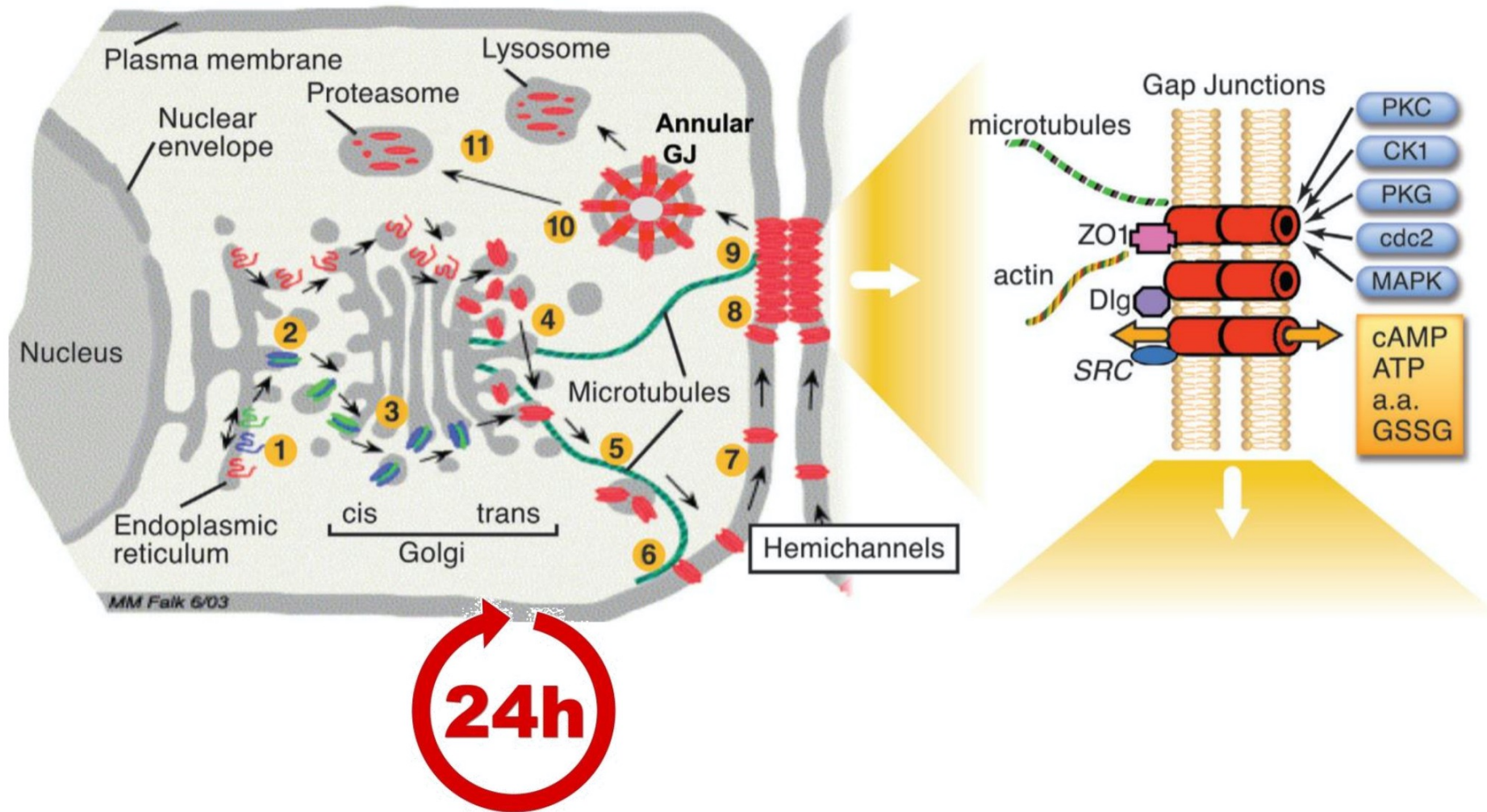
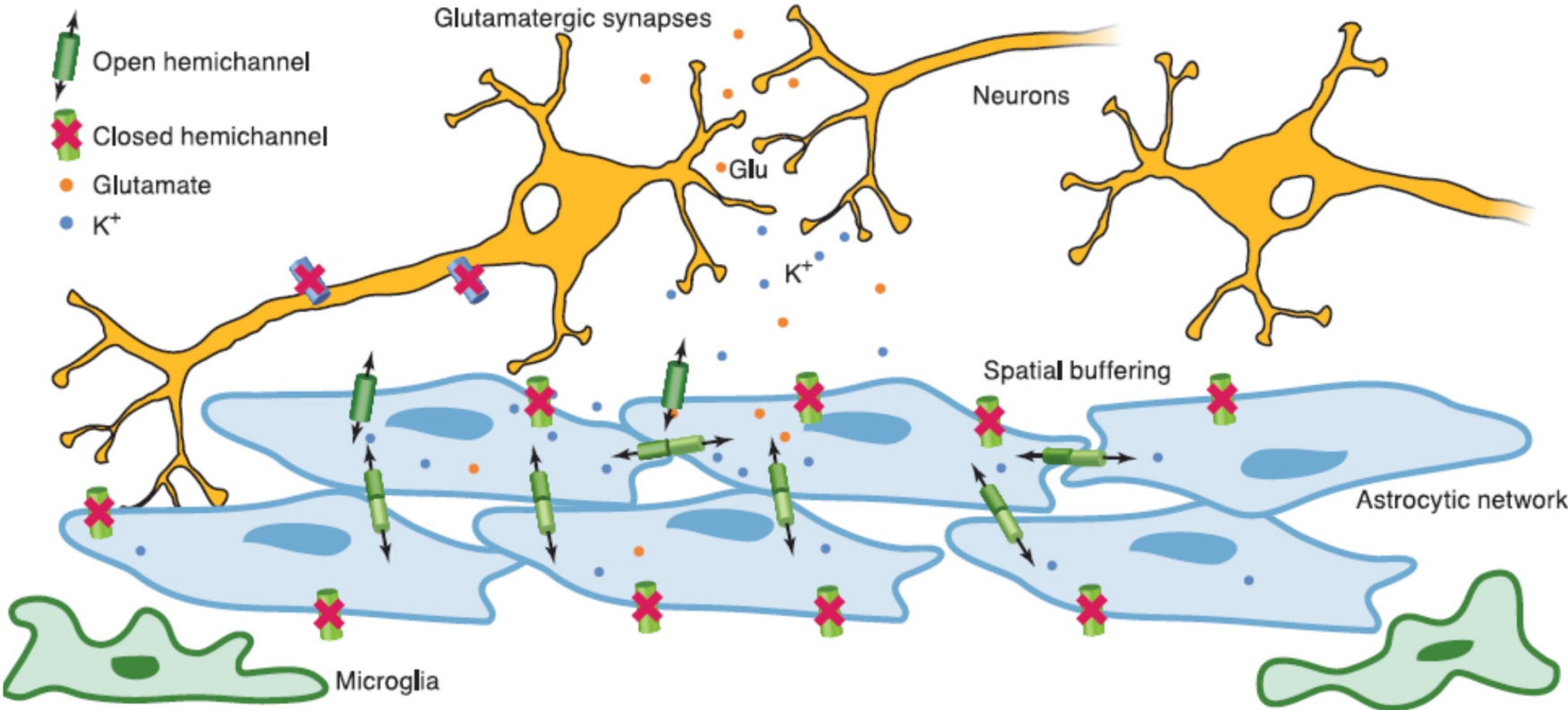


