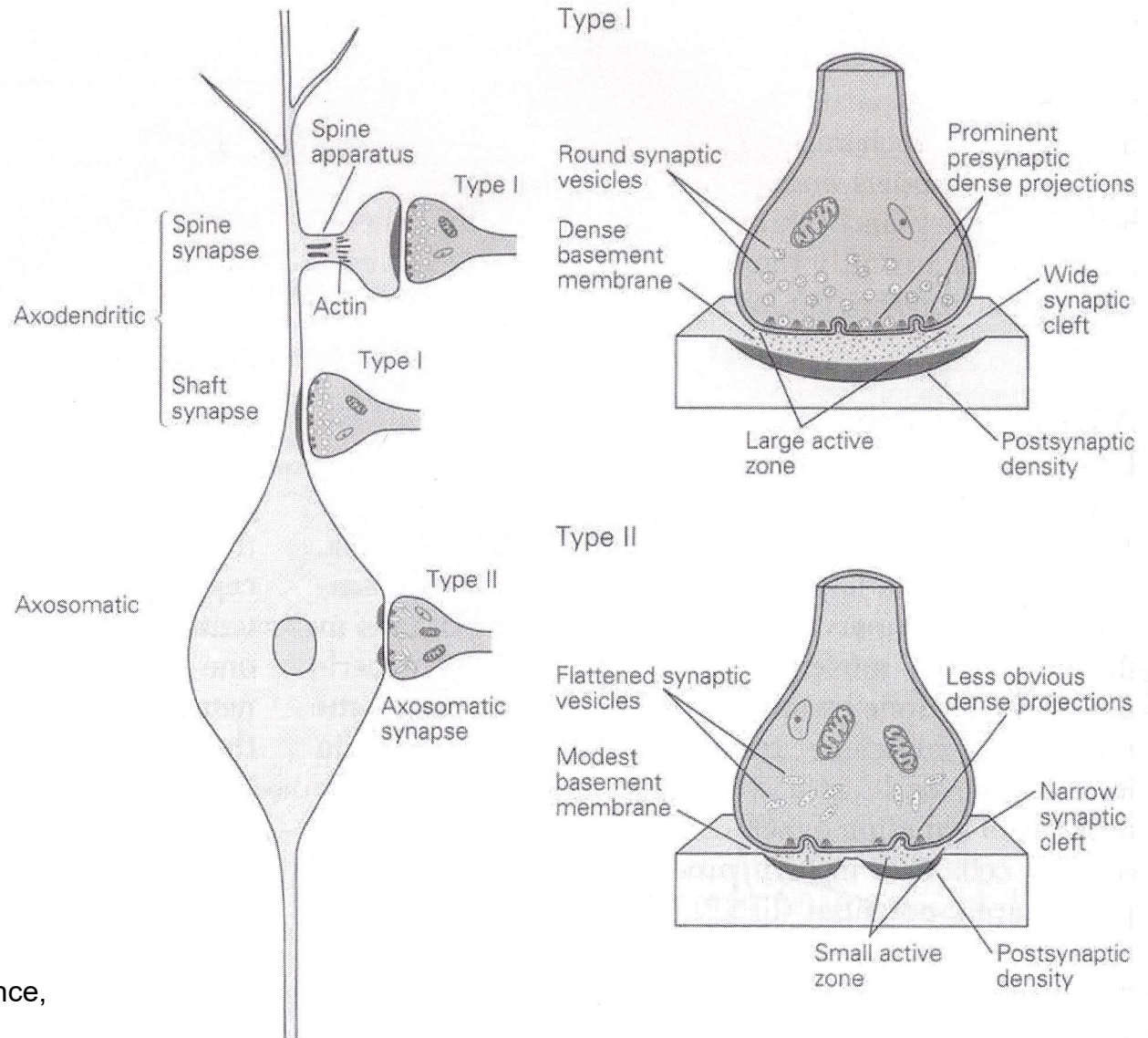


Caratteristiche delle sinapsi centrali

Figure 12-3 The two most common morphologic types of synapses in the central nervous system are Gray type I and type II. Type I is usually excitatory, exemplified by glutamatergic synapses; type II is usually inhibitory, exemplified by GABA-ergic synapses. Differences include the shape of vesicles, prominence of presynaptic densities, total area of the active zone, width of the synaptic cleft, and presence of a dense basement membrane. Type I synapses typically contact specialized projections on the dendrites, called spines, and less commonly contact the shafts of dendrites. Type II synapses often contact the cell body.



Da: Kandel et al., Principles of Neural Science, IV ed., McGraw-Hill

SINAPSI NEL SNC

ECCITATORIE : TIPO I DI GRAY, ASIMMETRICHE (L.H.E.)

INIBITORIE : II, SIMMETRICHE

AREA DI CONTATTO : 0.5 - 1 μm

DENSITÀ SINAPTICA: $3 \times 10^8 / \text{mm}^3$ (gatto)
 $7 \times 10^8 / \text{mm}^3$ (topo)

Il neurone medio nella neocorteccia murina riceve 10000 sinapsi lungo i suoi 4 mm di dendriti.

