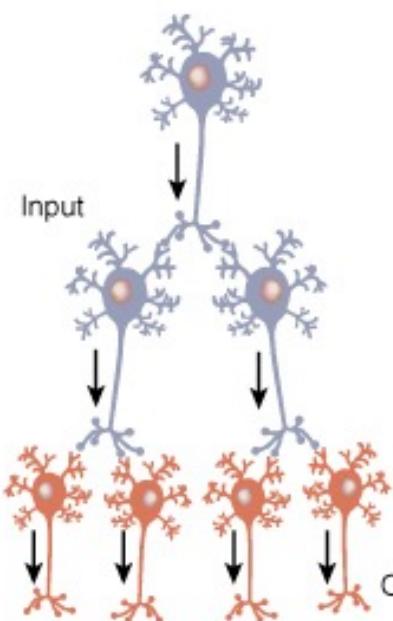
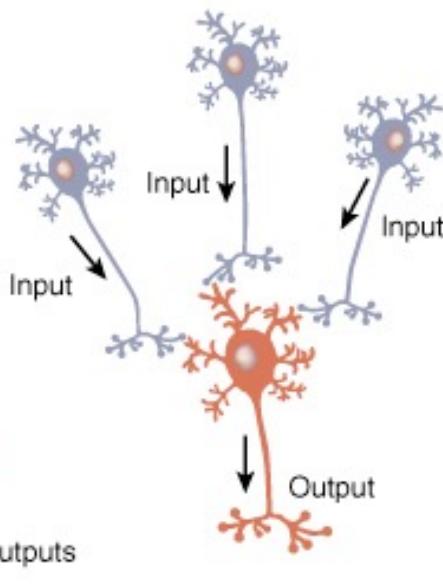


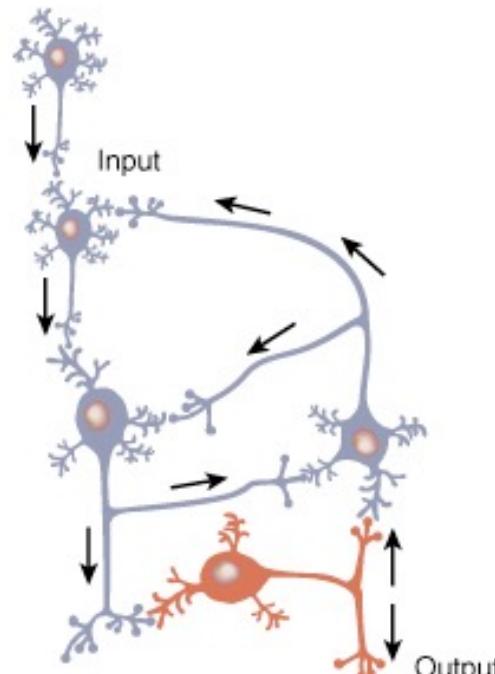
## Divergenza e Convergenza del segnale



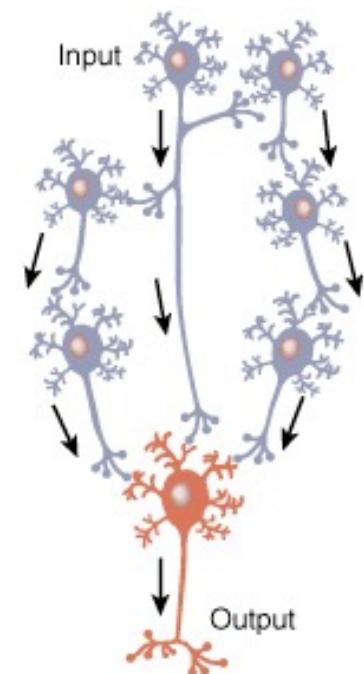
(a) Diverging circuit



(b) Converging circuit



(c) Reverberating circuit

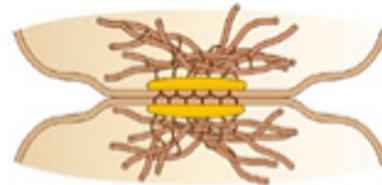


(d) Parallel after-discharge circuit

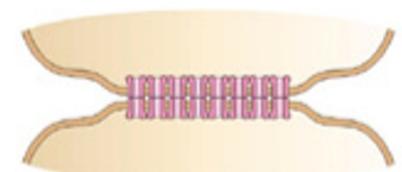
# Le sinapsi sono punti di contatto complessi



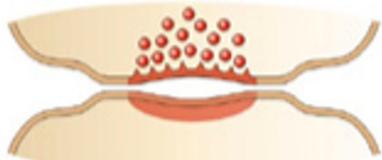
Giustapposte



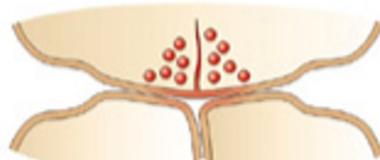
Giunzione serrata  
(desmosoma)