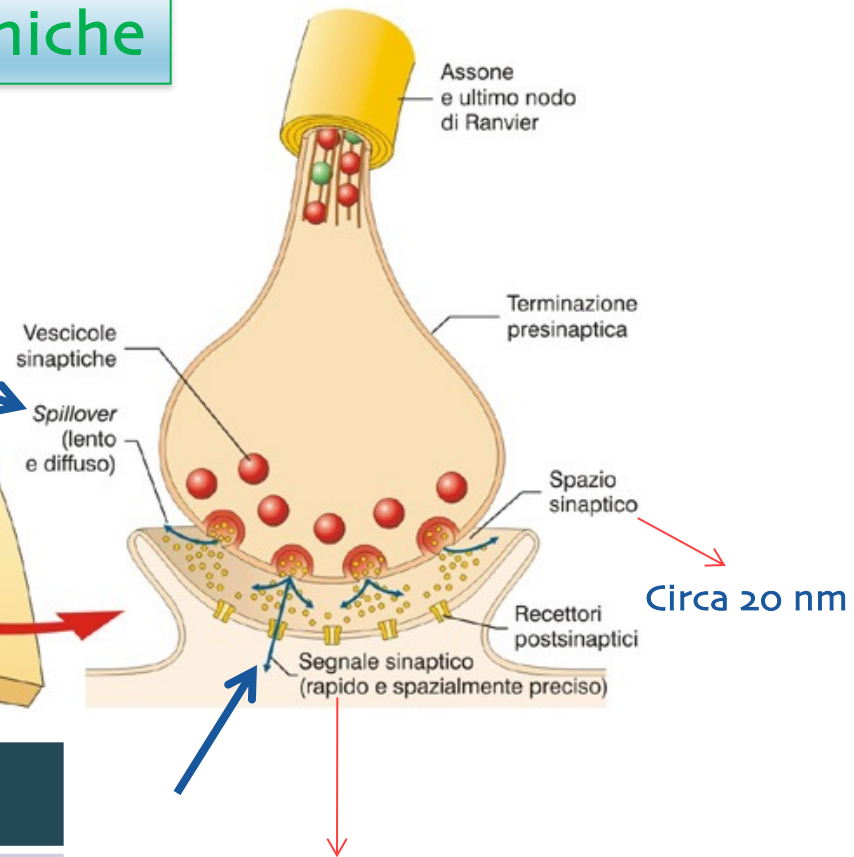
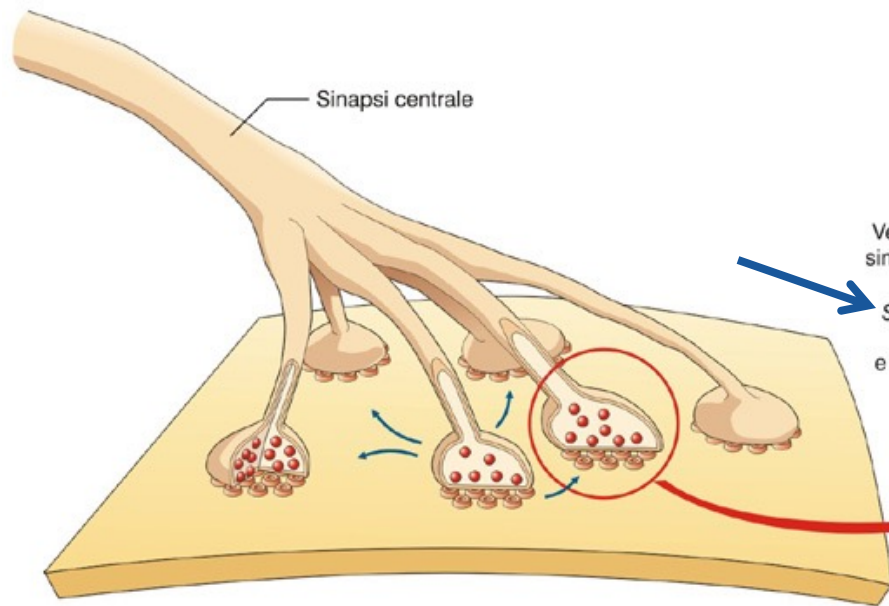
Sintesi delle connessine loro modulazione



Le giunzioni elettriche esistono anche tra gli astrociti



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 efastica: 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