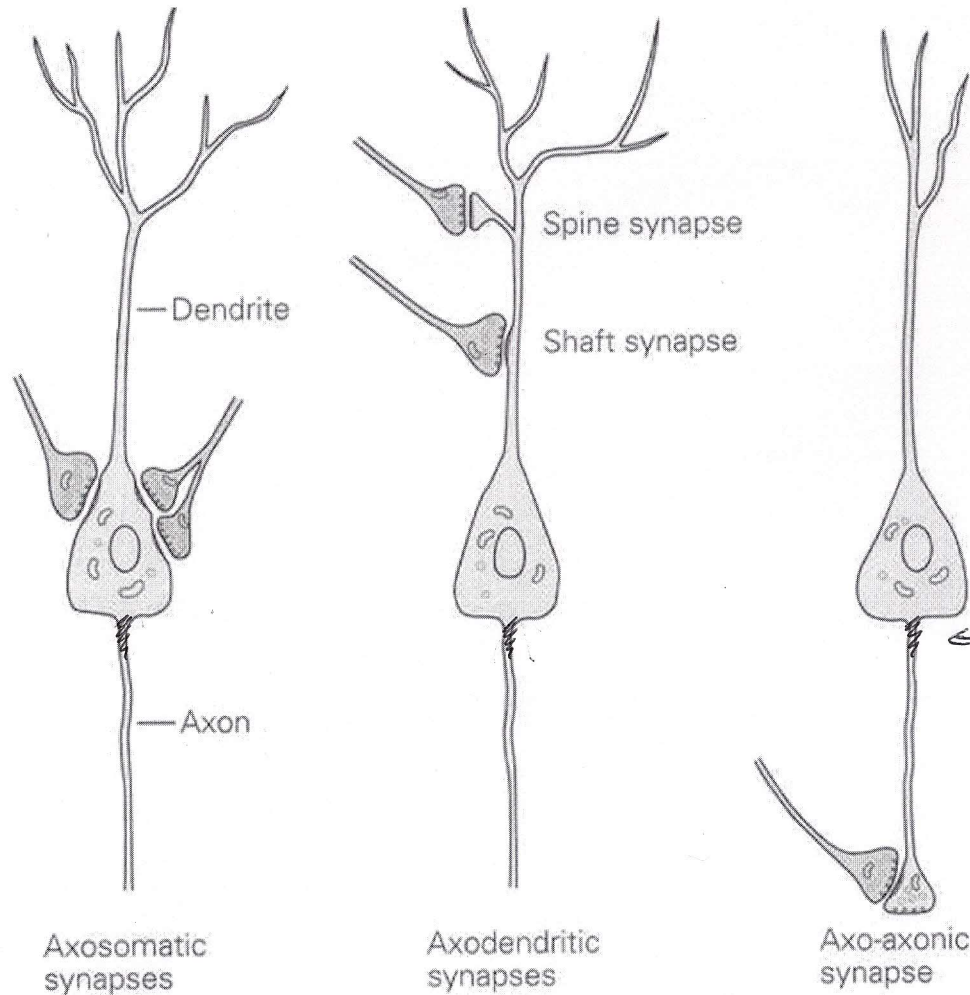
1) GIUNZIONE Neuromuscolare (di rana) : 100 - 1000 siti di rilascio

La TP di rilascio di vescicola è bassa, ed aumenta in seguito ad un pot. d'azione.

2) SINAPSI CENTRALI : ciascun bottone sinaptico contiene solo 1 o pochissimi siti di rilascio.

La TP di rilascio da sinapsi individuali è molto variabile ed è in genere fra 0.1 e 0.9. P.es. 0.3 nell'ippocampo di mammifero, nella corteccia sensoriale e nella corteccia motoria.

Anche l'AMPIEZZA dell'EPSC è molto VARIABILE



INTEGRAZIONE SINAPTICA :

GLI INPUT ECCITATORI E INIBITORI
VENGONO SOMMATI

MONTELO ARSONICO
ZONA A BASSA SOGLIA PER
L'INNESCO DEL POT. D'AZIONE

Figure 12-14 Synaptic contact can occur on the cell body, the dendrites, or the axon of the postsynaptic cell. The names of various kinds of synapses—axosomatic, axodendritic, and axo-axonic—identify the contacting regions of both the presynaptic and postsynaptic neurons (the presynaptic element is identified first). Note that axodendritic synapses can occur on either the main shaft of a dendrite branch or on a specialized input zone, the spine.

SINAPSI ECCITATORIA



ATTIVAZIONE DI CANALI IONICI CON

$V_{REV} > \text{SOGLIA PER IL POT. D'AZIONE}$
(cioè V_{REV} meno negativo di V_{SOGLIA})

POTENZIALE POSTSINAPTICO ECCITATORIO

EPSP

(analogo del pot. di placca)

ma ampiezza molto più piccola → mV

CORRENTE POSTSINAPTICA ECCITATORIA

EPSC

Scheda 6.4. Calcolo del potenziale d'inversione

Il valore del potenziale d'inversione dipende tanto dalle conduttanze relative per gli ioni permeanti quanto dai potenziali di equilibrio di questi. Se si assume che soltanto il Na^+ e il K^+ siano permeanti, la relazione fra tale potenziale e le conduttanze può essere stabilita mediante l'equazione 5.3. I valori g_K e g_{Na} rappresentano le rispettive conduttanze per i due ioni permeanti.

$$I_K = g_K (V_m - E_K) \quad (1)$$

$$I_{\text{Na}} = g_{\text{Na}} (V_m - E_{\text{Na}}) \quad (2)$$

Al potenziale d'inversione, I_K e I_{Na} devono essere uguali e opposte indipendentemente dalle relative conduttanze. Così, quando E_m si trova al potenziale d'inversione, E_{inv} ,

$$-I_K = I_{\text{Na}} \quad (3)$$

Pertanto, dalle equazioni 1 e 2,

$$g_K(V_m - E_K) = g_{\text{Na}}(V_m - E_{\text{Na}}) \quad (4)$$

È evidente che se g_K è maggiore di g_{Na} , allora E_m deve trovarsi più vicino a E_K che a E_{Na} , e viceversa.

