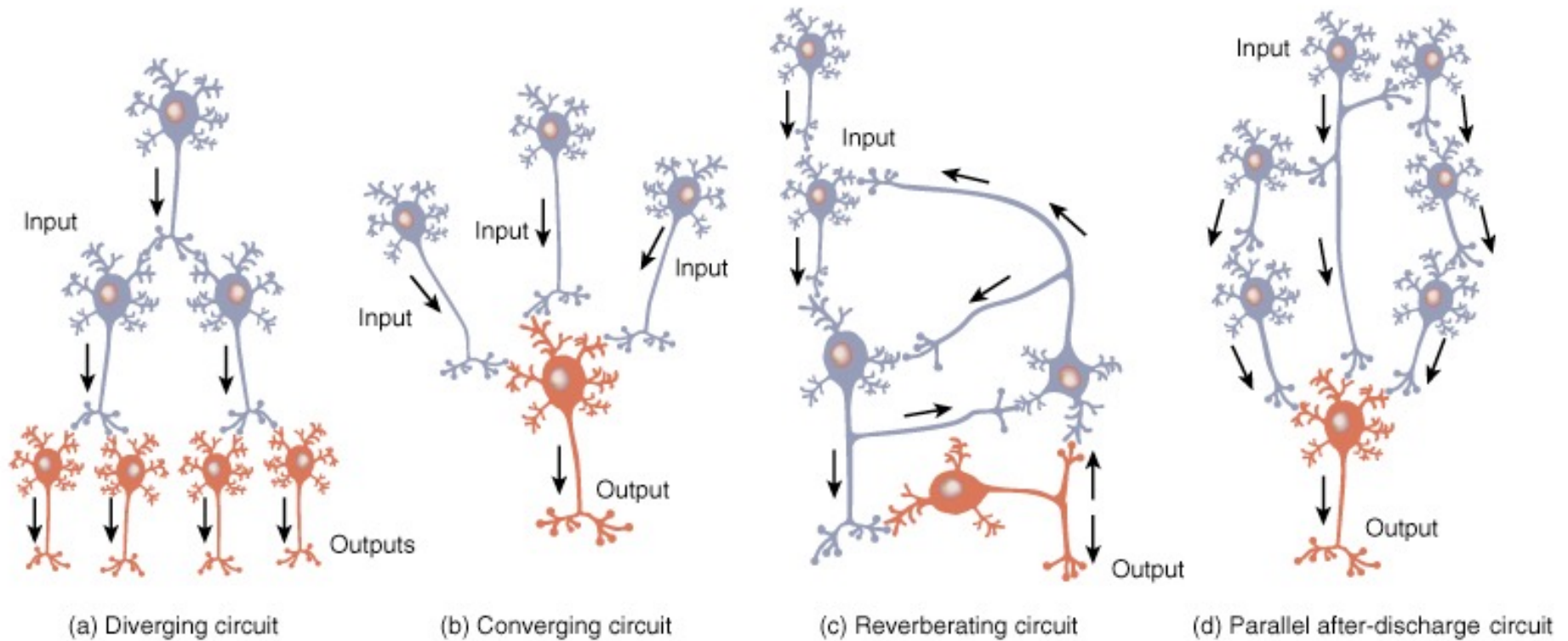
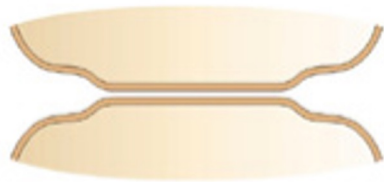


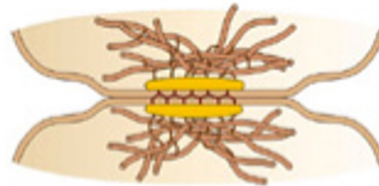
Divergenza e Convergenza del segnale



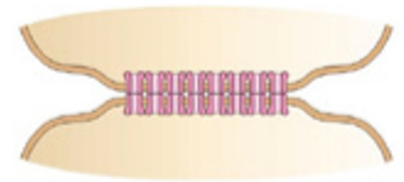
Le sinapsi sono punti di contatto complessi



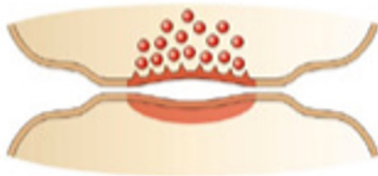
Giustapposte



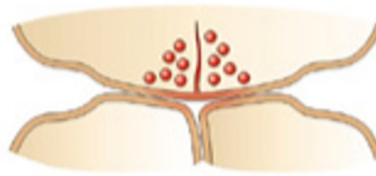
Giunzione serrata
(desmosoma)