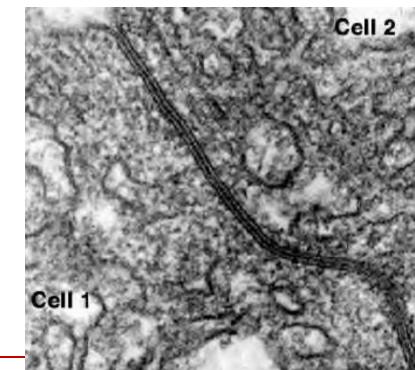
Gap junction



Chimica semplice

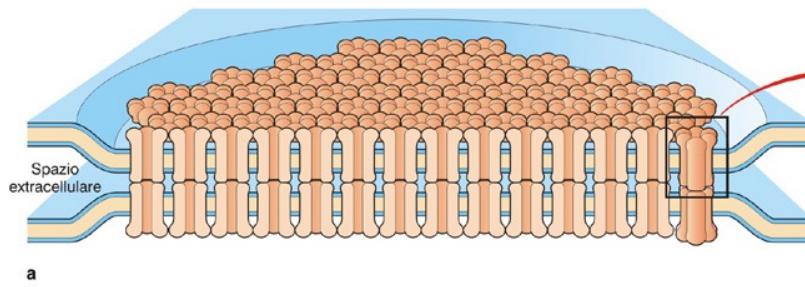


Sinapsi chimica  
specializzata



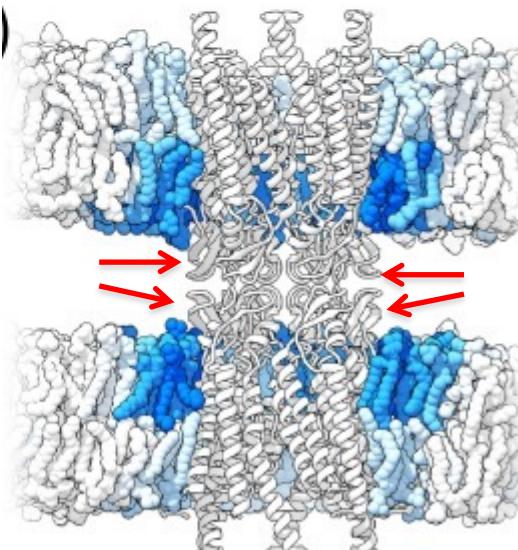
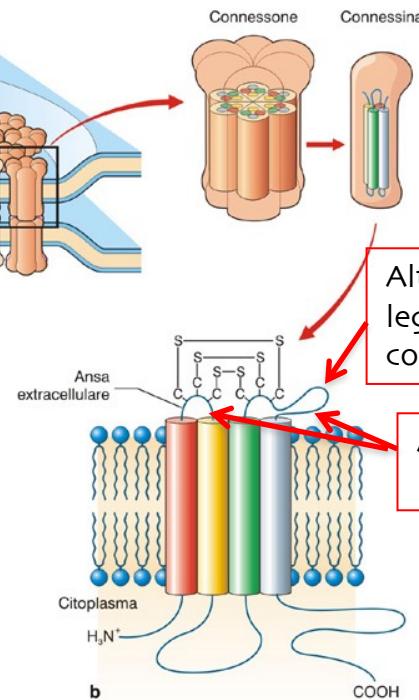
# Sinapsi elettriche (Gap junction)

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



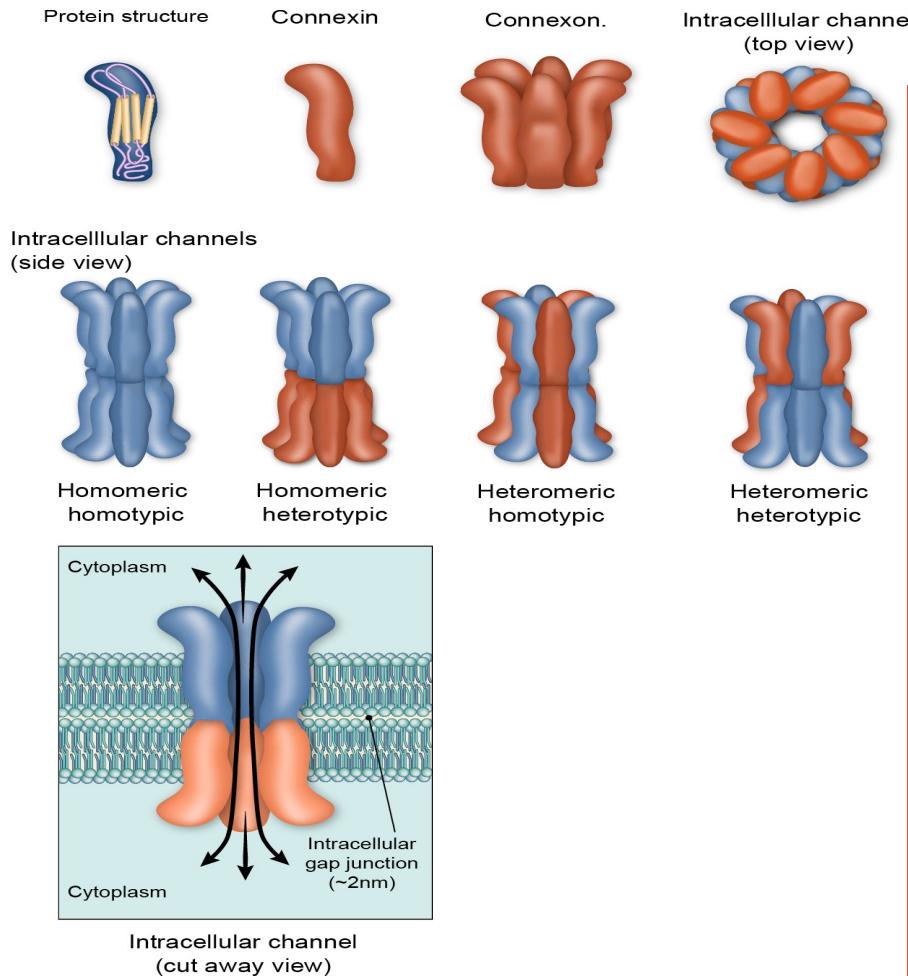
I connessioni permettono il passaggio di:

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



Cx46/50 channel 1.9 Å

# Sinapsi elettriche: quante connessine?

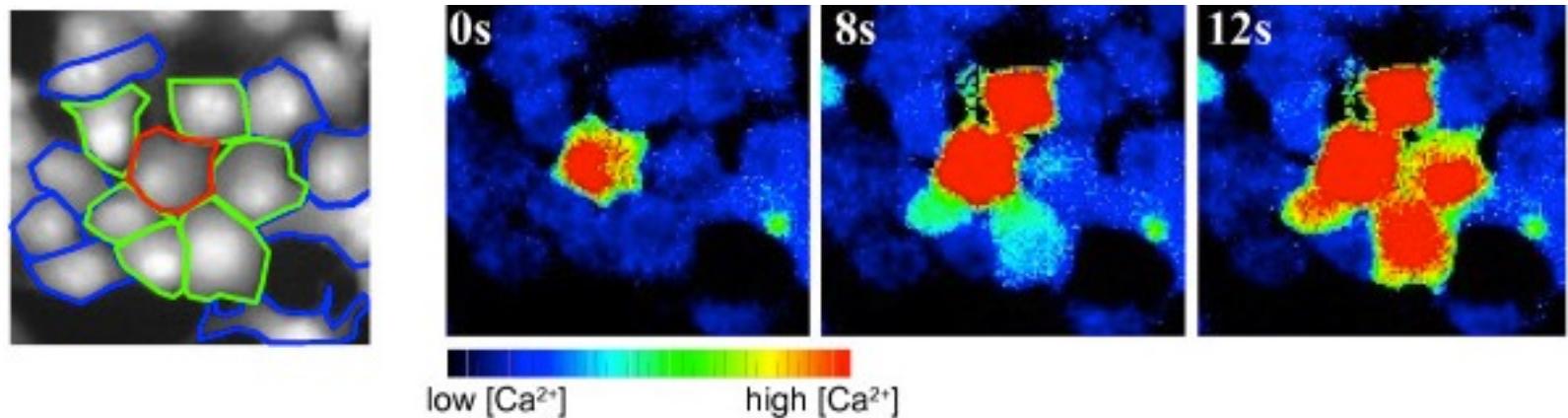


Nell'uomo sono stati identificati **21** geni che codificano per diverse connessine