Risolvendo per $V_m (=E_{\text{inv}})$ si ottiene

$$V_m = \left(\frac{g_K}{g_{\text{Na}} + g_K} \right) E_K + \left(\frac{g_{\text{Na}}}{g_K + g_{\text{Na}}} \right) E_{\text{Na}} \quad (5)$$

Da ciò è evidente che E_{inv} non sarà semplicemente la somma algebrica di E_{Na} e E_K , ma verrà a trovarsi in un punto intermedio fra i due, che dipenderà dal rapporto g_{Na}/g_K . Così, se g_{Na} e g_K diventano uguali fra loro (come per es. durante l'attivazione da Ach dei canali di placca nel muscolo di rana) il potenziale di membrana si sposterà verso il potenziale di inversione, che in questo caso si trova esattamente a metà strada fra E_{Na} e E_K :

$$E_{\text{inv}} = 1/2 E_K + 1/2 E_{\text{Na}} = 1/2 (E_K + E_{\text{Na}})$$

Nel muscolo di rana E_K è circa -90 mV e E_{Na} circa $+60$; pertanto durante l'attivazione della sinapsi, $E_{\text{inv}} = 1/2(-90 + 60) = -15$ mV.

Riassumendo, i potenziali d'inversione delle diverse correnti di membrana differiscono a seconda delle specie di ioni che partecipano alle correnti stesse, dei potenziali d'equilibrio di tali ioni e delle conduttanze relative per ciascuna specie ionica.