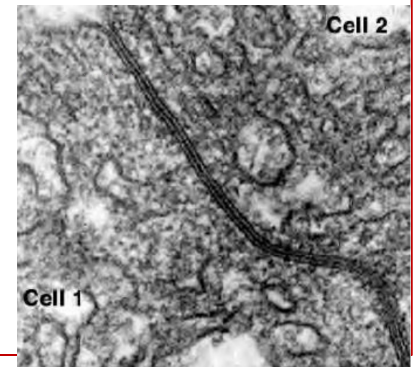
Gap junction



Chimica semplice

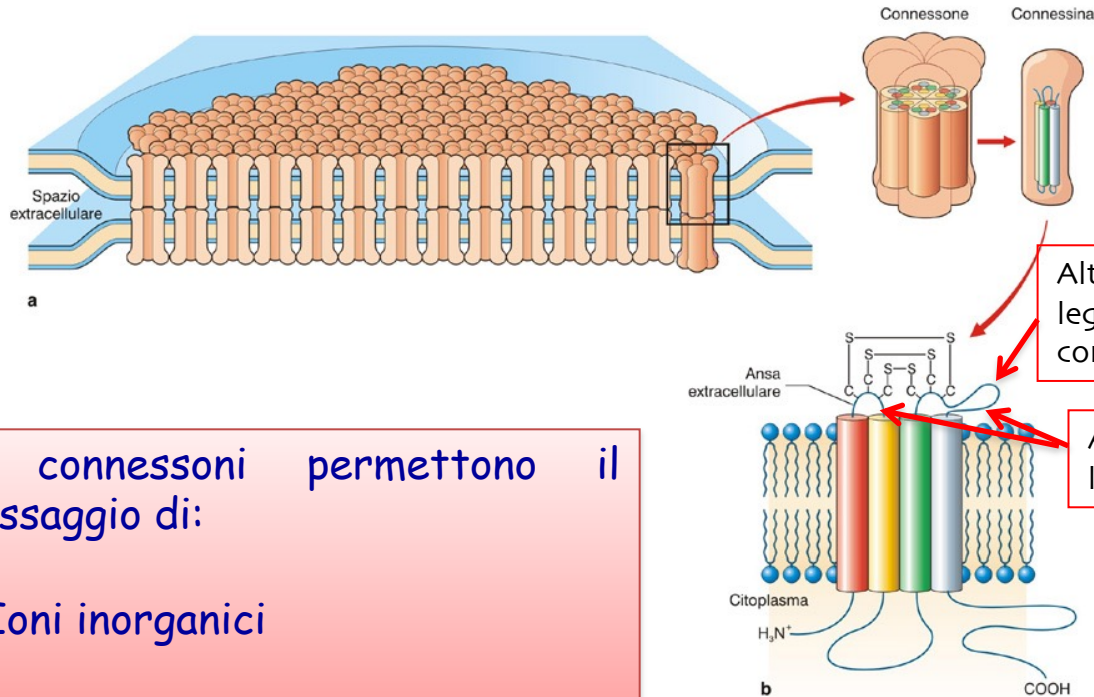


Sinapsi chimica
specializzata



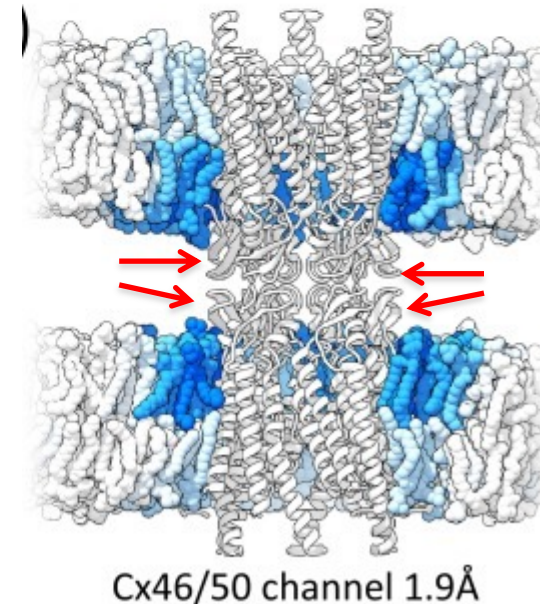
Sinapsi elettriche (Gap junction)

SI: ioni, amminoacidi, zuccheri, nucleotidi
NO: proteine, acidi nucleici, polisaccaridi

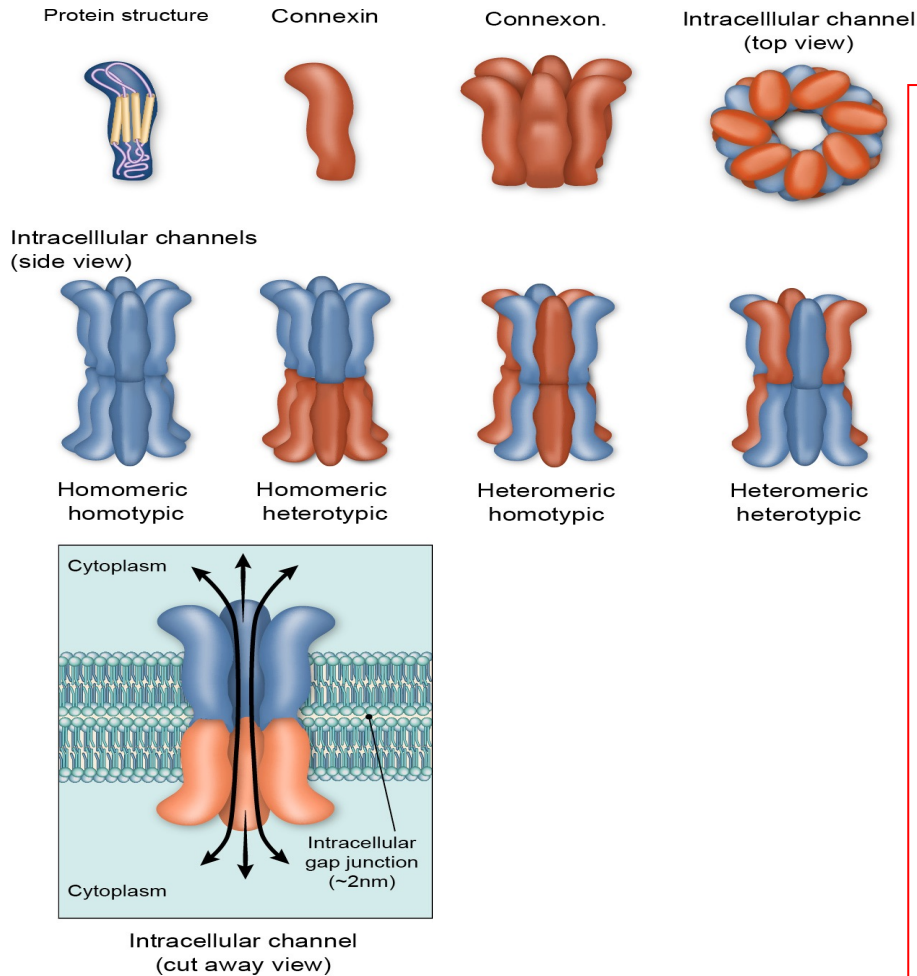


I connessioni permettono il passaggio di:

- Ioni inorganici
- Molecole idrosolubili varie con PM fino a 500 dalton
- Metaboliti cellulari (es: secondi messaggeri)
- ATP



Sinapsi elettriche: quante connessine?

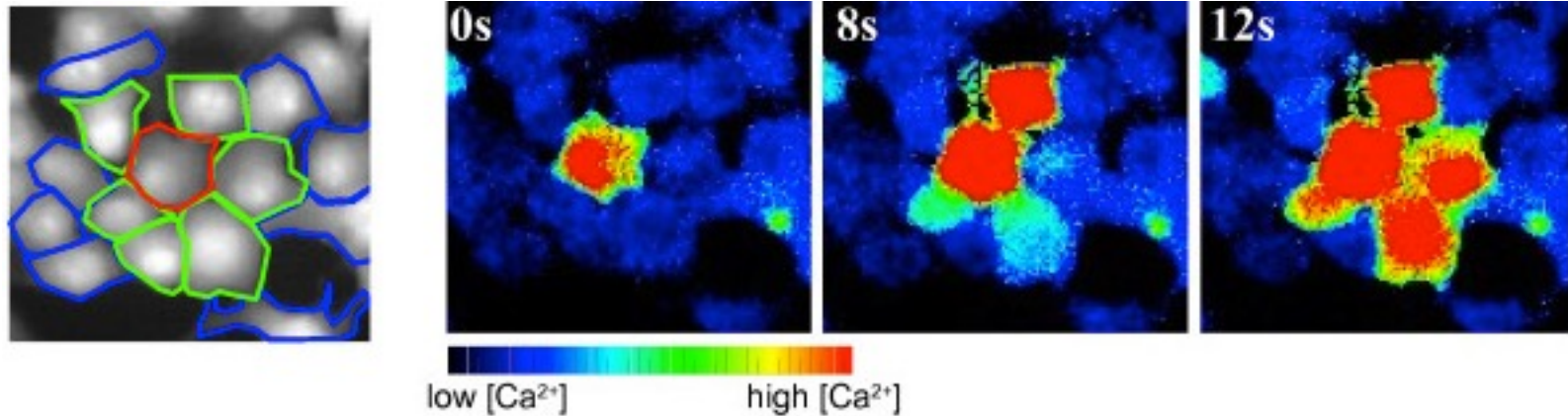


Nell'uomo sono stati identificati **21 geni** che codificano per diverse connessine