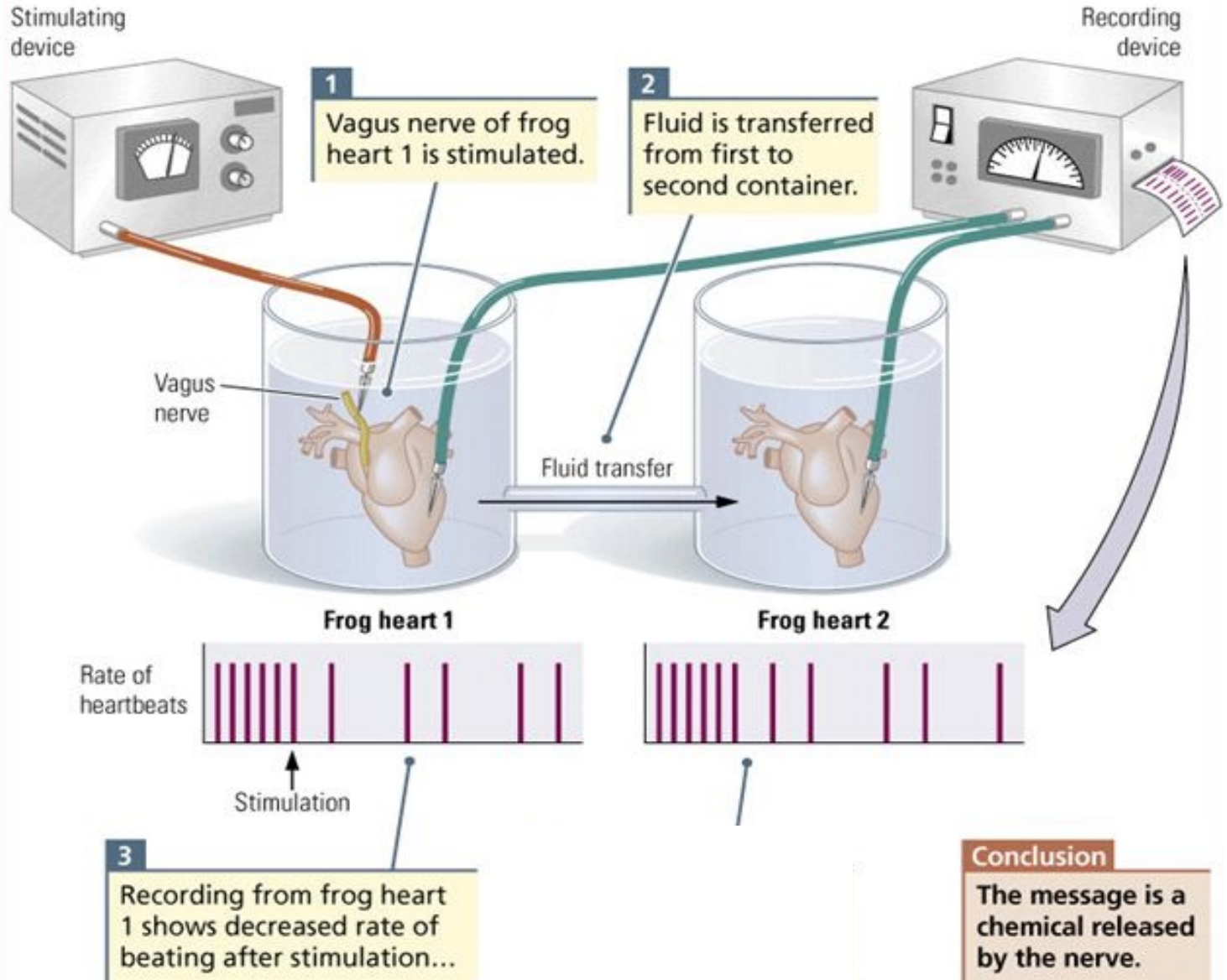
Nobel prize con Dale nel 1936 per il loro lavoro che portò alla dimostrazione della trasmissione sinaptica chimica

Otto Loewi's dream

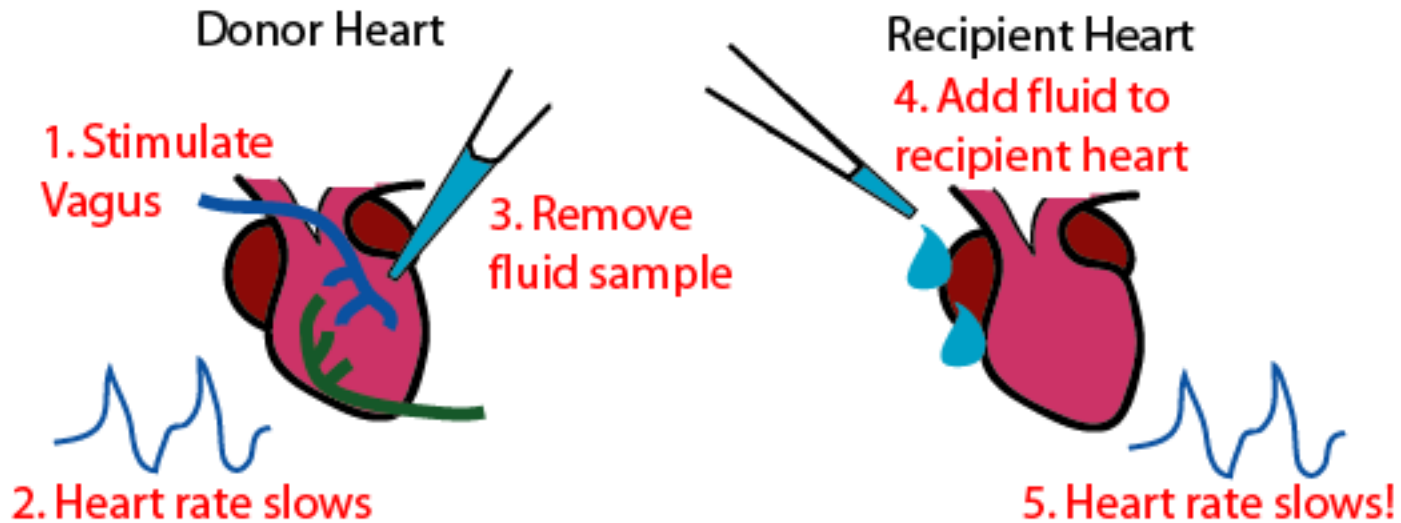
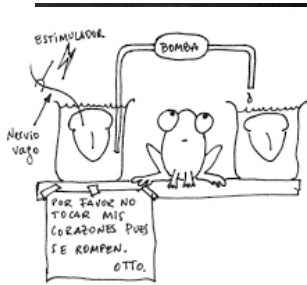
...The night before Easter Sunday of that year (1920) I woke, turned on the light and jotted down a few notes on a tiny slip of thin paper. Then I fell asleep again. It occurred to me at six o'clock in the morning that during the night I had written down something most important, but I was unable to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

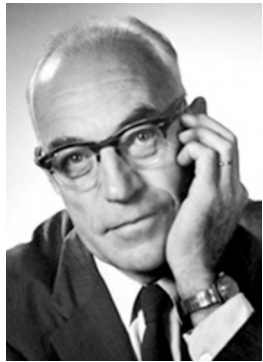
...The next night, the idea returned. It was the design of an experiment to determine whether or not the hypothesis of chemical transmission that I had uttered 17 years ago was correct. I got up immediately, went to the laboratory, and performed a single experiment on a frog's heart according to the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



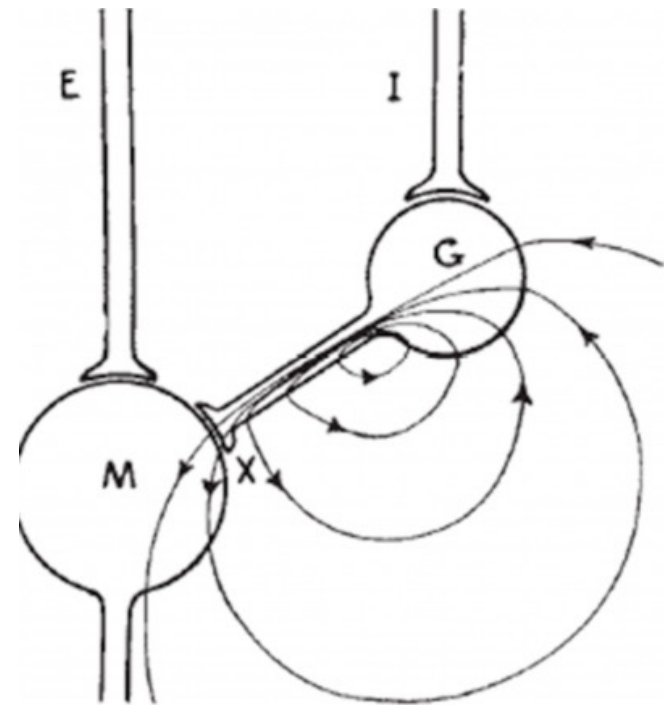


1947: John Eccles ottiene la prova della presenza di trasmissione chimica nel cervello

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.