SINAPSI INIBITORIA



ATTIVAZIONE di CANALI IONICI CON

$$V_{REV} < V_{SOGLIA}$$

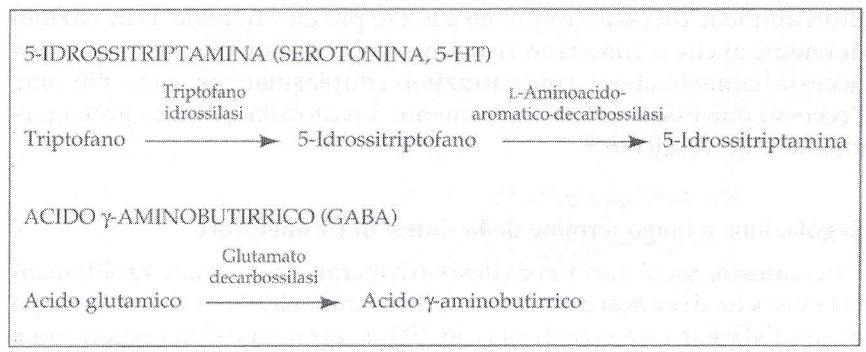
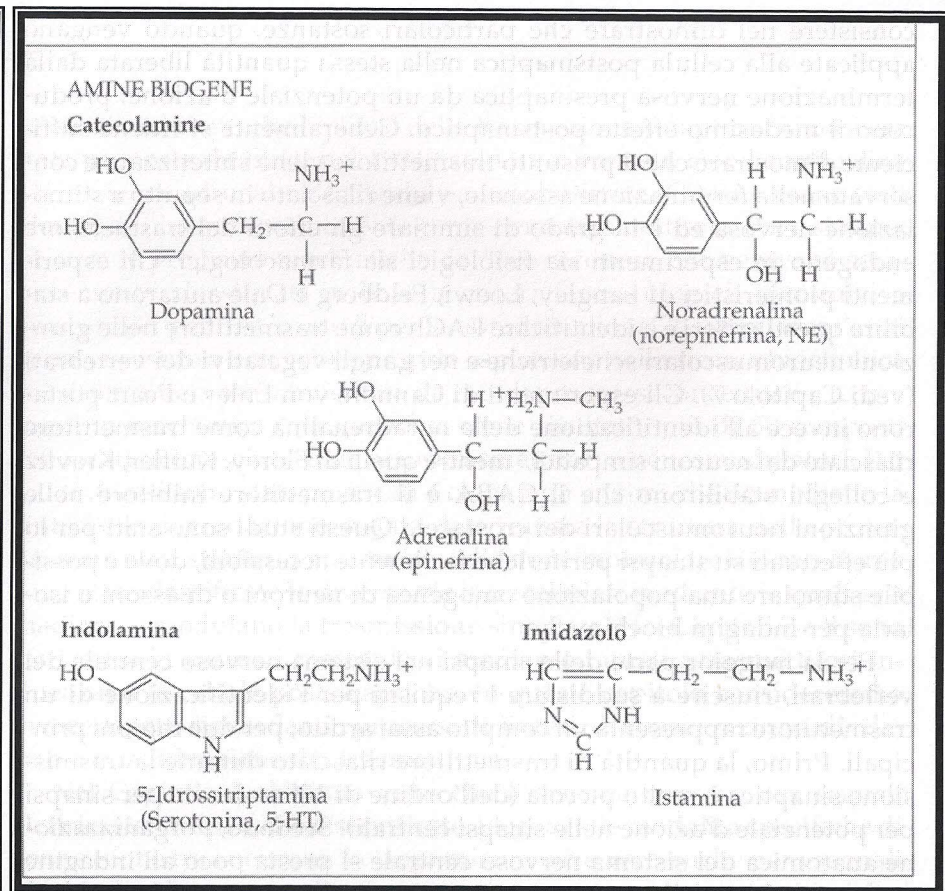
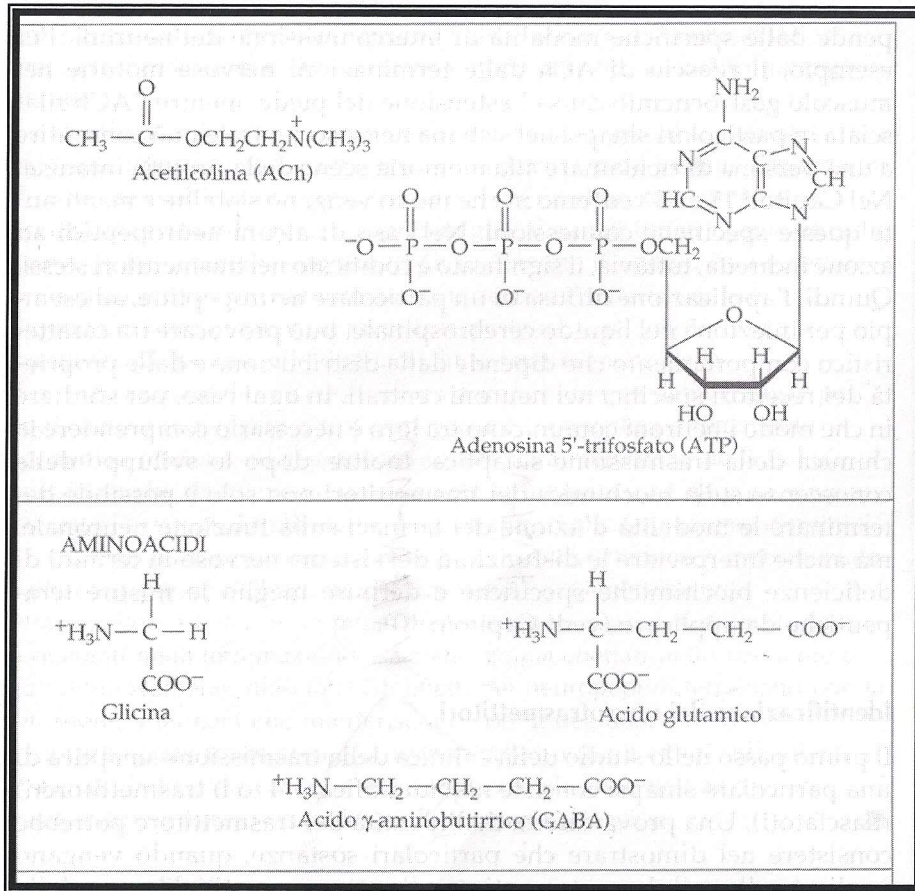
(cioè più negativo della soglia per l'innescò del POT. D'AZIONE)

POTENZIALE POSTSINAPTICO INIBITORIO

IPSP

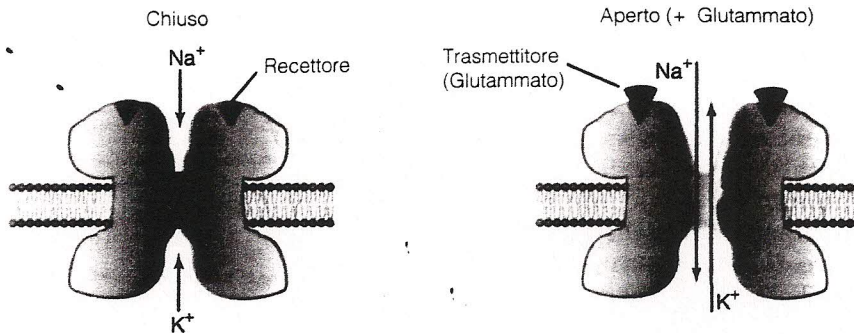
CORRENTE POSTSINAPTICA INIBITORIA

IPSC



A

Non-NMDA

(attivati da AMPA / QUISQUALICO
oppure CAINATO)