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

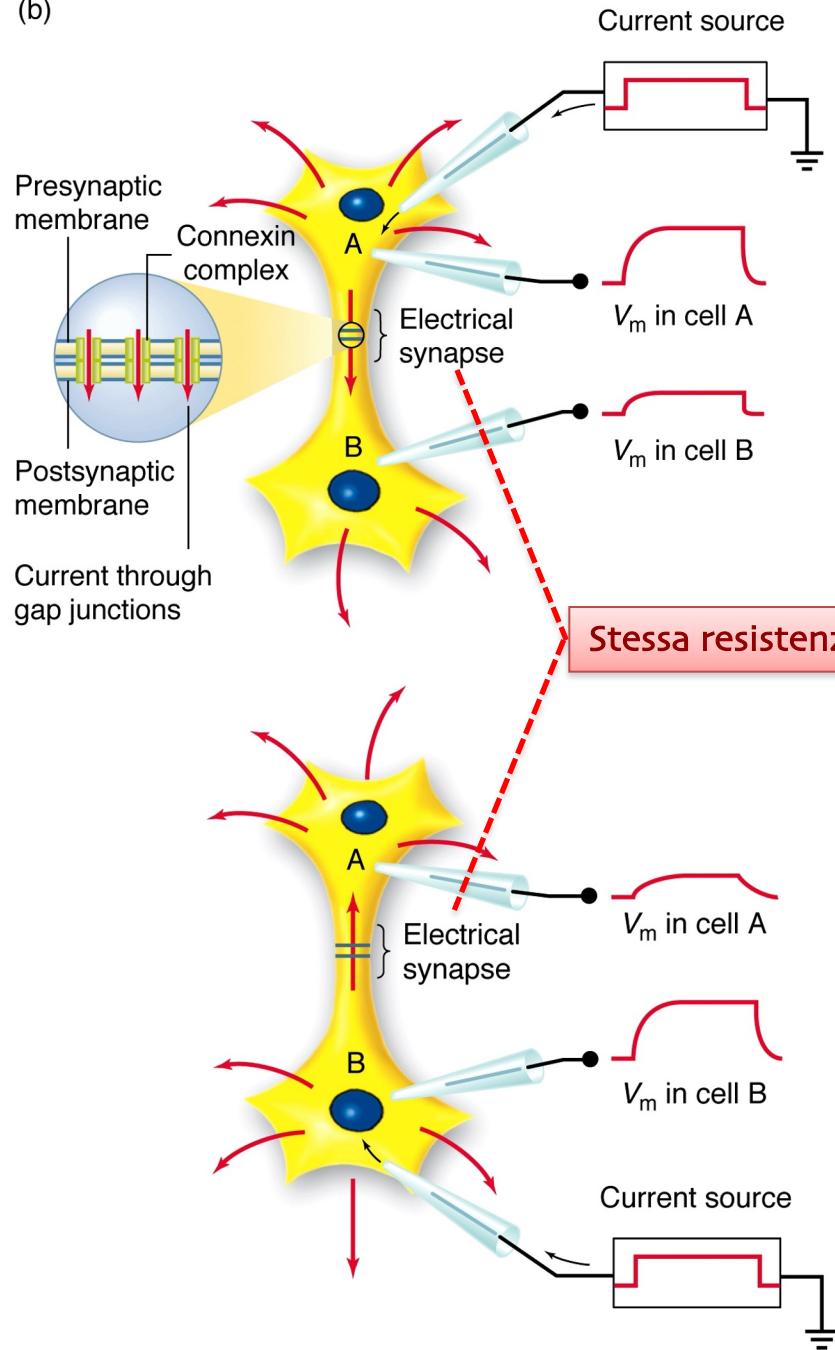


1959: Furshpan e Potter descrivono per la prima volta la trasmissione elettrica tra fibre giganti della corda nervosa dei crostacei e nelle sinapsi motorie del gambero di acqua dolce

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

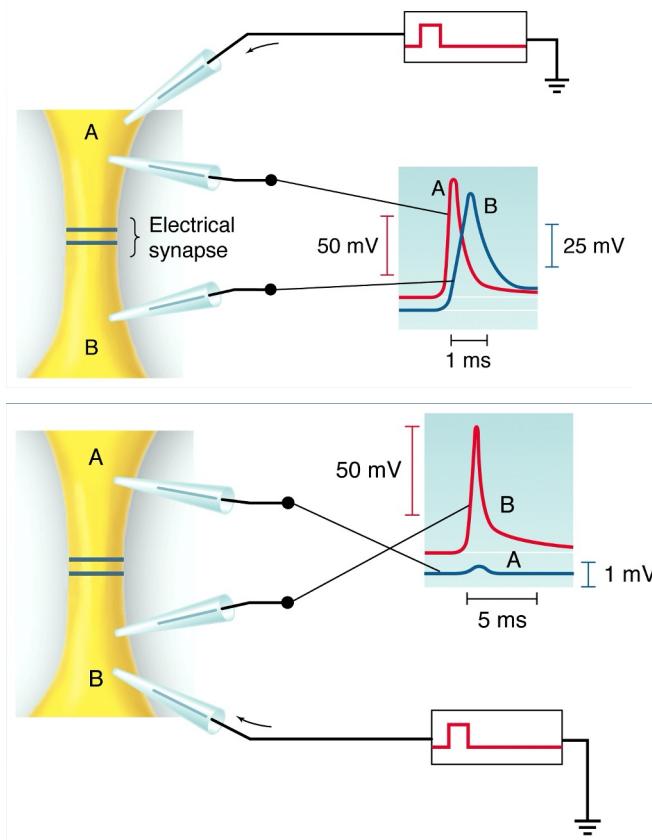


(b)