Tra queste:

- **Cx43 (connexina 43)** è una delle più abbondanti, presente nel cuore, nel cervello e in molti altri tessuti;
- **Cx32** è tipica delle cellule di Schwann e degli epatociti;
- **Cx36** è la principale nel sistema nervoso centrale, dove forma sinapsi elettriche tra interneuroni.

Dimostrazione sperimentale dell'esistenza di gap junction

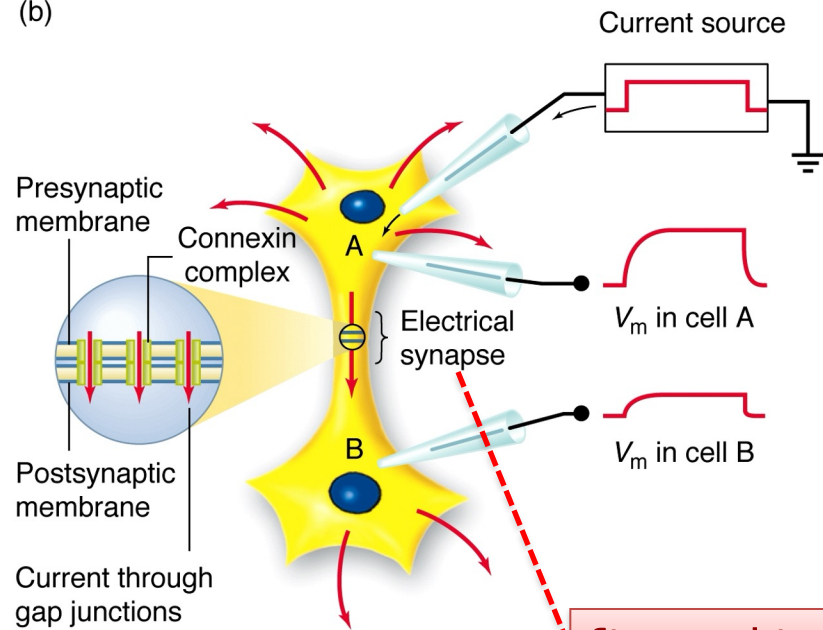


1959: Furshpan e Potter descrivono per la prima volta la trasmissione elettrica tra fibre giganti della corda nervosa dei crostacei e nelle sinapsi motorie del gambero di acqua dolce

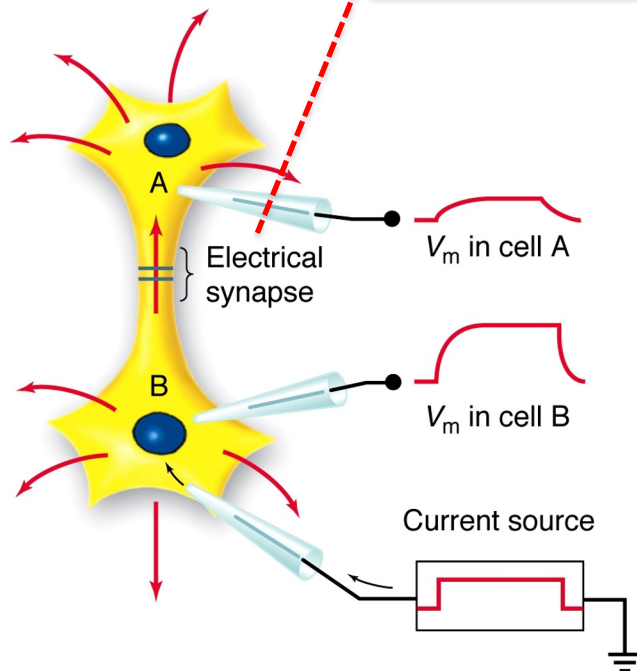
Trasmissione “efaptica”: che non ha luogo in vere sinapsi



(b)