B

NMDA

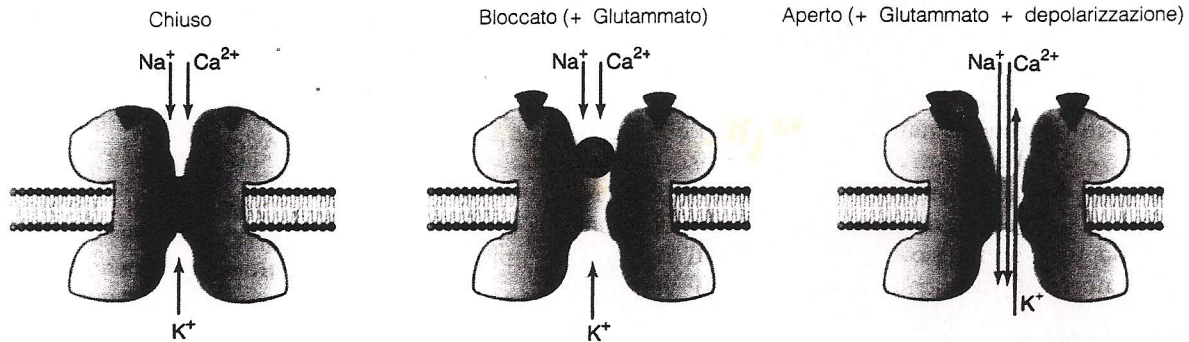


FIGURA 12.7 Caratteristiche dei recettori per il glutammato non-NMDA e NMDA. (A) Recettori non-NMDA: (a sinistra) in assenza dell'agonista il canale è chiuso; (a destra) il legame del glutammato provoca l'apertura del canale ed un aumento di permeabilità al Na^+ e al K^+ . (B) Recettori NMDA: (a sinistra) in assenza dell'agonista il canale è chiuso; (al centro) la presenza dell'agonista provoca un cambiamento conformazionale e l'apertura del canale, ma non si verifica un flusso ionico in quanto il poro del canale è bloccato dal Mg^{2+} ; (a destra) in presenza di una depolarizzazione, il blocco dovuto al Mg^{2+} è rimosso e l'apertura del canale, indotta dall'agonista, provoca modificazioni del flusso ionico (compreso il flusso all'interno della cellula di Ca^{2+}).

AMPA: α -AMINO-3-INDOSSO-5-METIL-4-ISOSSETZOL PROPIONATO

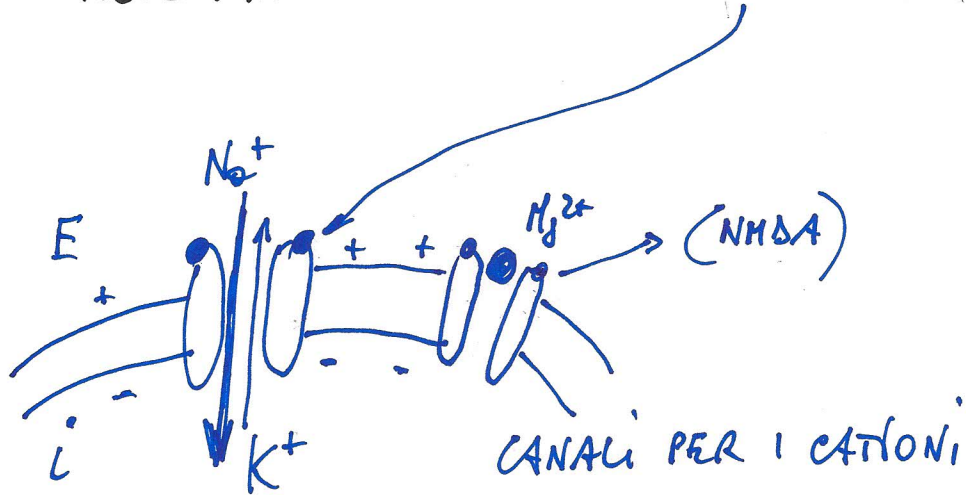
NMDA: N-METIL-D-ASPARTATO

Da: Zigmond et al. Neuroscienze, EdiSES 2002.

PRINCIPALI SINAPSI ECCITATORIE NEL SNC



RECCETTORI IONOTROPICI PER IL GLUTAMMATO



(AMPA)
↓
AMPA

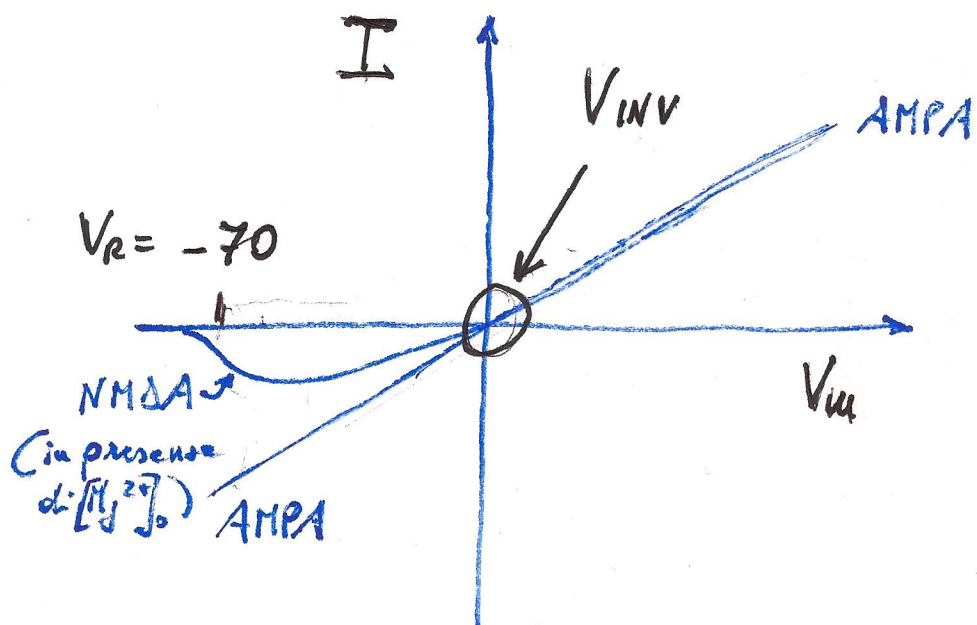
GLU
↓
 $V_R \approx -65 \text{ mV}$ → SOPRATTUTTO
INGRESSO
di Na^+