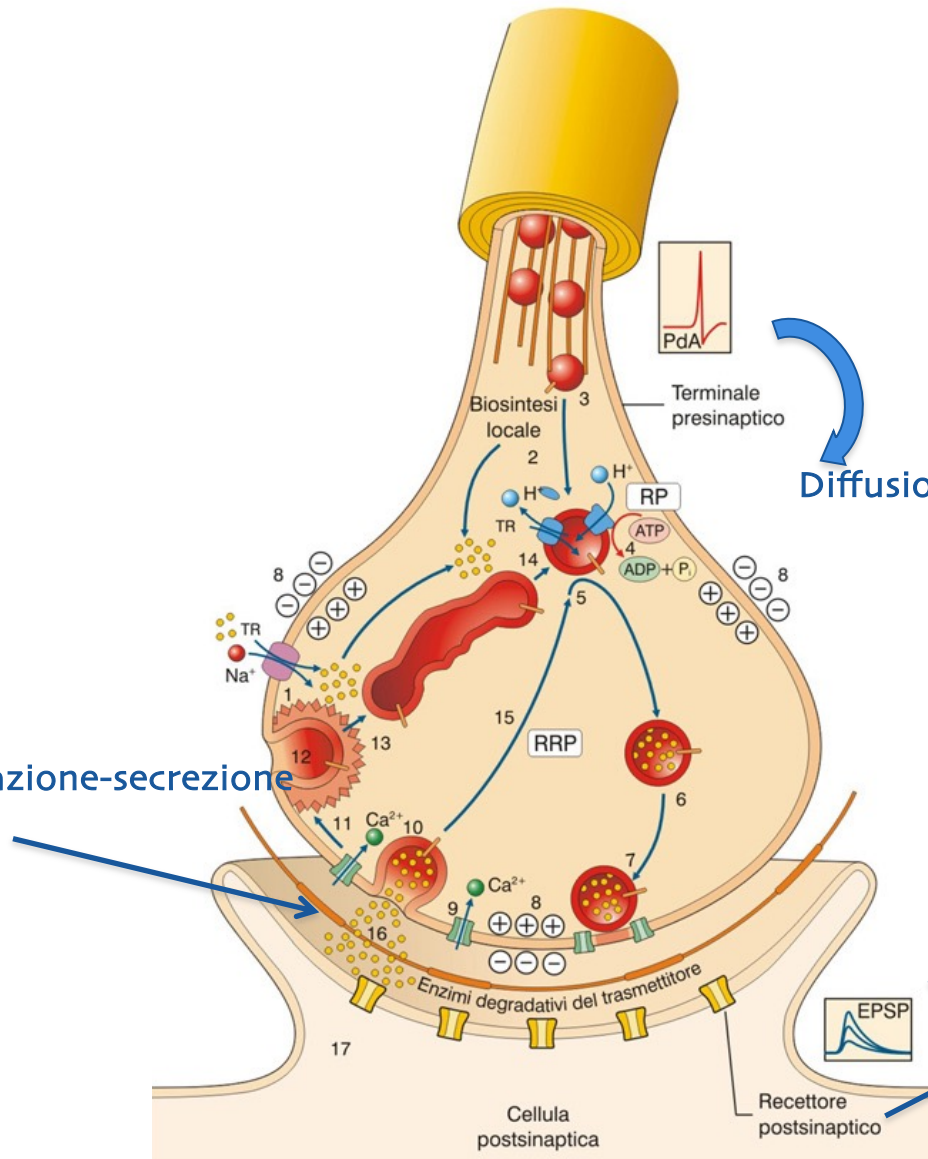


Model of Golgi-cell inhibition

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



Diffusione elettrotonica del potenziale

Corrente sinaptica può essere depolarizzante o iperpolarizzante: si genera un potenziale post-sinaptico

Attivazione recettoriale ionotropica o metabotropica (si genera una corrente sinaptica)

Accoppiamento eccitazione-secrezione

Neurotrasmettitori

anni '30-'60

Acetilcolina $\text{\textcircled{R}}_e$

Noradrenalina

Adrenalina

Dopamina

Serotonina

anni '70

GABA $\text{\textcircled{R}}_i$

Glutammato $\text{\textcircled{R}}_e$

Glicina $\text{\textcircled{R}}_i$

anni successivi

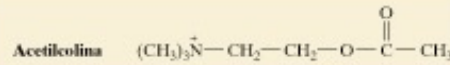
Istamina

Aspartato $\text{\textcircled{R}}_e$

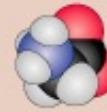
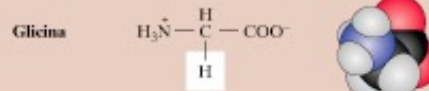
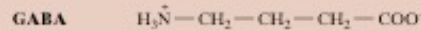
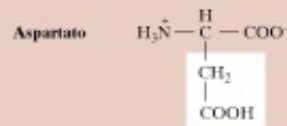
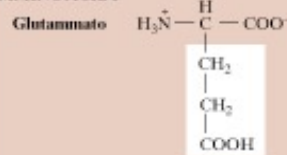
ATP $\text{\textcircled{R}}_e$

Polipeptidi

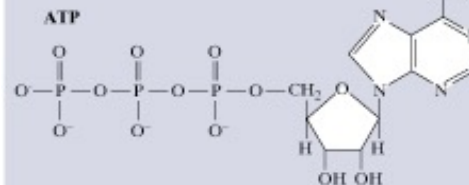
NEUROTRASMETTITORI A BASSO PESO MOLECOLARE



AMMINOACIDI



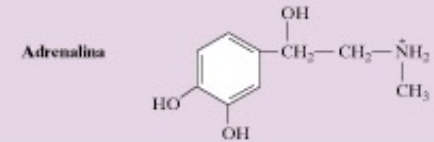
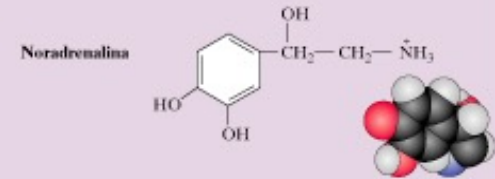
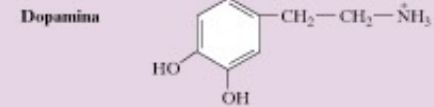
PURINE