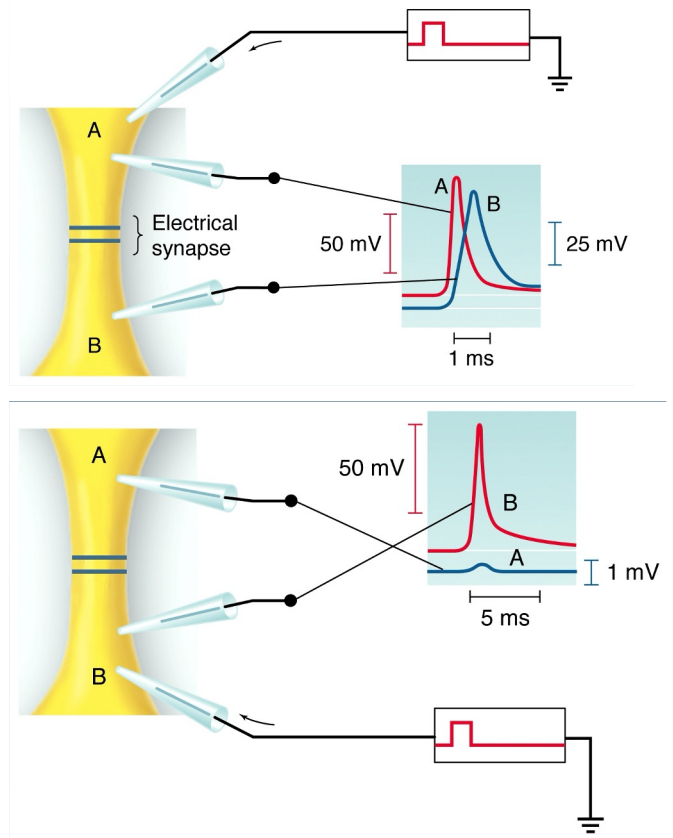


Stessa resistenza al flusso



Giunzioni rettificanti

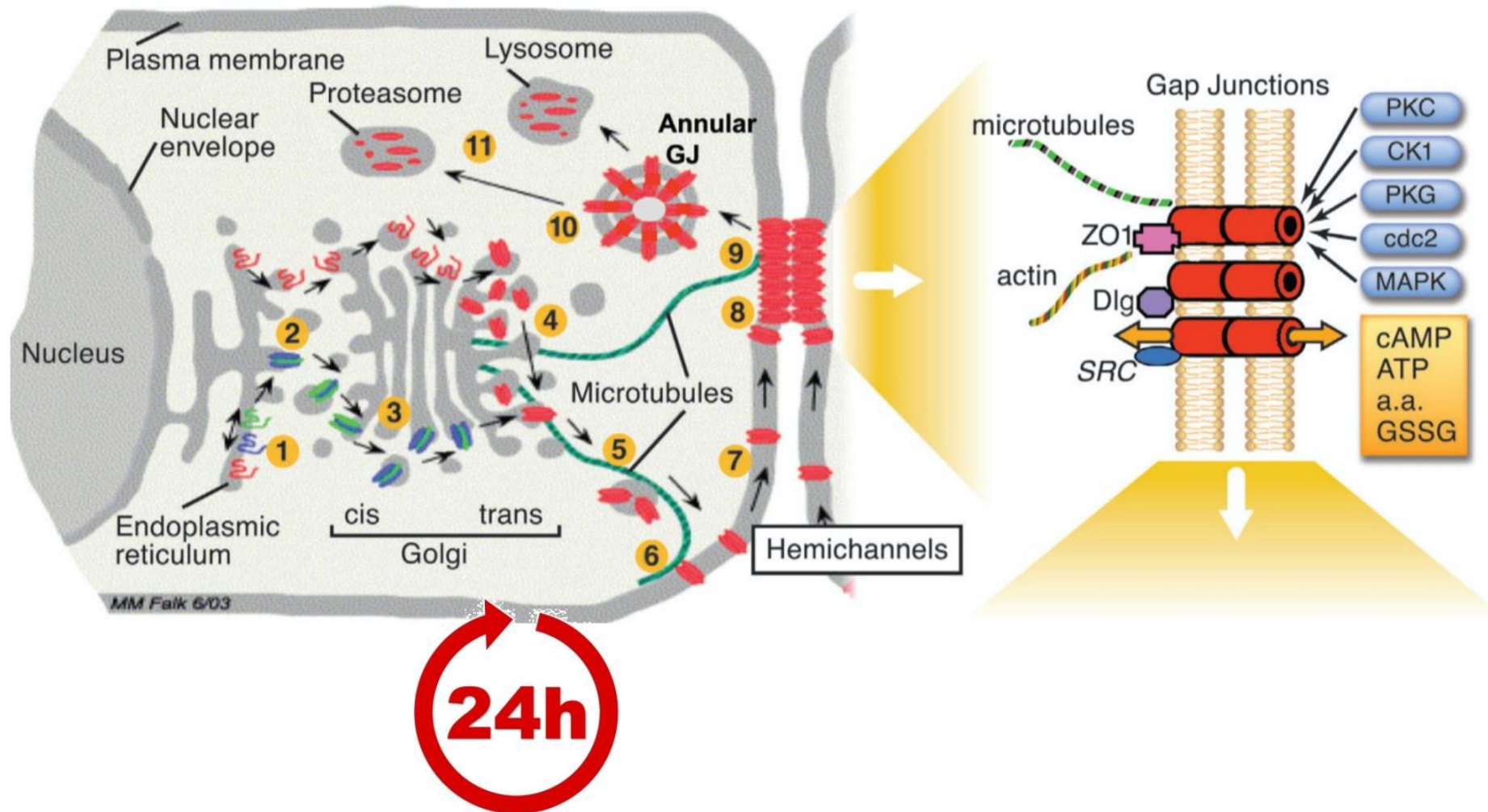
(c)



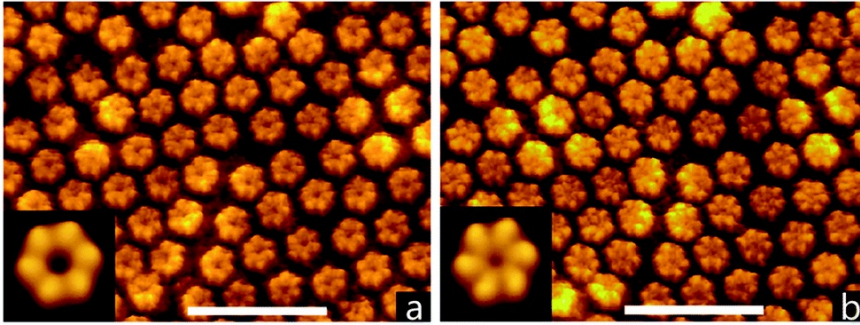
Caratteristiche accoppiamento elettrico:

- Presente in popolazioni cellulari caratterizzate da attività sincrona
- Diffuso nel sistema nervoso degli invertebrati
- Numerose nel cervello (circuiti locali) dei vertebrati
- Numerose durante lo sviluppo embrionale

Sintesi delle connessine e loro modulazione

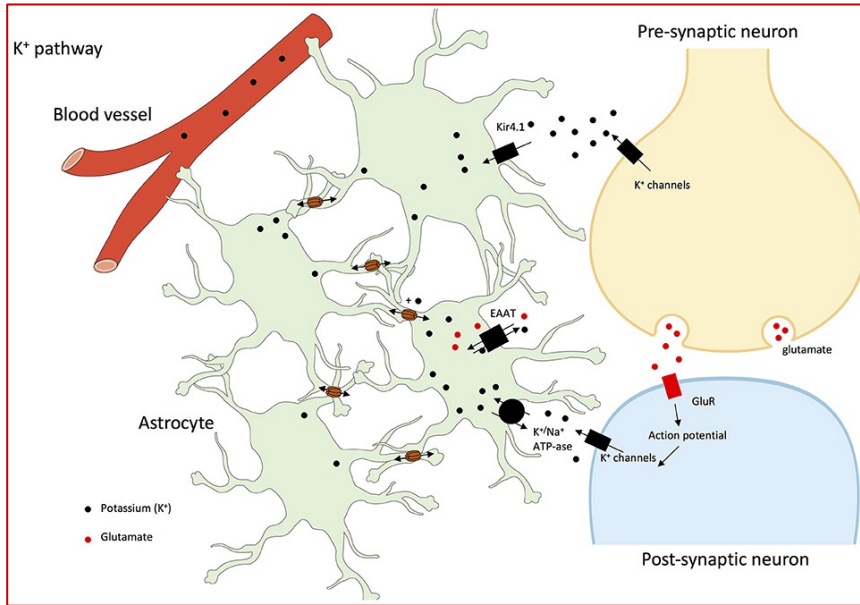


Apertura, chiusura, conduttanza, tempo di aperture delle gap junction sono altamente regolati