NMDA : ↑ P_{Ca} rispetto agli AMPA
INIBITI DA $[\text{Mg}]_{\text{extrac}}$

↓
EPSP (depolarizzazione)
↓

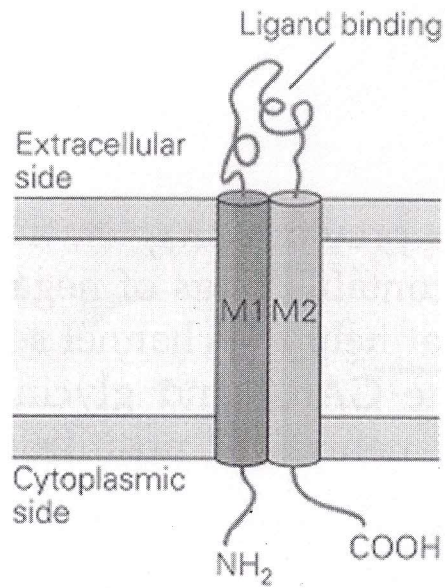
AVVICINA LA
CELLULA ALLA
SOGLIA per il P.A.

I/V AMPA R_s
NMDA R_s

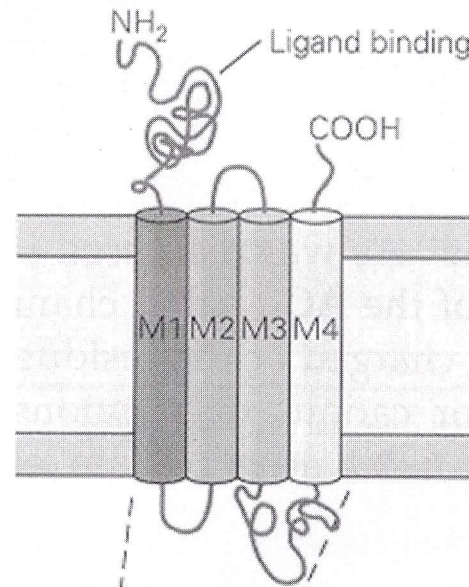


RETTIFICAZIONE USCENTE PER L'NMDA

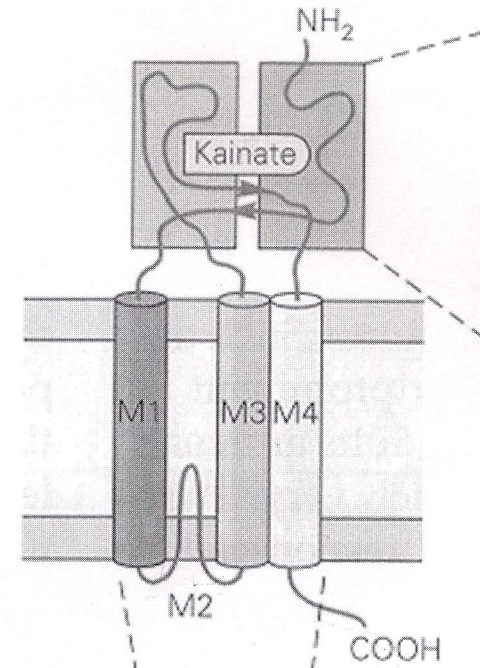
A ATP receptors



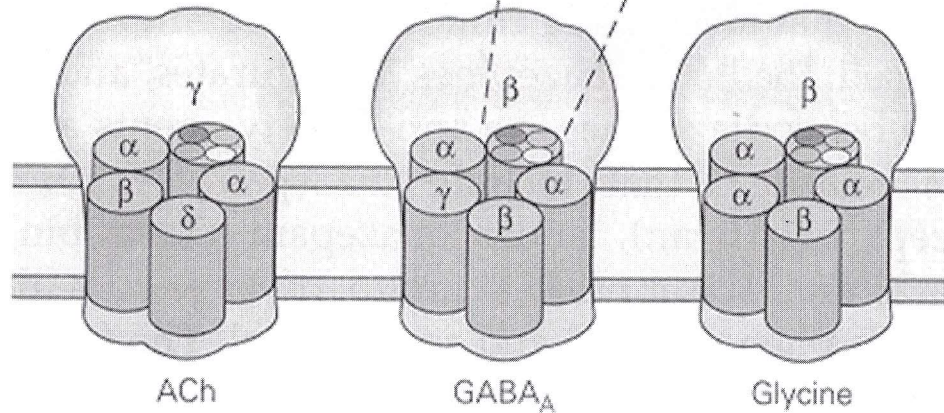
B₁ ACh, GABA, and glycine receptors



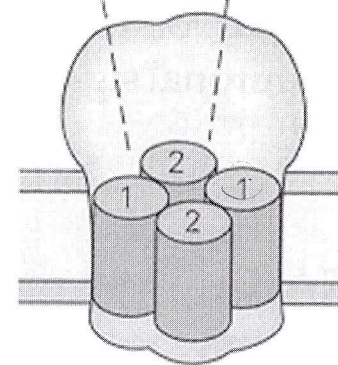
C₁ Glutamate receptors



B₂



C₂



SINAPSI INIBITORIE

NTs : GABA (prevalente nel cervello)
GLY (" " midollo sp.)