Derivate dal catecolo (anello benzenico idrossilato)

AMMINE BIOGENE

CATECOLAMMINE



INDOLAMMINA

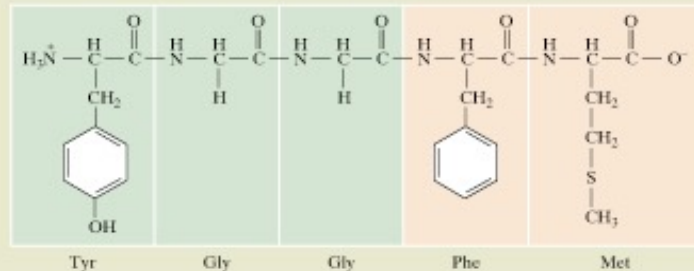


IMIDAZOLAMMINA



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

Esempio: **Met-enkefalina** (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)



Tyr

Gly

Gly

Phe

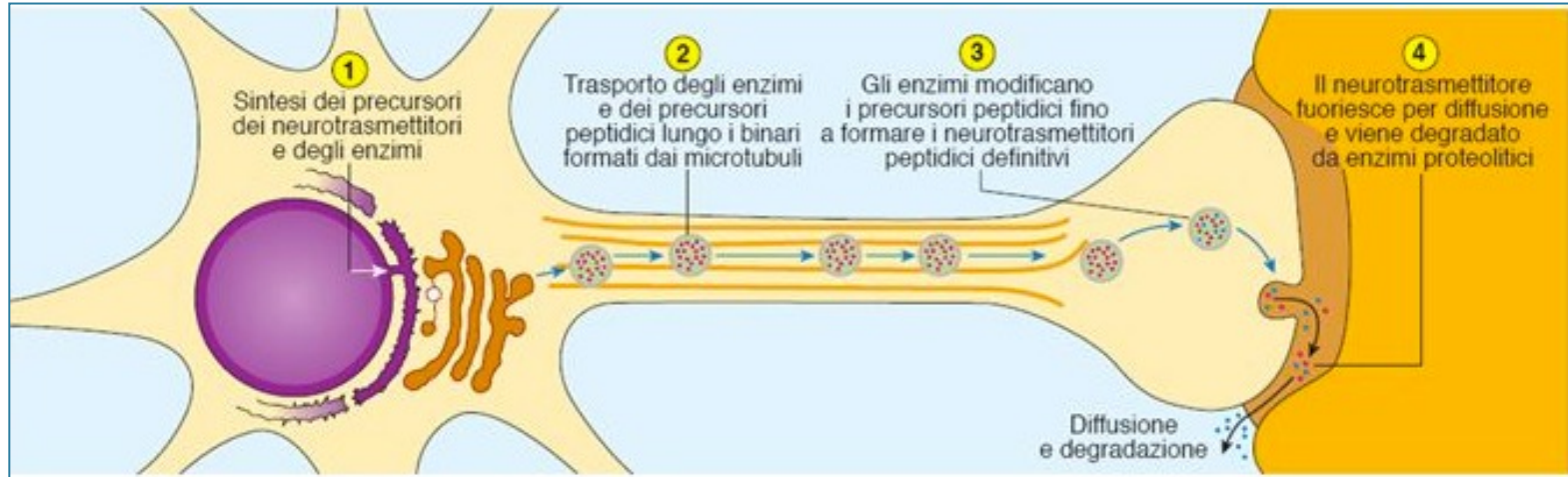
Met

Criteri fondamentali per definire una sostanza come neurotrasmettitore

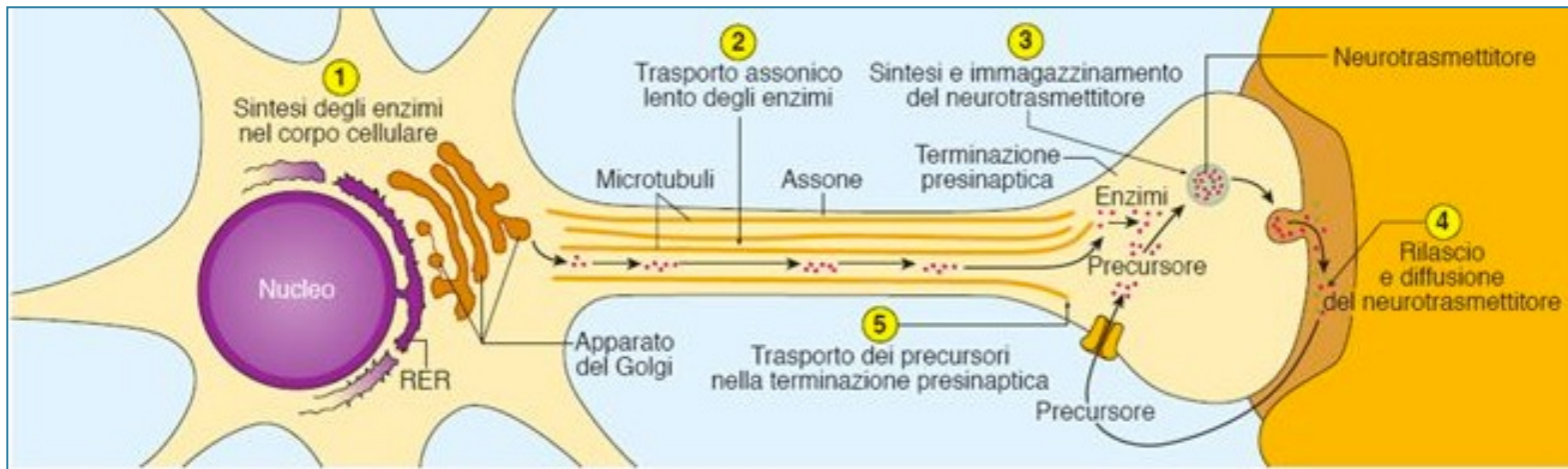
1. Deve essere rilasciato, in una forma chimicamente o farmacologicamente caratterizzabile, durante l'attività del neurone pre-sinaptico ed il rilascio deve essere Ca^{2+} -dipendente
2. Sulla cellula postsinaptica devono essere presenti recettori specifici e, se applicato direttamente su una cellula postsinaptica, deve evocare esattamente gli stessi effetti di una stimolazione presinaptica
3. L'azione del neuromediatore può essere mimata da un **AGONISTA**, una molecola naturale o di sintesi che, legandosi al recettore, esercita lo stesso effetto del mediatore naturale
4. La sua azione deve essere bloccata dagli stessi agenti farmacologici (**ANTAGONISTI**) che bloccano la trasmissione naturale di quella data sinapsi con una modalità dose-dipendente
5. Deve esistere un meccanismo appropriato di terminazione dell'azione del neurotrasmettitore putativo