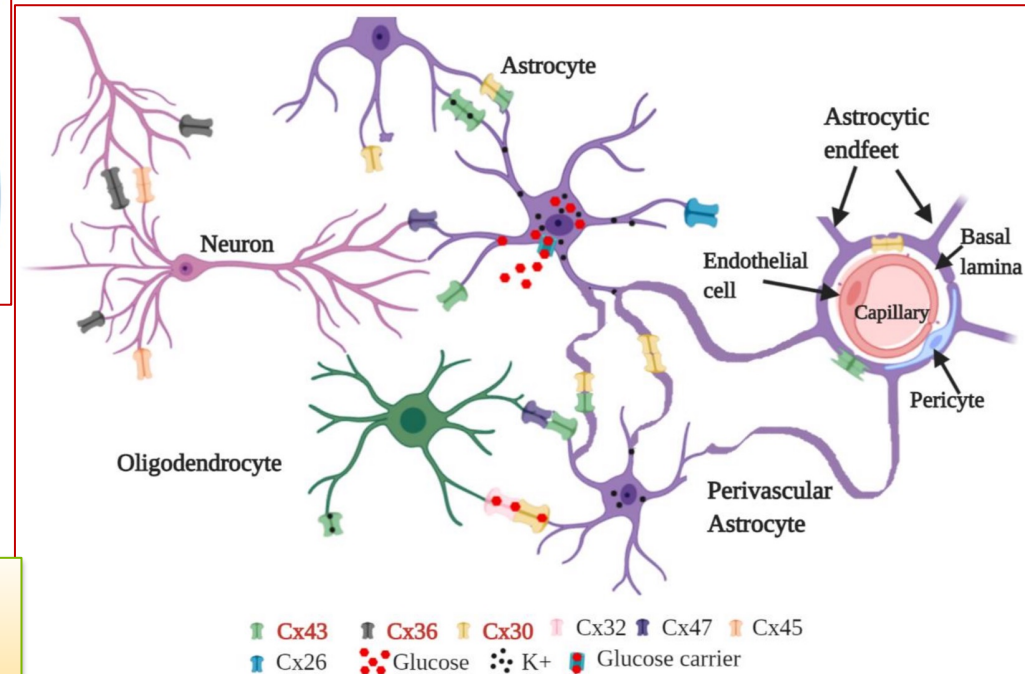


- ✓ **Sintesi connessine e loro Accoppiamento omologo od eterologo**
- ✓ **Sensibilità al voltaggio:** In alcuni tipi di connessina, l'estremità N-terminale funge da "sensore di voltaggio". Esiste anche un meccanismo "ball-and-chain" di «chiusura» in risposta a voltaggi o altri segnali
- ✓ **Concentrazione intracellulare di ioni (in particolare Ca^{2+}) e pH:** Un aumento elevato di Ca^{2+} intracellulare, di complessi Ca^{2+} -CaM, così come l'acidificazione del citosol (pH basso), tendono a chiudere i canali, .
- ✓ **Modifiche post-traduzionali delle connessine (fosforilazione, ubiquitinazione, ossidoriduzione, acetilazione, metilazione):** Le connessine hanno molti siti di **fosforilazione**, che possono influenzare la probabilità che il canale sia aperto, la loro distribuzione sulla membrana, la loro stabilità, l'endocitosi. L'**ubiquitinazione** regola il ricambio della proteina, l'endocitosi e la degradazione. **Gli stati redox** (ossidazione) influenzano anch'essi l'apertura/chiusura.
- ✓ **Trafficking e assemblaggio dei canali:** Non solo "apri-chiudi" attivo, ma anche quanti canali ci sono sulla membrana, quanti sono correttamente assemblati, quanti emicanali tra due cellule si sono agganciati
- ✓ **Altri fattori modulanti:** Lipidi e composizione della membrana (ad esempio colesterolo) possono influenzare la funzione del canale, così come stress cellulare, ischemia, segnali di danno possono modificare i segnali regolatori portando ad una maggiore probabilità di apertura o chiusura.

Le giunzioni elettriche esistono anche tra gli astrociti!



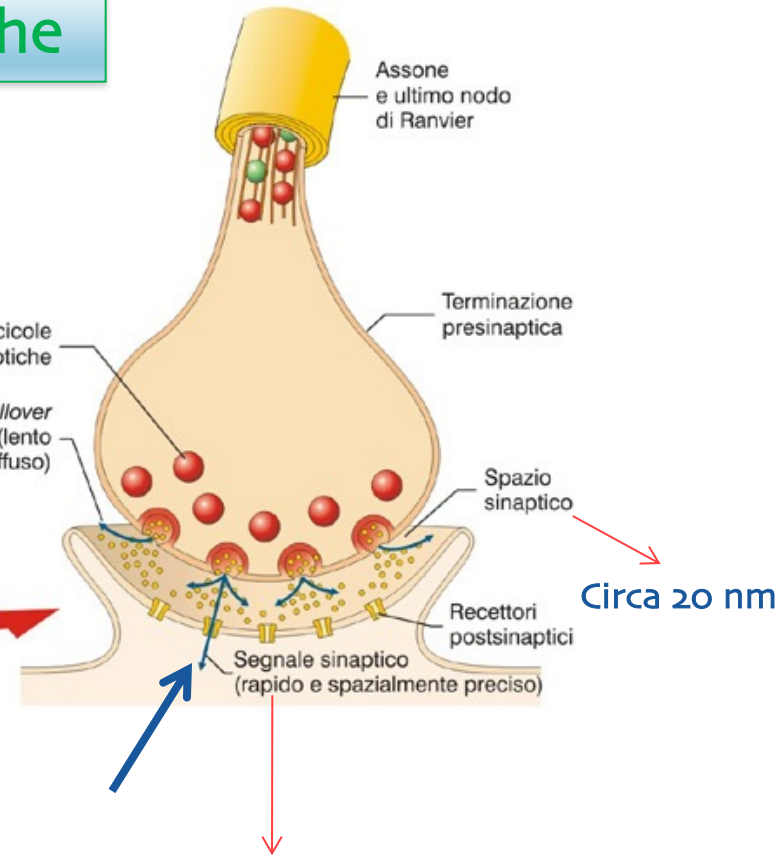
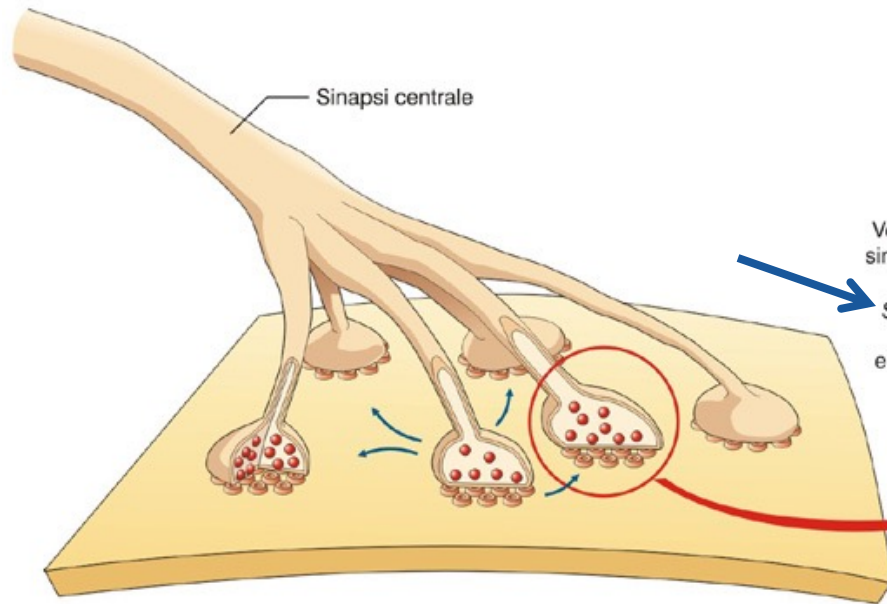
Charveriat et al., 2017; doi: [10.3389/fncel.2017.00174](https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00174)