## Giunzioni rettificanti

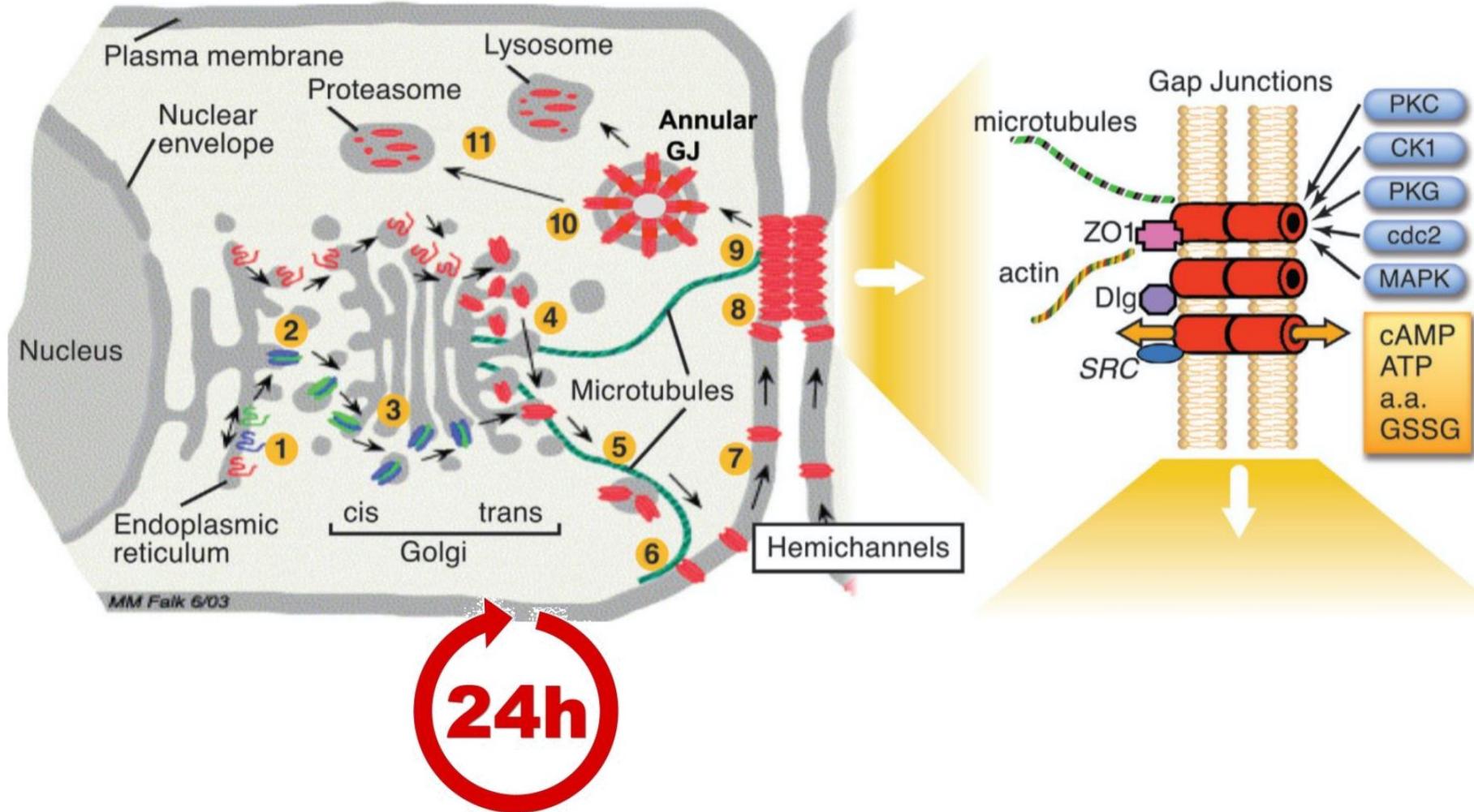
(c)



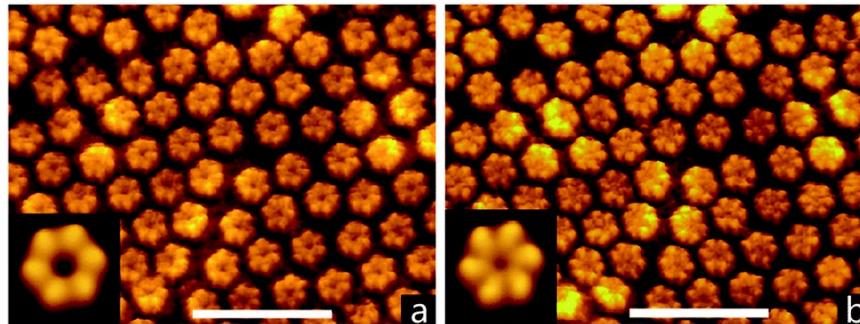
**Caratteristiche accoppiamento elettrico:**