Sintesi dei neurotrasmettitori: generalità

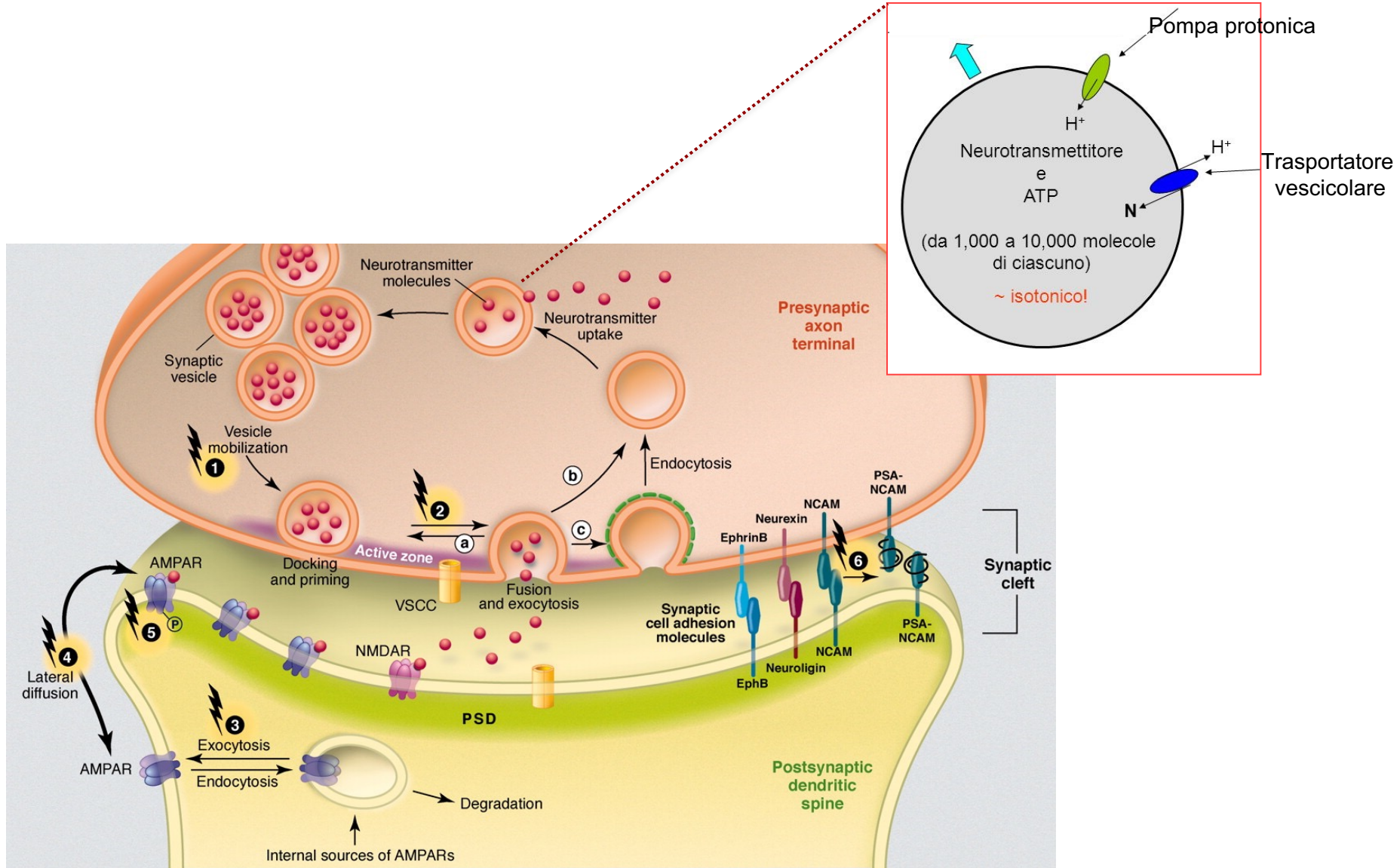
Neurotrasmettitori peptidici: Trasporto assonale rapido 400 mm/giorno