Sanchez et al. (2020); doi: [10.3390/cells9040846](https://doi.org/10.3390/cells9040846)

...e tra astrociti e neuroni,
oligodendrociti, endotelio
capillari cerebrali

Sinapsi chimiche



Risposta post-sinaptica: circa 1 ms

Trasmissione di volume: K-dipendente (può avvenire tra fasci di fibre racchiuse in uno spazio limitato)

Trasmissione efaptica: causata dal campo elettrico di una cellula

Chimica	Elettrica	Potenziale d'azione
Locale	Locale (se sotto soglia)	Propagato
Graduata	Graduata (se sotto soglia)	Tutto-o-nulla
Sommazione spaziale e temporale	Sommazione spaziale e temporale	Refrattarietà
Ritardata	Istantanea	-
Solo eccitatoria o inibitoria	Eccitatoria	-
Modulabile	Difficilmente modulabile	Non modulabile



1921: Otto Loewi ottiene la prima prova diretta a favore dell'esistenza di un neurotrasmettitore

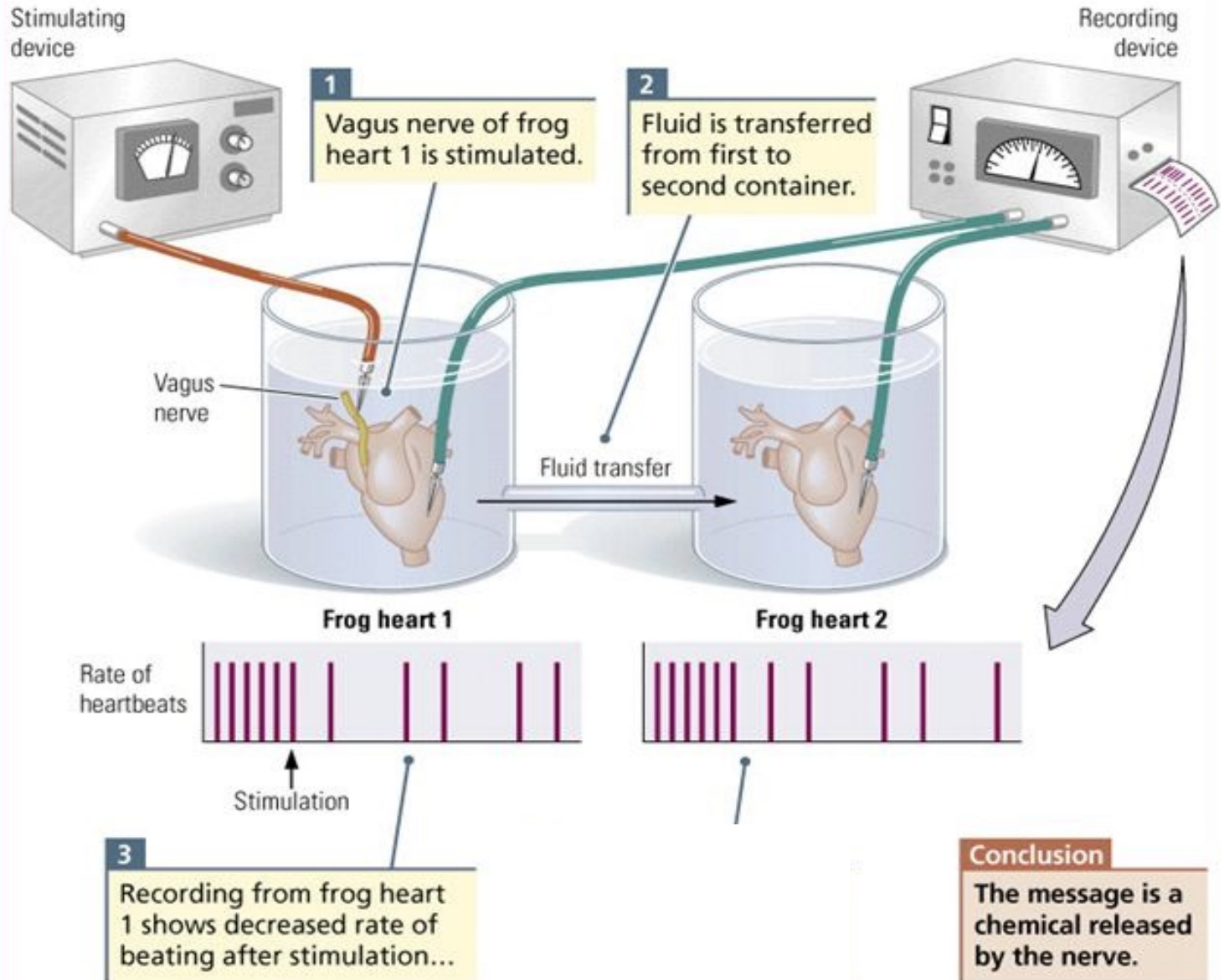
Nobel prize con Dale nel 1936 per il loro lavoro che portò alla dimostrazione della trasmissione sinaptica chimica