EFFETTO INIBITORIO NEL SNC MATURO

INIBIZIONE RAPIDA :

RECETTORI GABA_A

permeabili agli anioni

$[Cl^-]_o \approx 120 \text{ mM}$ nel CSF umano

$[Cl^-]_i \approx 6-7 \text{ mM}$ nel citoplasma di un neurone

$$E_{Cl} \approx -80 \text{ mV}$$

ma $E_{GABA} \neq -80 \text{ mV}$

RECELTTORE GABA_A

$$I_{GABA_A} = G_{GABA_A} (V_m - E_{GABA_A})$$

$$E_{mV(GABA)} = E_{GABA_A} \approx -65 / -70 \text{ mV}$$

$$\begin{array}{ccc} \text{Neurone} & -65 \text{ mV} & \xrightarrow{\text{GABA}} & -70 \\ \parallel & -75 \text{ mV} & \longrightarrow & -70 \end{array}$$

- SILENTE (o SHUNTING) INHIBITION

Scorso (o nullo) effetto a V_R , ma se si attiva una corrente depolarizzante

(tipicamente I_{GLU}), I_{GABA_A} la controcircuito.

- LOCALIZZAZIONE DELLE SINAPSI: INIBITORIE



A) $[HCO_3^-]_o \approx 23 \text{ mM (CSF)}$

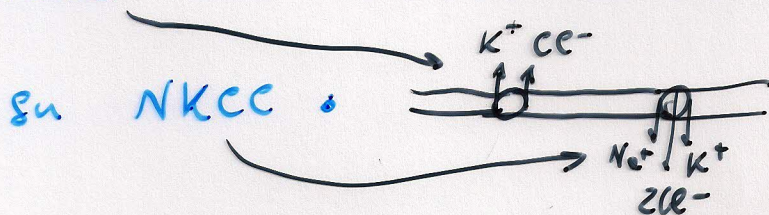
$[HCO_3^-]_i \approx 18 \text{ mM (neurone CNS)}$

$E_{HCO_3^-} \approx -7 \text{ mV}$

inoltre $E_{CAAT_A} \approx -65 / -70 \text{ mV}$

B) le conc. ioniche intracellulari variano durante lo sviluppo.

KCC nel neurone maturo prevale



C) Molti di questi meccanismi sono anche implicati nel controllo del Vol e del pH cellulare.

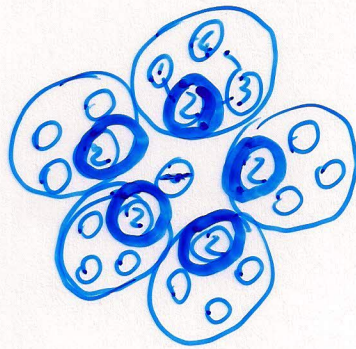
FAMIGLIA "CYS-LOOP"[†]:

GABA_A

GLY (sensibile alla STRICNINA)

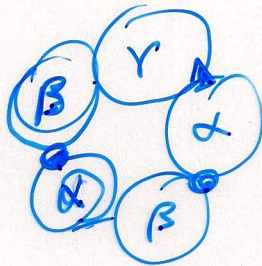
nAChR

SEROTONERGIC (5HT₃)



1 dominio M2 forma
R pore.

Spesso, ma non sempre, ETEROPENTAMERI



● GABA

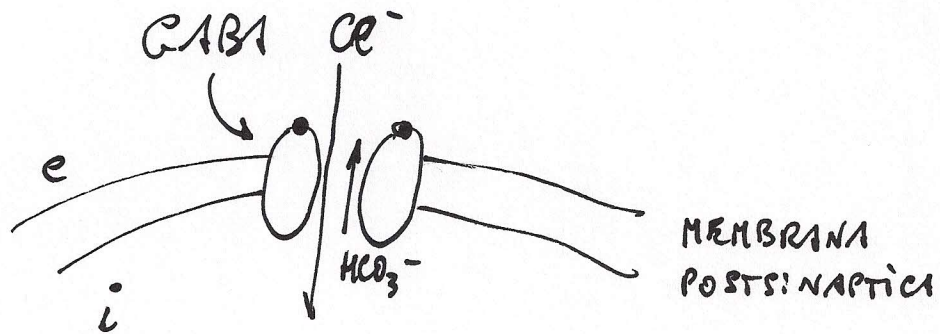
▲ BENZODIAZEPINE

[†] CYS-LOOP = anse formate nel dominio extracellulare da un ponte disolfuro.

PRINCIPALI SINAPSI INIBITORIE NEL SNC



RECCETTORI IONOTROPICI GABA_A (σ PER LA GLY)



$$V_R \approx -65 \text{ mV}$$

↓ GABA

$$V = -70 \text{ mV} \quad (E_{REV} \text{ dei GABA}_A \text{ R})$$

RECETTORI DEL GABA

IONOTROPI: GABA_A (grande diversificazione di subunità)

Permeabili agli anioni

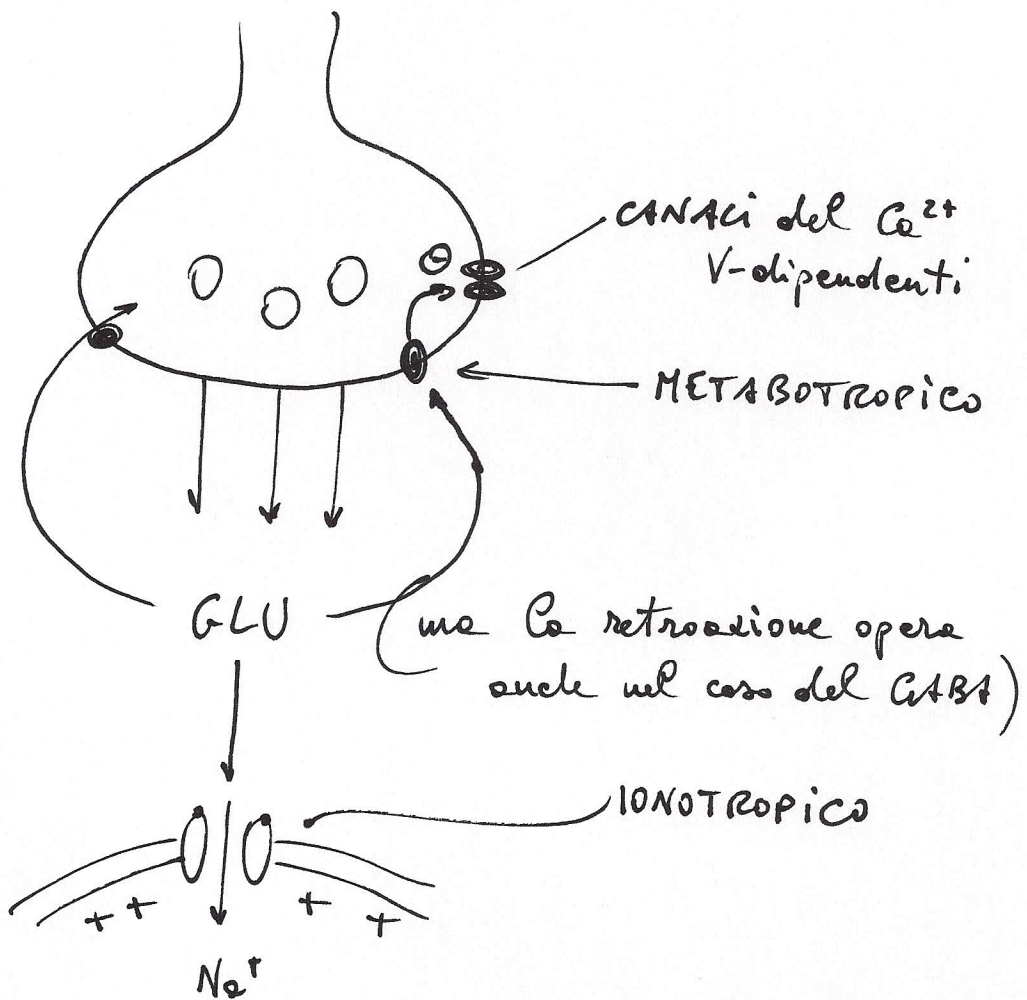
**(GABA_C: attualmente considerati un sottotipo di GABA_A,
con diversa farmacologia, cioè insensibili ai tipici composti che
distinguono GABA_A e GABA_B, p.es. bicucullina o baclofene.
Espressi nella retina, subunità di tipo ρ)**

METABOTROPI: GABA_B

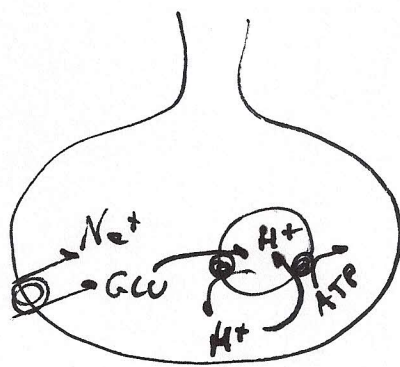
Recettori accoppiati a proteine G.

Meccanismi inibitori diversi: p.es. attivazione di I_K, o inibizione di I_{Ca}.

Come per altri recettori per neurotrasmettitori: possibile espressione pre-, post- ed extrasinaptica.



RIASSORBIMENTO ORU NT e RICARICO delle VESICOLE



(Vale anche per il GABA e molti altri NTs)

POTENZIALE DI MEMBRANA (V_m)

DI EQUILIBRIO DI UNO IONE ($E_i = V_{eq}$)

DI AZIONE

DI INVERSIONE ($E_{inv} = E_{rev}$)

SINAPTICO ($E_{PP}, EPSC, IPSC$)

DI RECETTORE (o GENERATORE)

DI RIPOSO ($V_R = V_{REST}$)

DI PACEMAKER