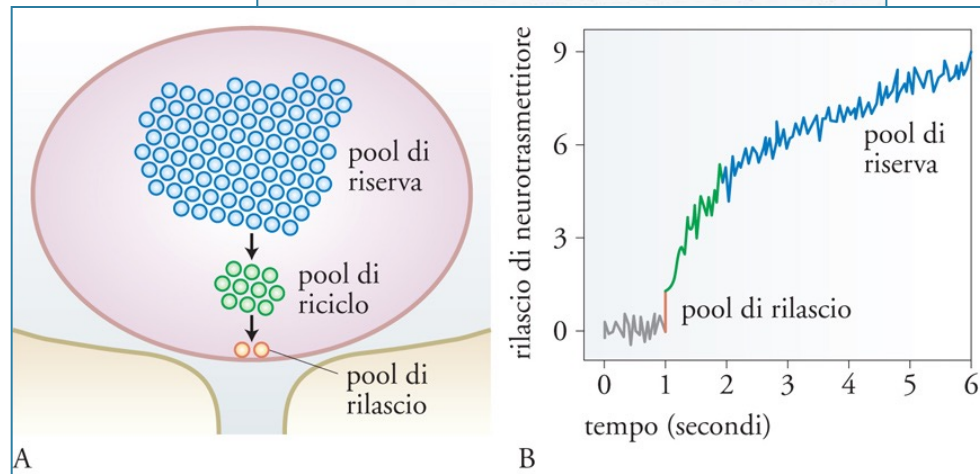
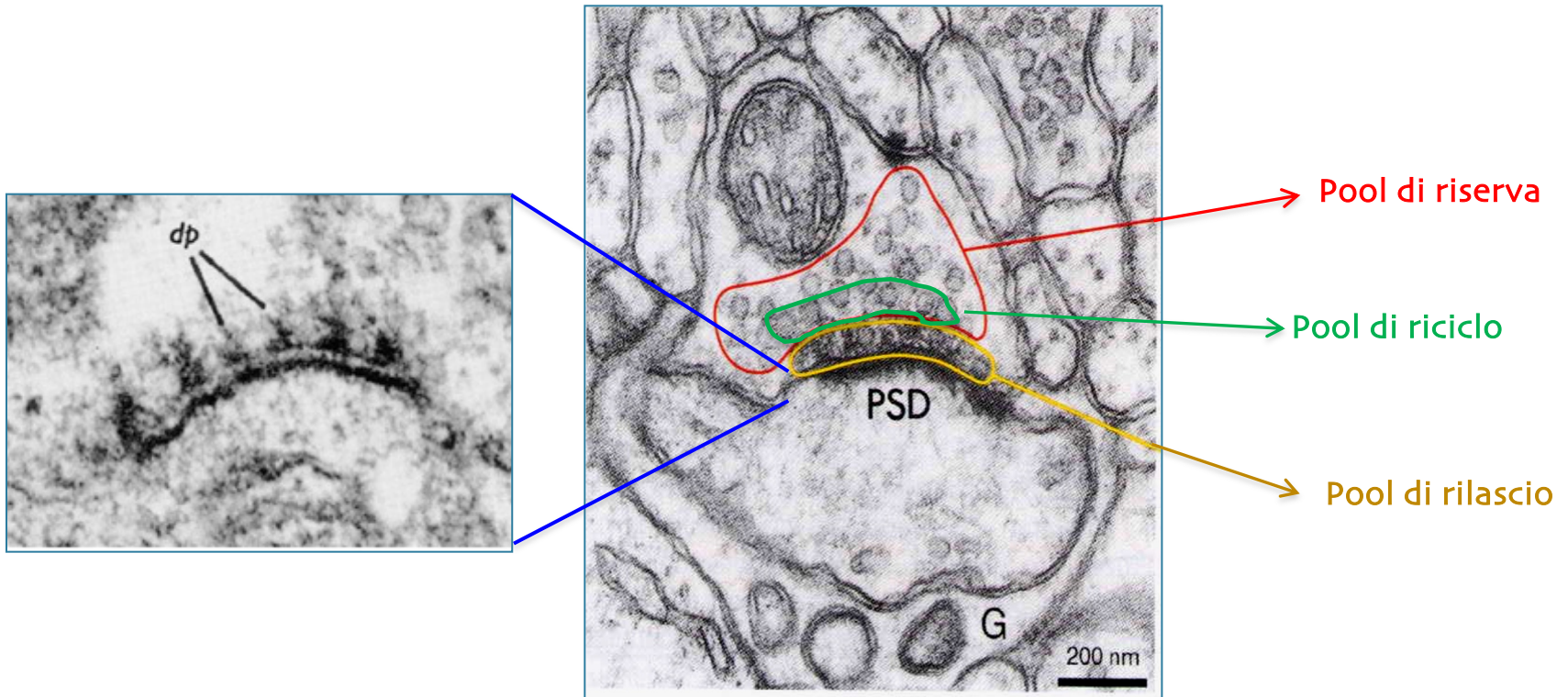
Neurotrasmettitori a basso peso molecolare: trasporto assonale lento: 0,5-5 mm/giorno

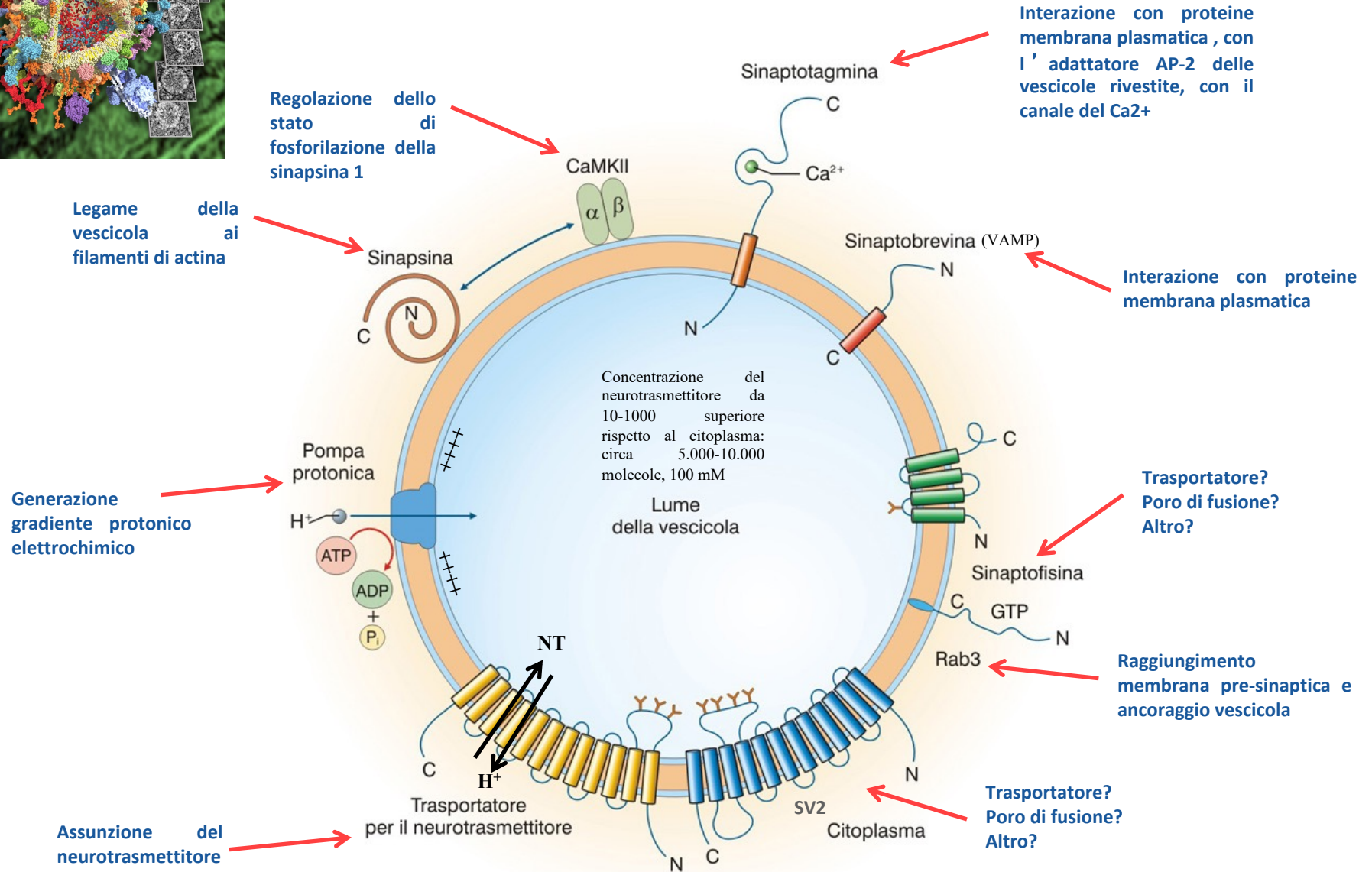
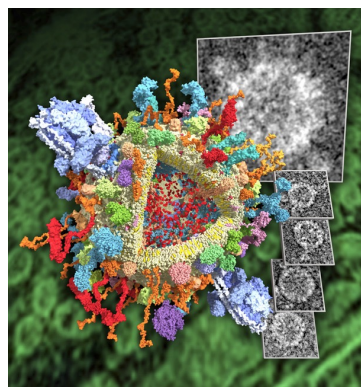