Otto Loewi's dream

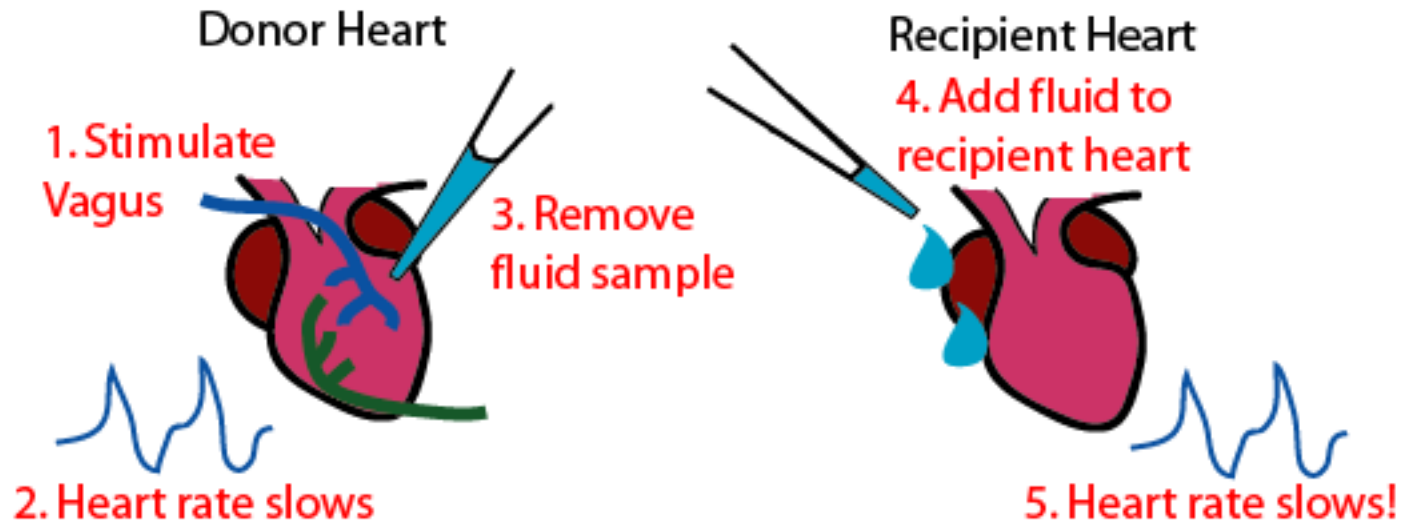
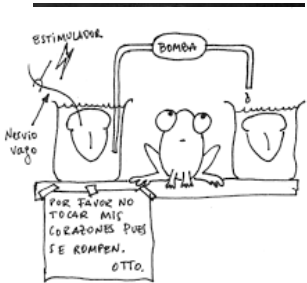
...The night before Easter Sunday of that year (1920) I woke, turned on the light and jotted down a few notes on a tiny slip of thin paper. Then I fell asleep again. It occurred to me at six o'clock in the morning that during the night I had written down something most important, but I was unable to decipher the scrawl

*...The next night, the idea returned.
It was the design of an experiment to determine whether or not the hypothesis of chemical transmission that I had uttered 17 years ago was correct.
I got up immediately, went to the laboratory, and performed a single experiment on a frog's heart according to the nocturnal design.*

1921: Otto Loewi ottiene la prima prova diretta a favore dell'esistenza di un neurotrasmettitore



1921: Otto Loewi ottiene la prima prova diretta a favore dell'esistenza di un neurotrasmettitore



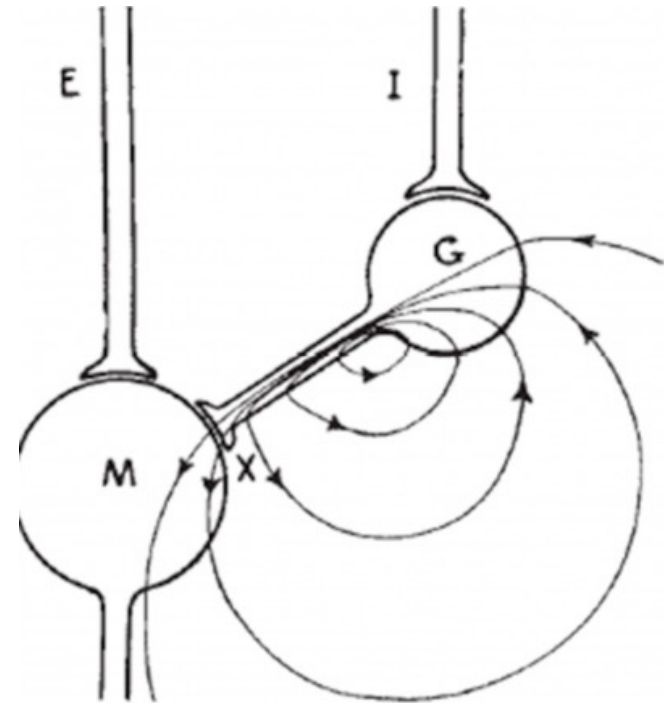


1947: John Eccles ottiene la prova della presenza di trasmissione chimica nel cervello

Premio Nobel in Fisiologia e Medicina con Hodgkin e Huxley nel 1963 per le loro scoperte sui meccanismi ionici alla base della trasmissione eccitatoria ed inibitoria nel CNS e PNS

Eccles memoire (1947)

....Then in 1947 I developed an electrical theory of synaptic inhibitory action, which conformed with all the available experimental evidence. Incidentally this theory came to me in a dream. On awakening I remembered the near tragic loss of Loewi's dream so I kept myself awake for an hour or so going over every aspect of the dream, and found it fitted all experimental evidence.



Model of Golgi-cell inhibition

I : inhibitory neuron

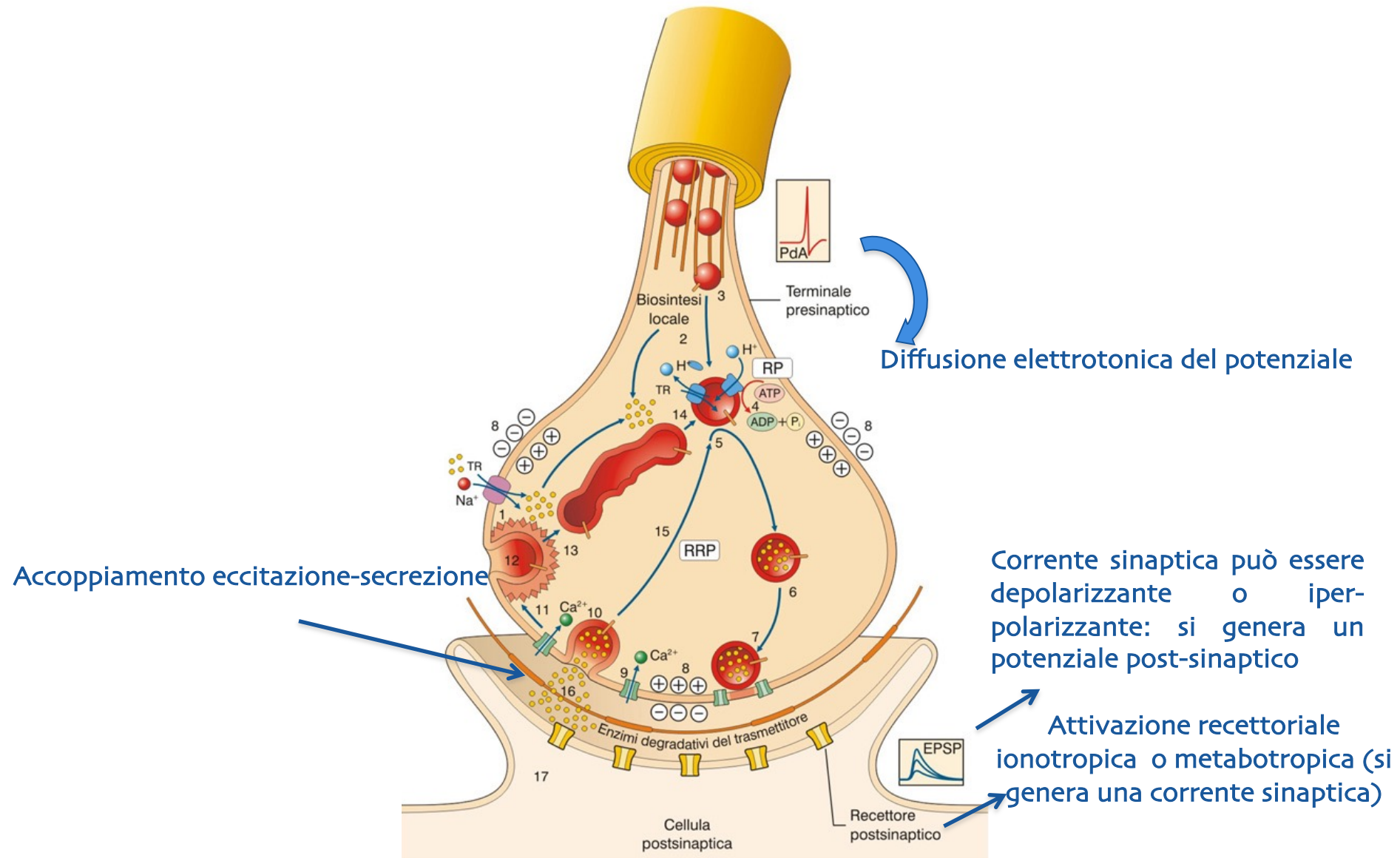
E : excitatory neuron

M : motoneuron

G : golgi cell

Brooks CM and Eccles JC (1947) An electrical hypothesis of central inhibition Nature 7;159(4049):760-4.

Rilascio del neurotrasmettitore



Neurotrasmettitori

anni '30-' 60

Acetilcolina R_e

Noradrenalina

Adrenalina

Dopamina

Serotonina

anni '70

GABA R_i

Glutammato R_e

Glicina R_i

anni successivi

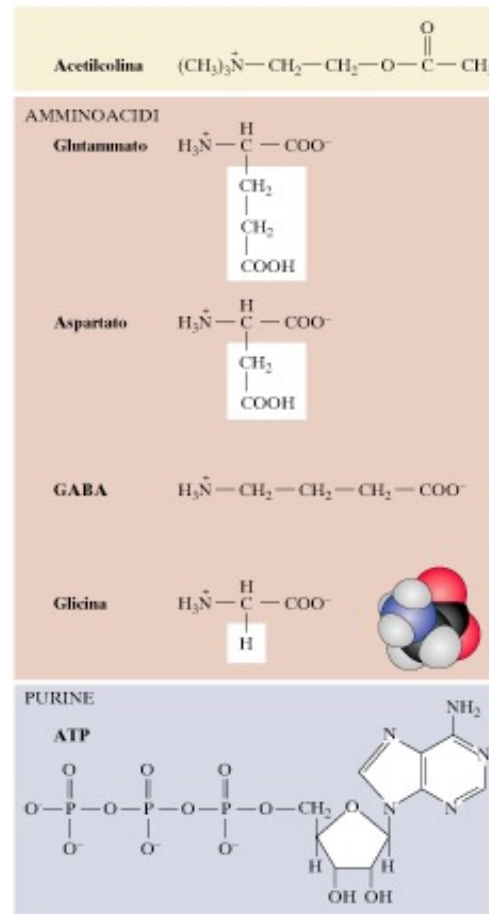
Istamina

Aspartato R_e

ATP R_e

Polipeptidi

NEUROTRASMETTITORI A BASSO PESO MOLECOLARE

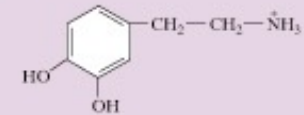


Derivate dal catecolo (anello benzenico idrossilato)

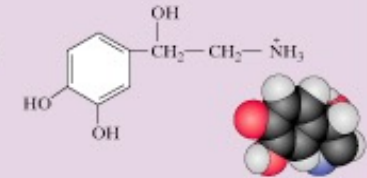
AMMINE BIOGENE

CATECOLAMMINE

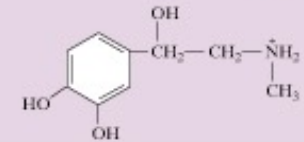
Dopamina



Noradrenalina

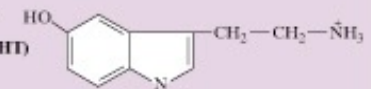


Adrenalina



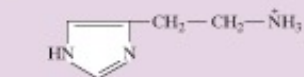
INDOLAMMINE

Serotonina (5-HT)

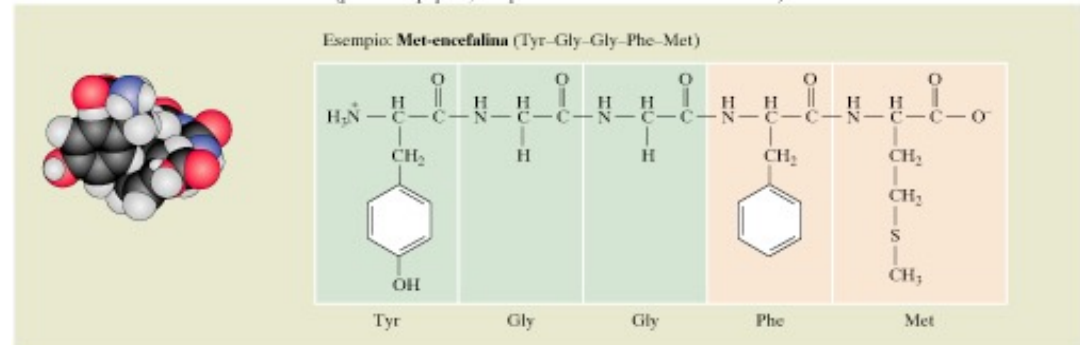


IMIDAZOLAMMINE

Istamina



NEUROTRASMETTITORI PEPTIDICI (più di 100 peptidi, composti di solito da 3 a 30 amminoacidi)



R_e neurotrasmettitori che mediano (anche se non sempre) la trasmissione sinaptica rapida eccitatoria (e) ed inibitoria (i)