- 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

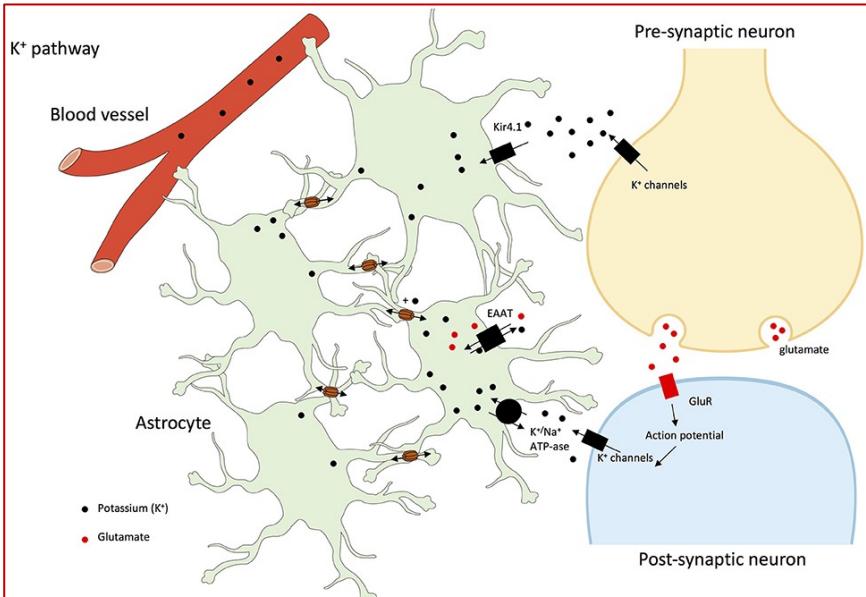


# Apertura, chiusura, conduttanza, tempo di apertura delle gap junction sono altamente regolati

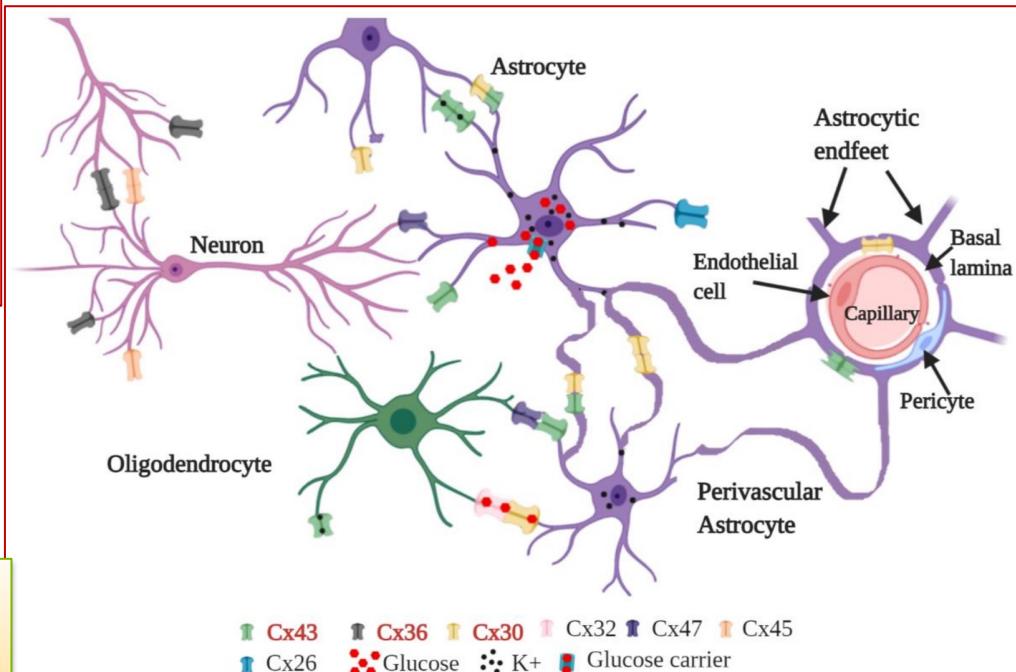


- ✓ **Sintesi connessine e loro Accoppiamento omologo od eterologo**
- ✓ **Sensibilità al voltaggio:** In alcuni tipi di connessina, l'estremità N-terminale funge da "sensore di voltaggio". Esiste anche un meccanismo "ball-and-chain" di «chiusura» in risposta a voltaggi o altri segnali
- ✓ **Concentrazione intracellulare di ioni (in particolare  $\text{Ca}^{2+}$ ) e pH:** Un aumento elevato di  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare, di complessi  $\text{Ca}^{2+}\text{-CaM}$ , 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 (ossido-riduzione) 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!



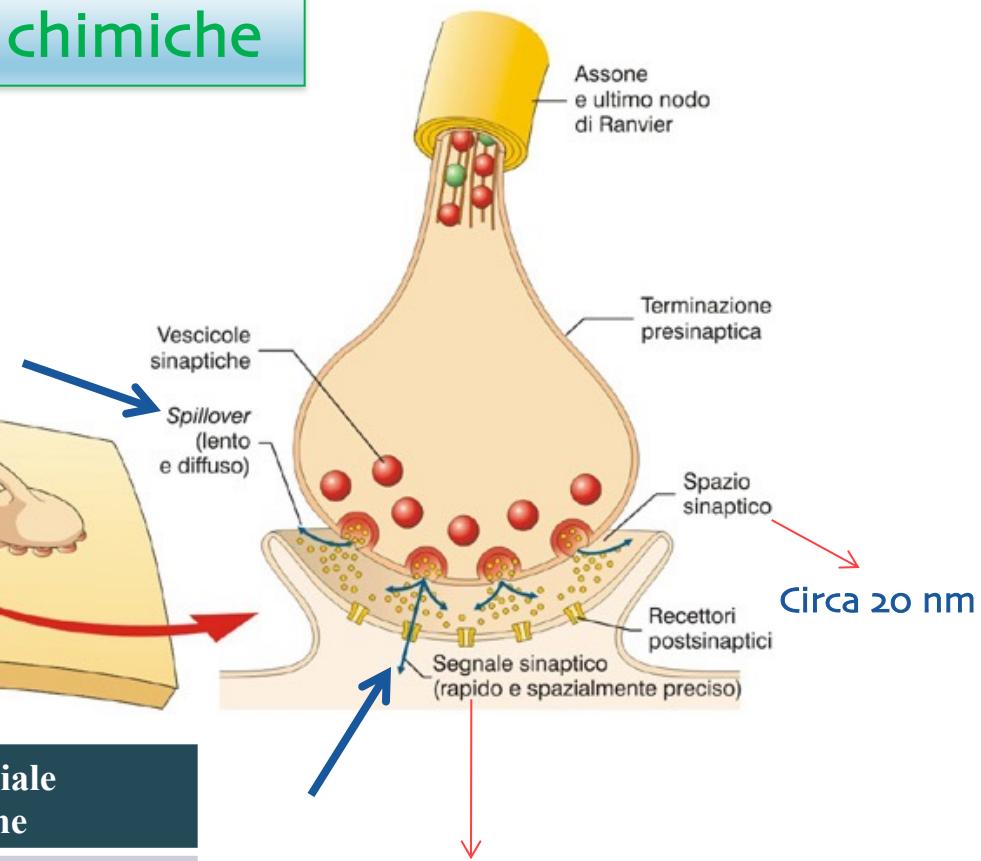
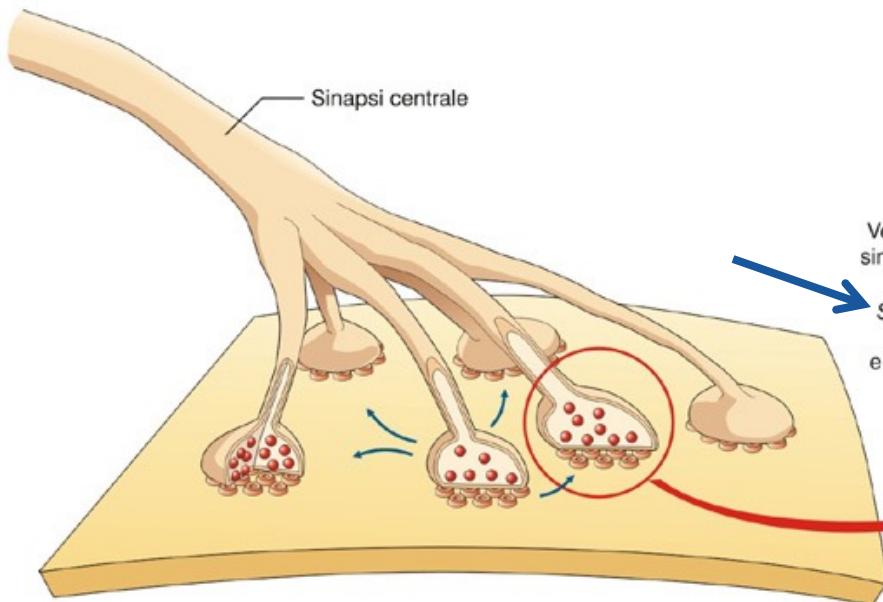
Charveriat et al., 2017; doi: [10.3389/fncel.2017.00174](https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00174)



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

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

# Sinapsi chimiche



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

*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



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

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

### *Otto Loewi's dream*

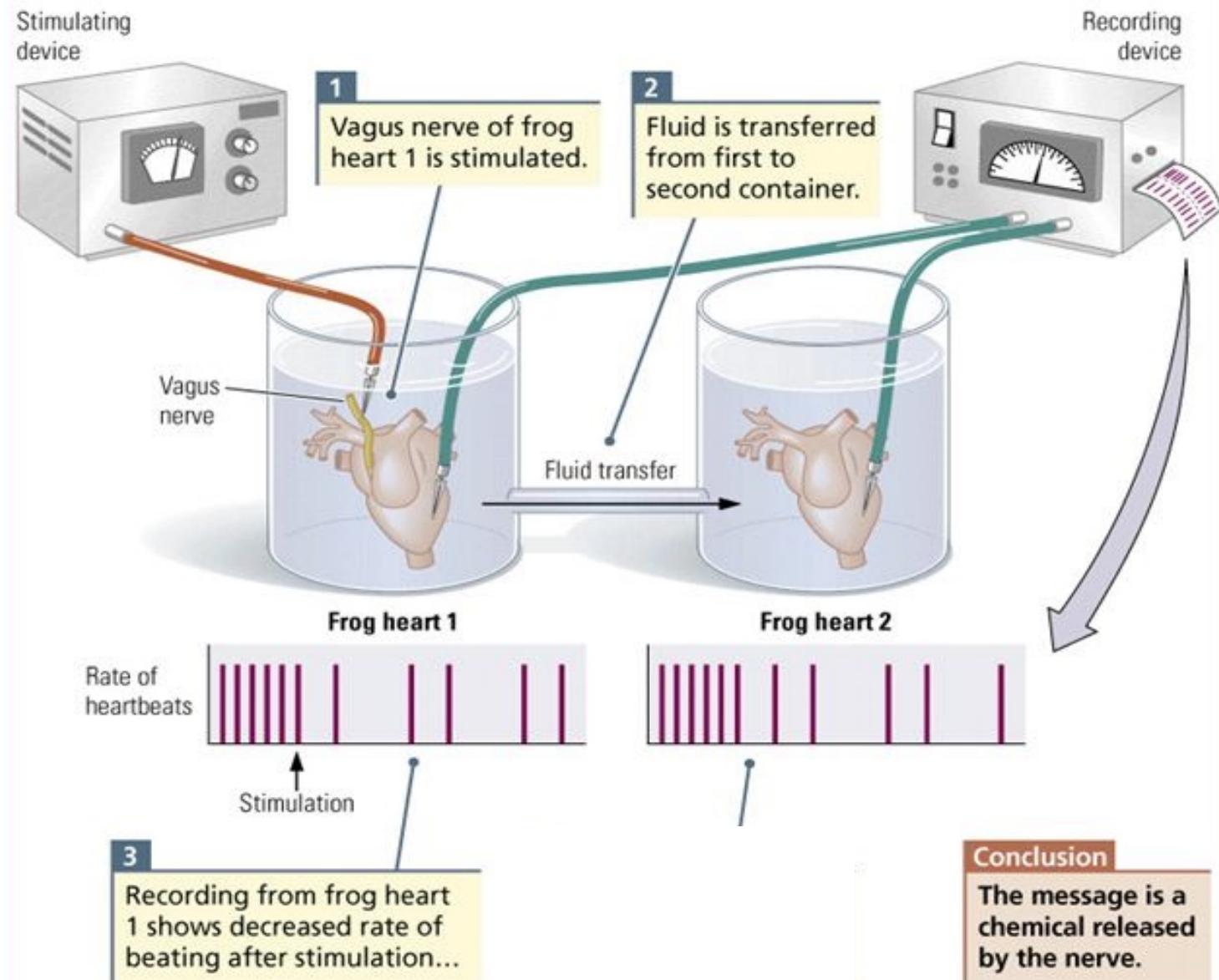
*...The night before Easter Sunday of that year (1920) I woke, turned on the light and jotted down a few notes on a tiny slip of thin paper. Then I fell asleep again. It occurred to me at six o'clock in the morning that during the night I had written down something most important, but I was unable to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

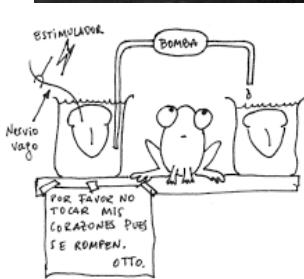
*...The next night, the idea returned.  
It was the design of an experiment to determine whether or not the hypothesis of chemical transmission that I had uttered 17 years ago was correct.*

*I got up immediately, went to the laboratory, and performed a single experiment on a frog's heart according to the nocturnal design.*

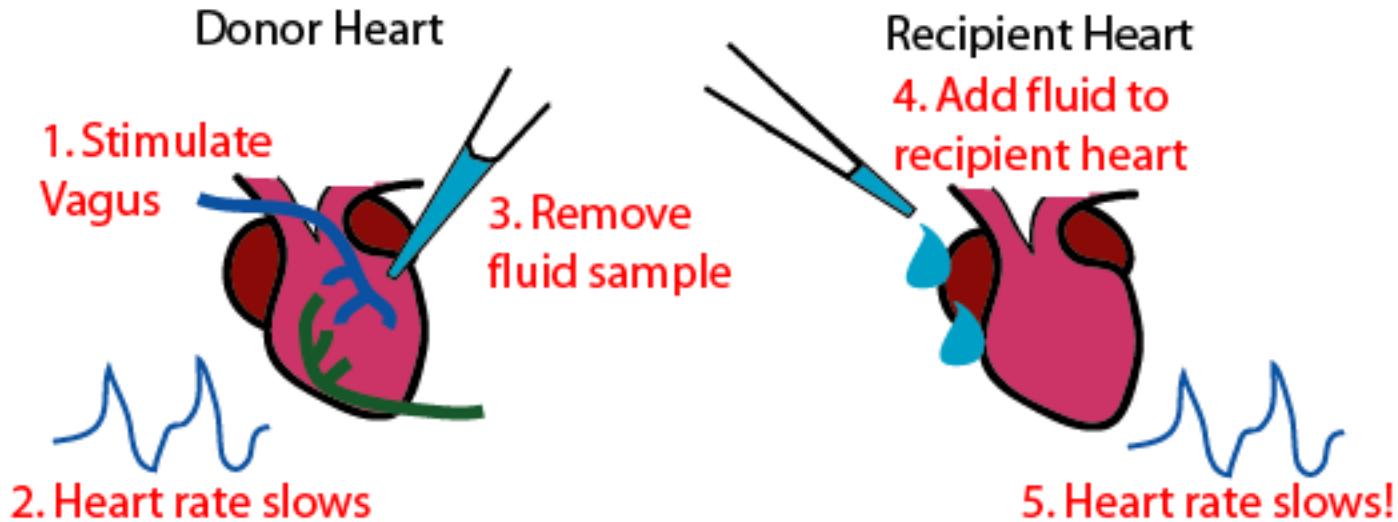


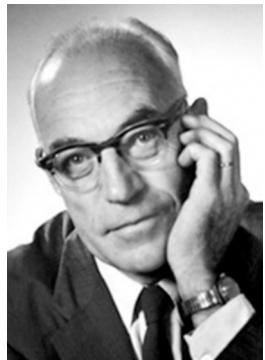
# 1921: Otto Loewi ottiene la prima prova diretta a favore dell'esistenza di un neurotrasmettore





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



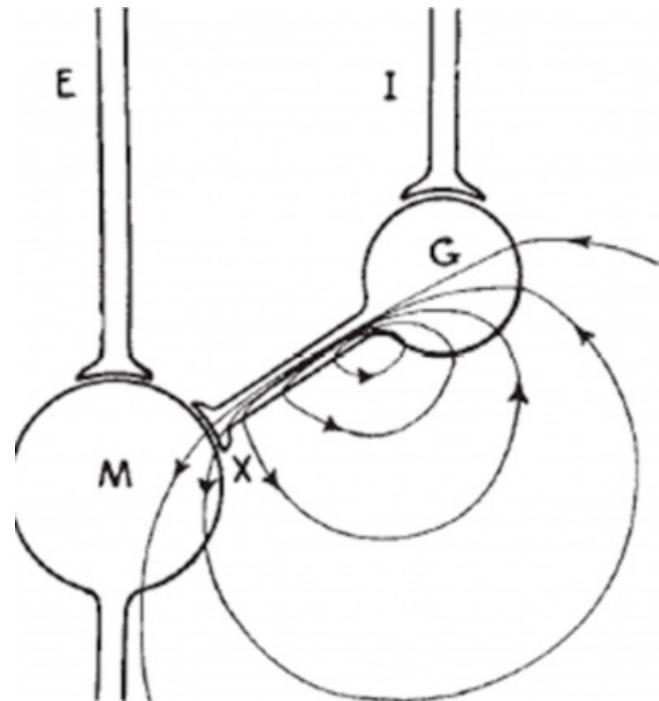


## 1947: John Eccles ottiene la prova della presenza di trasmissione chimica nel cervello

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)

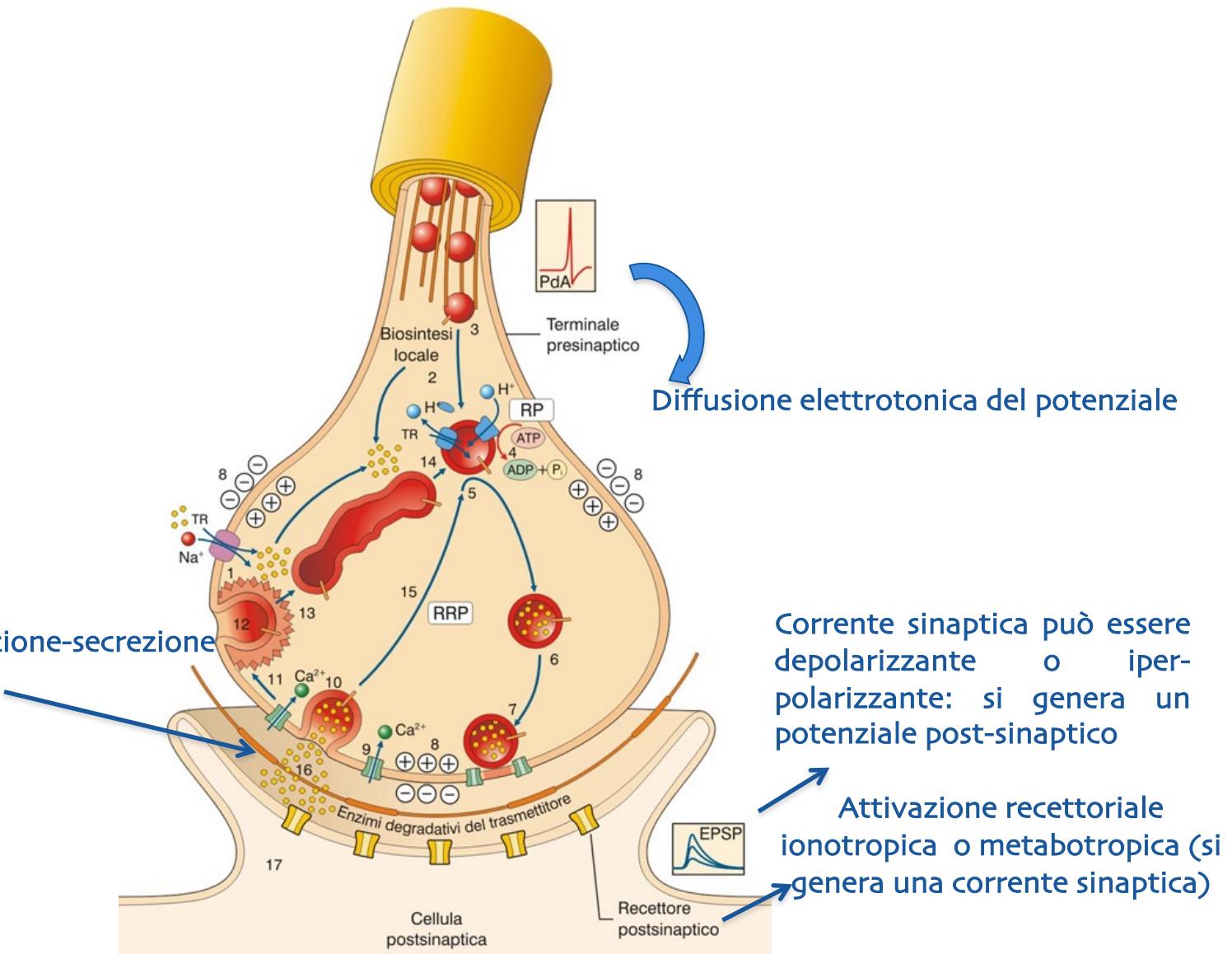
*....Then in 1947 I developed an electrical theory of synaptic inhibitory action, which conformed with all the available experimental evidence. Incidentally this theory came to me in a dream. On awakening I remembered the near tragic loss of Loewi's dream so I kept myself awake for an hour or so going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



# Neurotrasmettitori

anni '30-'60

Acetilcolina  $\textcircled{R}_e$

Noradrenalina

Adrenalina

Dopamina

Serotoninina

anni '70

GABA  $\textcircled{R}_i$

Glutammato  $\textcircled{R}_e$

Glicina  $\textcircled{R}_i$

anni successivi

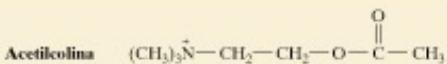
Istamina

Aspartato  $\textcircled{R}_e$

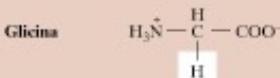
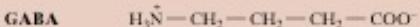
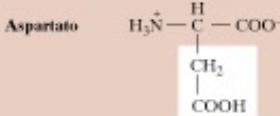
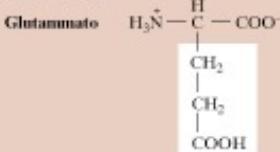
ATP  $\textcircled{R}_e$

Polipeptidi

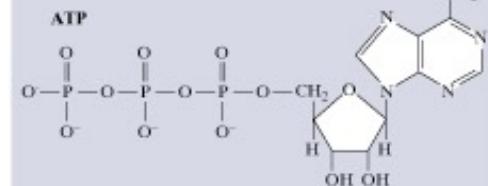
## NEUROTRASMETTITORI A BASSO PESO MOLECOLARE



### AMMINOACIDI



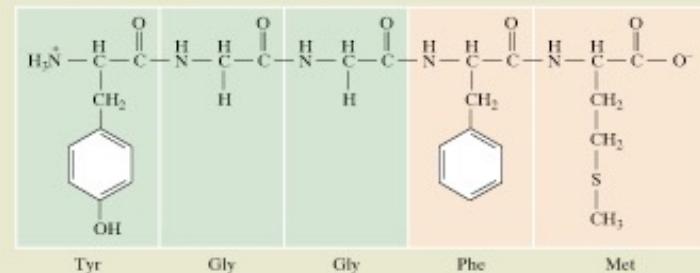
### PURINE



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



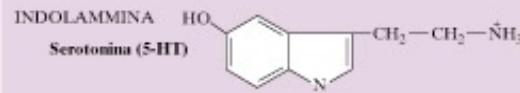
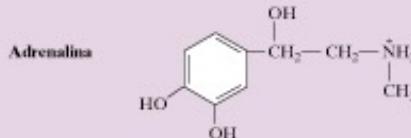
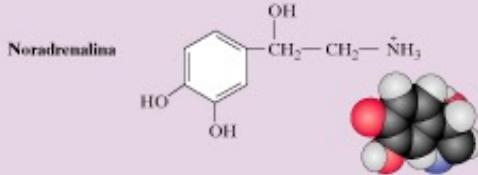
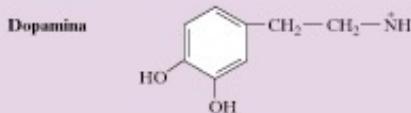
Esempio: Met-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)



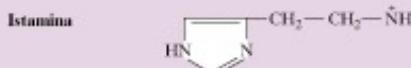
## Derivate dal catecolo (anello benzenico idrossilato)

### AMMINE BIOGENE

#### CATECOLAMMINA



#### IMIDAZOLAMMINA



<sup>®</sup> neurotrasmettitori che mediano (anche se non sempre) la trasmissione sinaptica rapida eccitatoria (e) ed inibitoria (i)