Sintesi dei neurotrasmettitori: generalità



Organizzazione tipica di un terminale pre-sinaptico

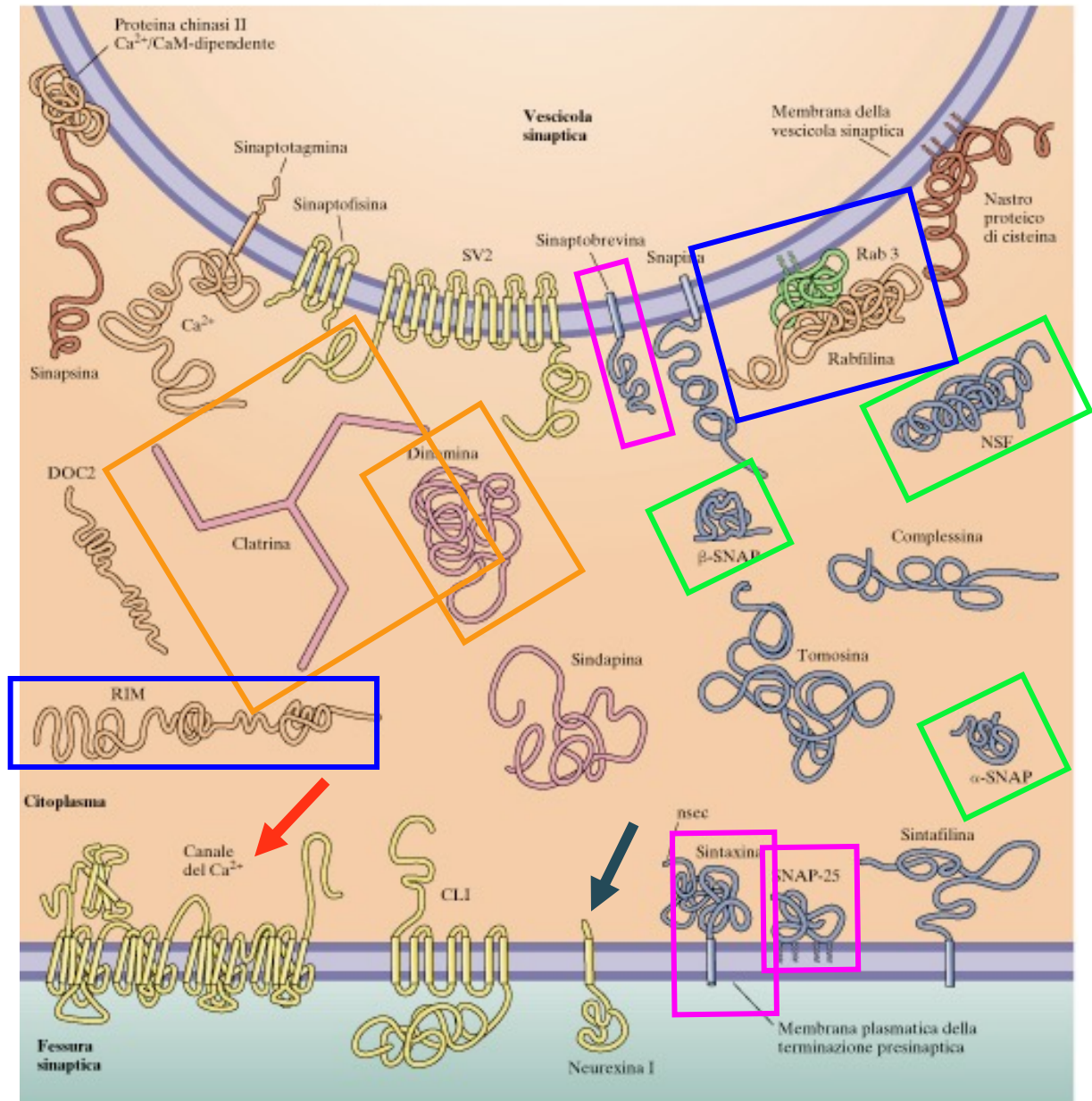




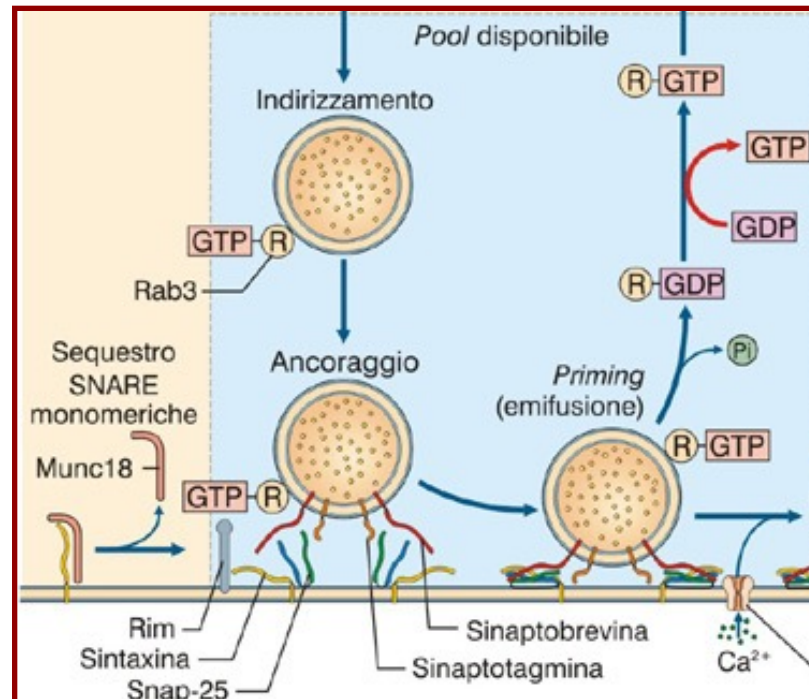
SNARE: SNAP-receptors (v-SNARE e t-SNARE)

NSF: Fattore sensibile alla N-ethylmaleimide

SNAP: proteine solubili di attacco a NSF



Fase I: ancoraggio e *priming*



Fase II: Rilascio del neurotrasmettitore. v-SNARE e t-SNARE:

