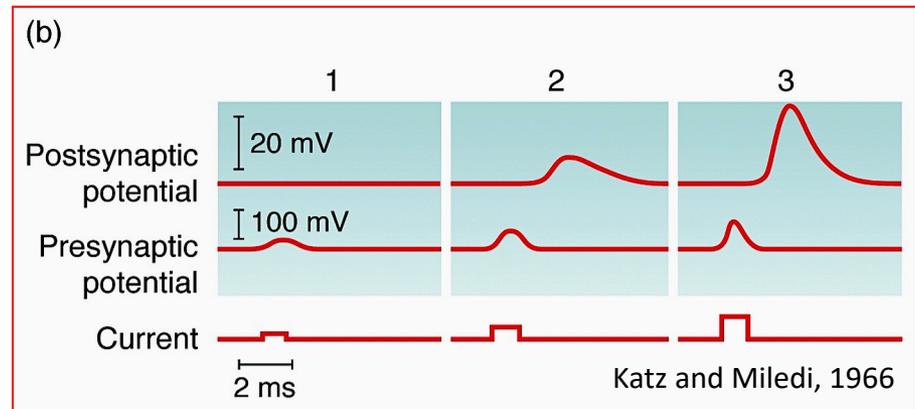
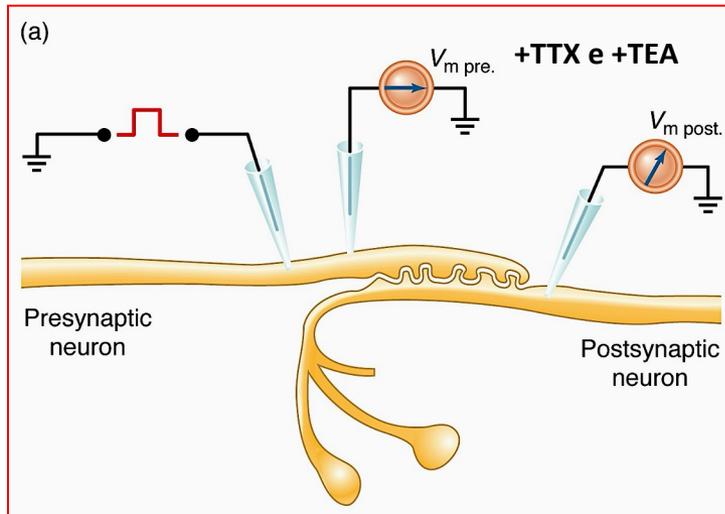
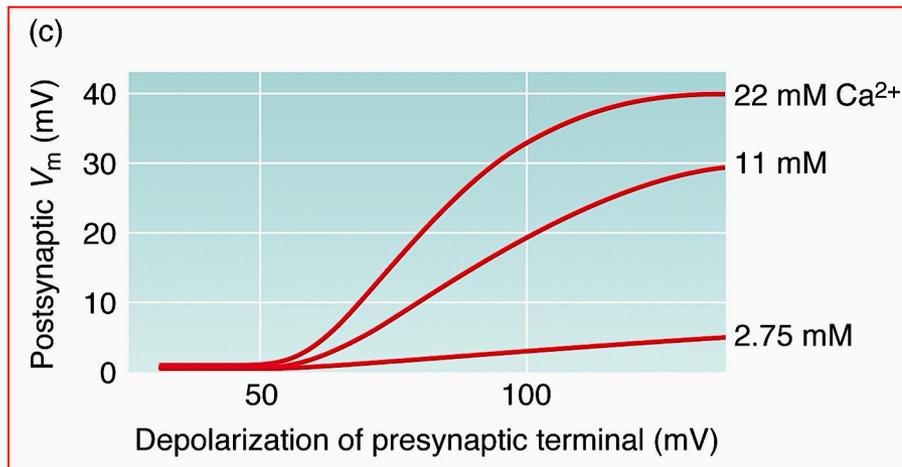


Accoppiamento depolarizzazione-rilascio del neurotrasmettitore



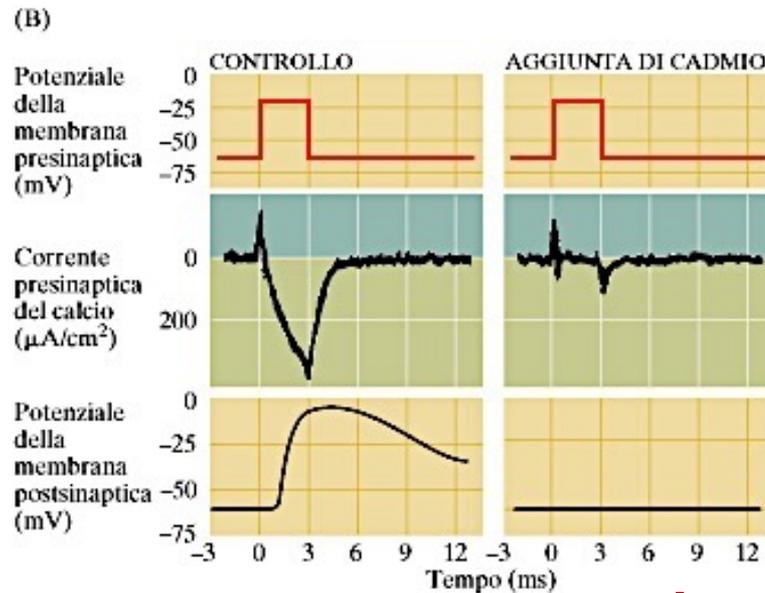
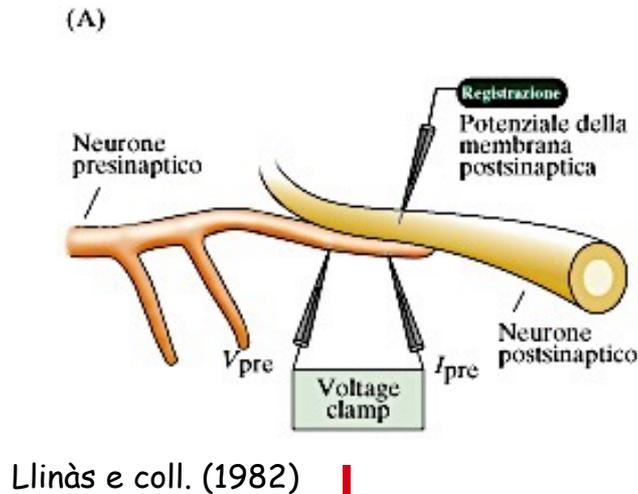
I flussi di Na^+ e K^+ responsabili del PA NON sono necessari per il rilascio del NT



Il Ca^{2+} extracellulare è importante

Riducendo Ca^{2+} extracellulare si riduce l'ampiezza della depolarizzazione della membrana postsinaptica (Katz e Miledi)

...altre prove sperimentali

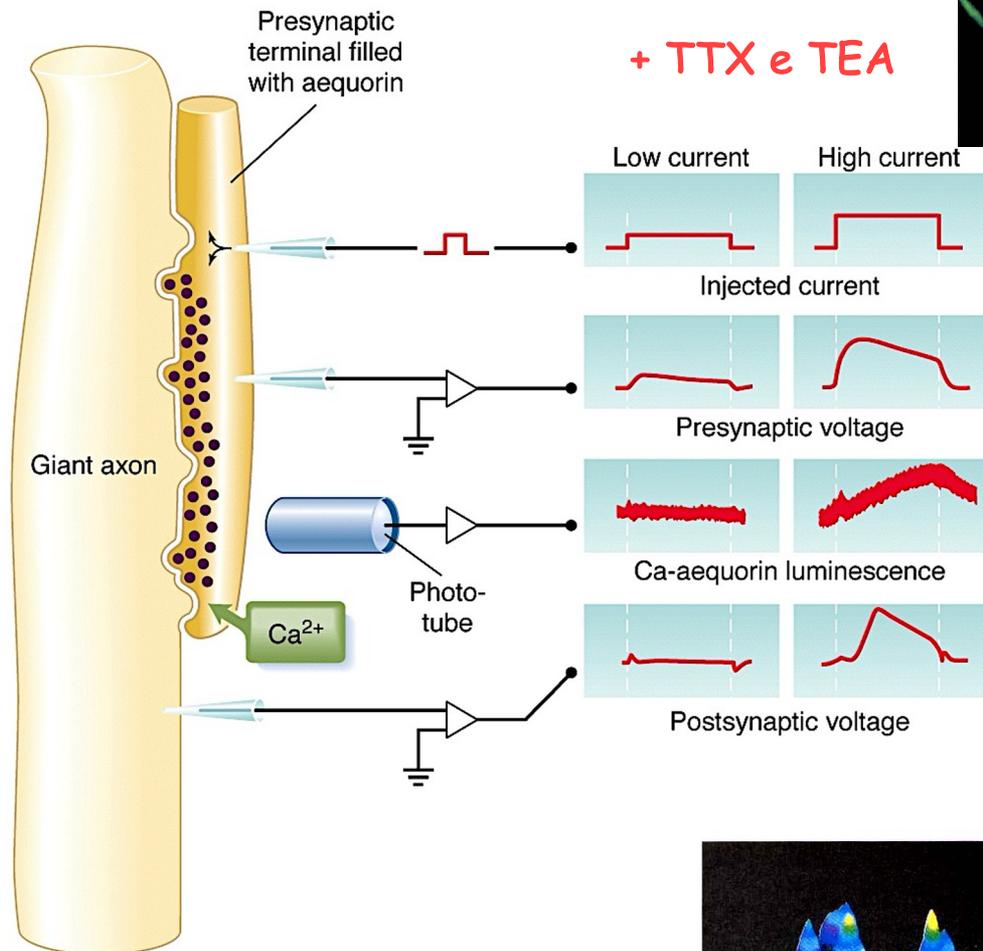


Blocco del voltaggio per studiare le correnti di Ca^{2+}

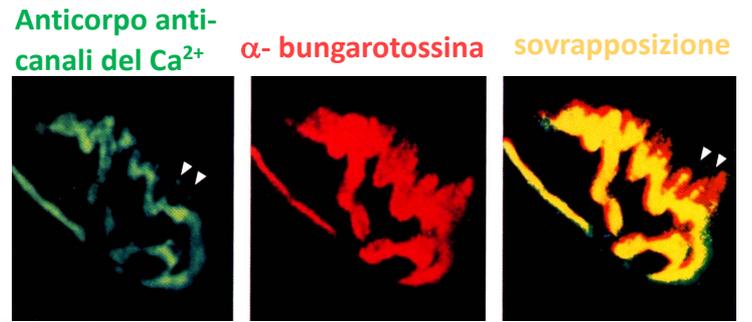
Aggiunta di cadmio (magnesio, nickel, manganese e cobalto)



Aggiunta di ω -conotossina, che blocca canali Ca^{2+} -voltaggio dipendenti del tipo N
Ha potenti proprietà analgesiche (100-1000 volte quella della morfina)

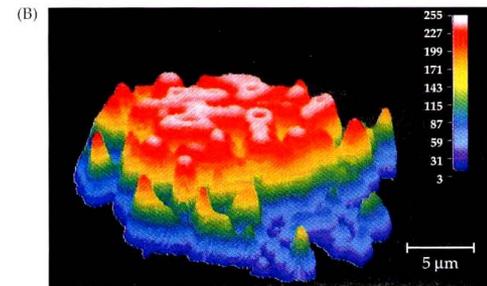
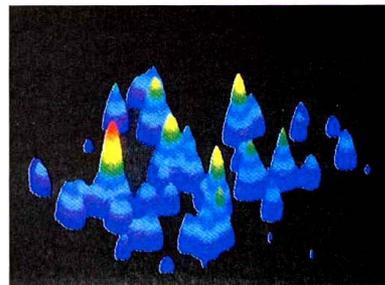


+ TTX e TEA



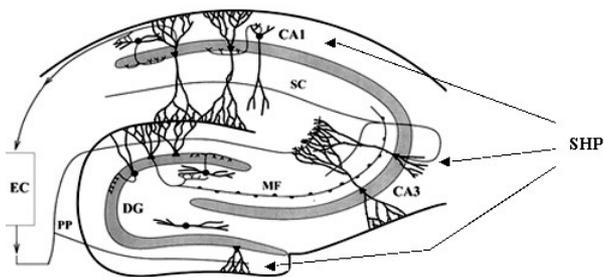
Immunolocalizzazione di canali del Ca²⁺ nel terminale pre-sinaptico

Ca²⁺ raggiunge 100-200 mM in circa 200 ms



microfluorimetria

Replica in fibre muscoide di ippocampo

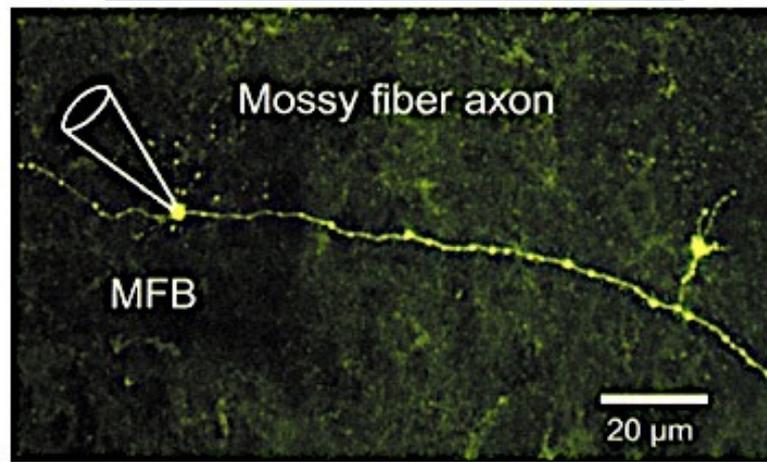


Pipetta di *patch* su un terminale sinaptico di una fibra muscoide

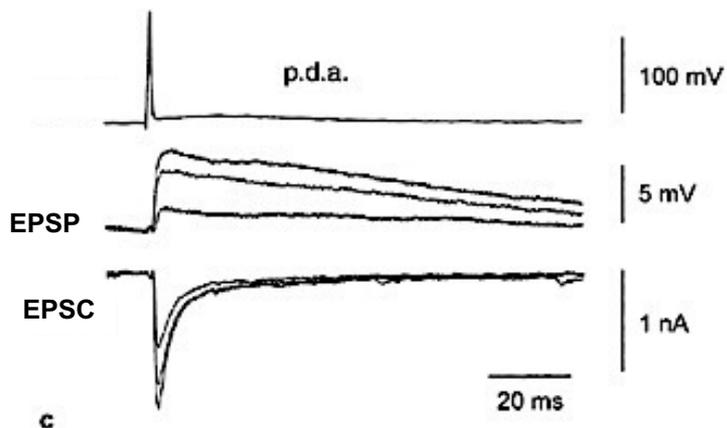


a

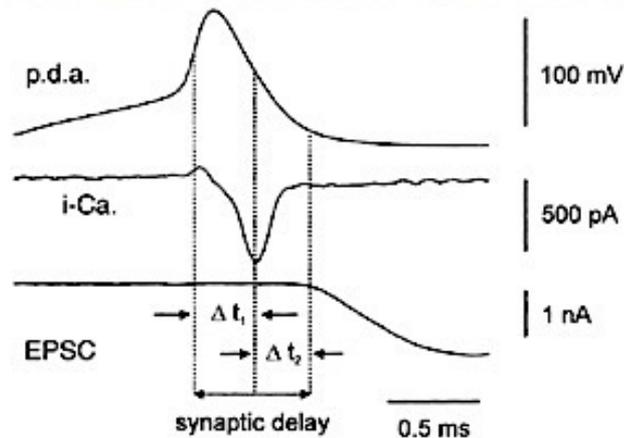
Riempimento dell'assone con un tracciante fluorescente



b

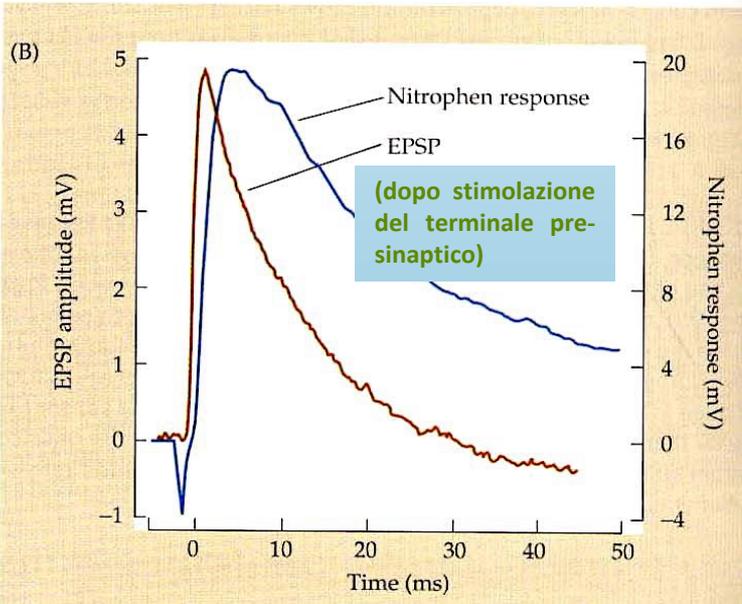
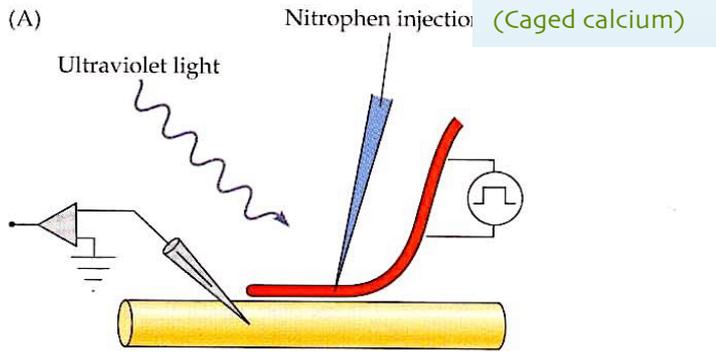


c



d

"Ca²⁺" ingabbiato



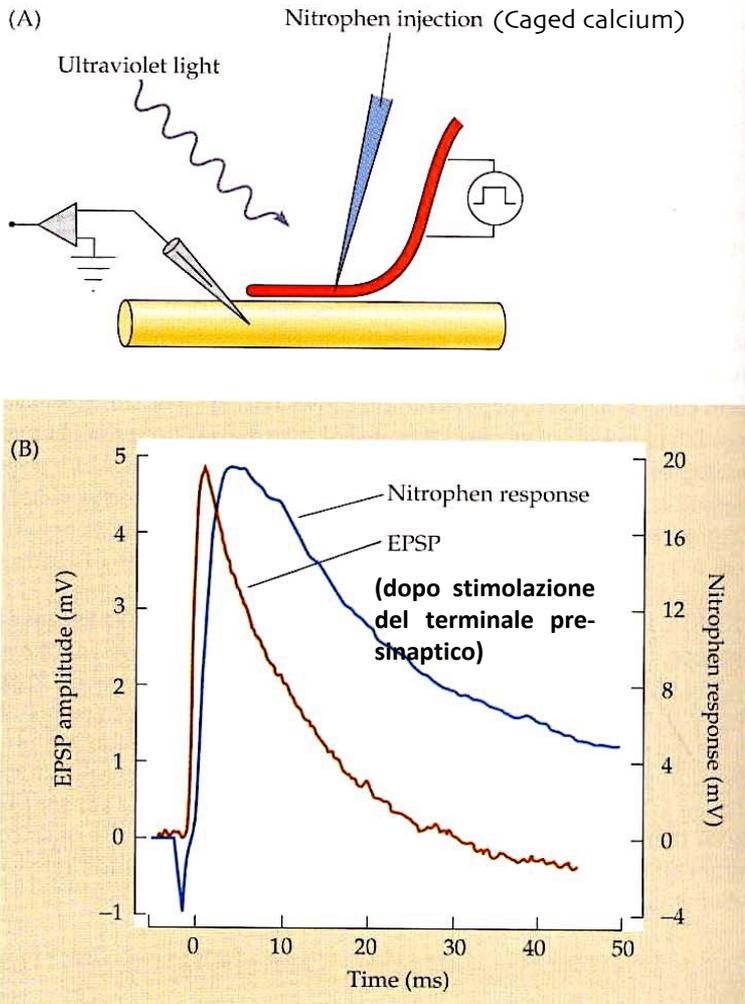
Rapida generazione fotochimica di composti biologicamente attivi a partire da precursori fotosensibili: complessi molecolari contenenti un gruppo di protezione, costituito da un *o*-nitrobenzile. In seguito ad irraggiamento con luce ad una lunghezza d'onda compresa tra 300 e 400 nm sottostanno ad una reazione ossido-riduttiva intramolecolare dando origine all'effettore e ad un nitroso-derivato come sottoprodotto.

Come gruppo di protezione, per il Ca²⁺ viene spesso usato il 1-(2-nitrofenil)etile ad elevata sensibilità fotolitica.

Primi modelli sperimentali: sinapsi gigante di calamaro e giunzione neuromuscolare del gambero

Risultati confermati nei terminali delle cellule bipolari della retina di pesce rosso

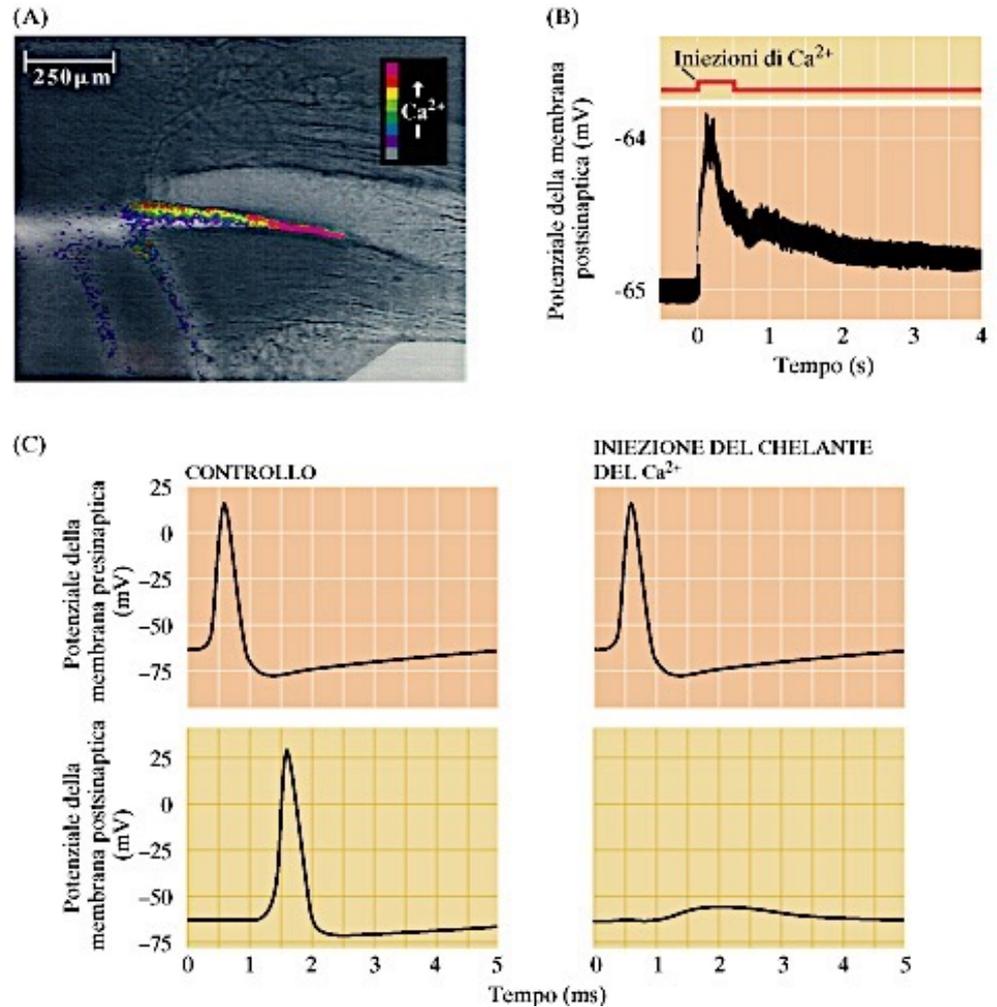
"Ca²⁺" ingabbiato



Primi modelli sperimentali: sinapsi gigante di calamaro e giunzione neuromuscolare del gambero

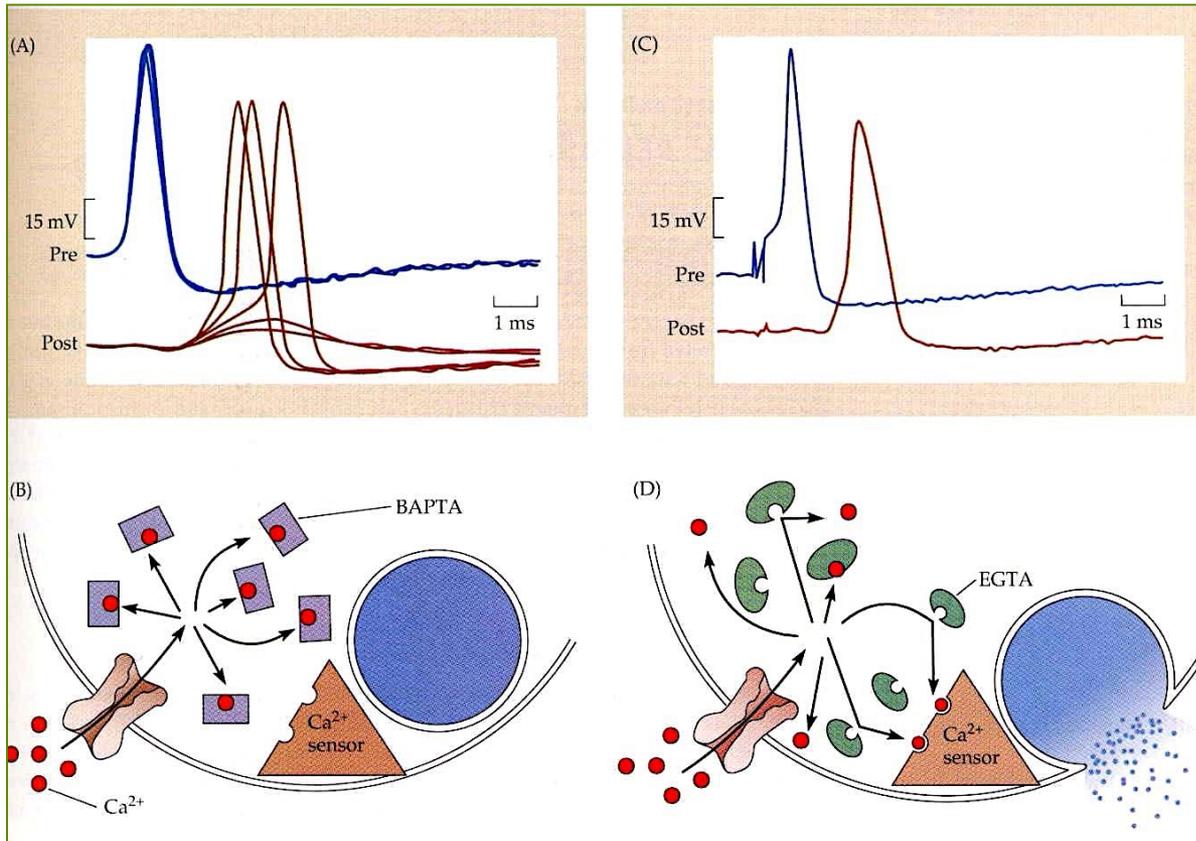
Risultati confermati nei terminali delle cellule bipolari della retina di pesce rosso

Chelanti del Ca²⁺



BAPTA (Acido Aminophenoxyethane-tetraacetico)

Localizzazione dei siti d'entrata del calcio

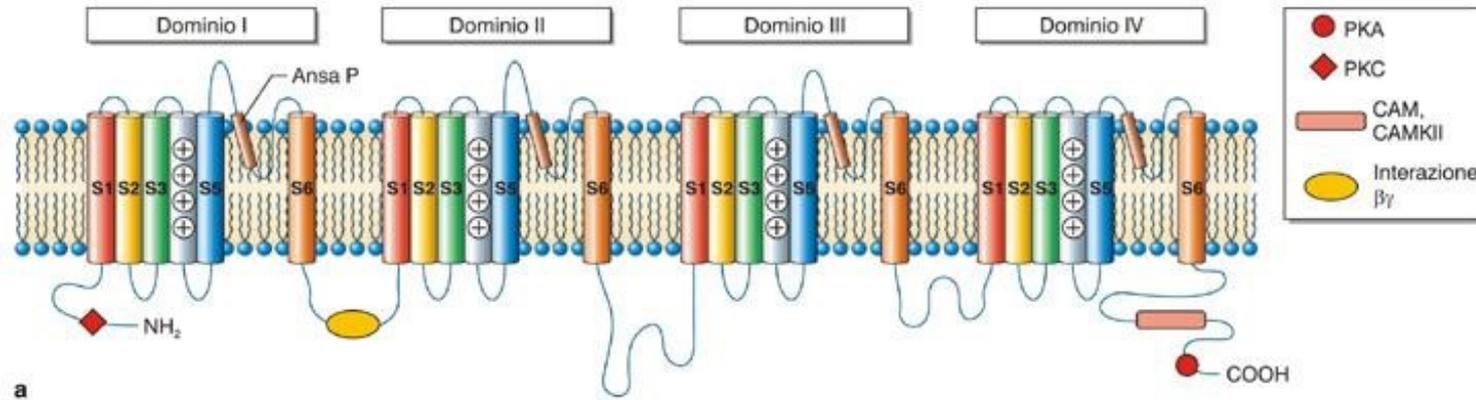


I canali del Ca²⁺ voltaggio-dipendenti che conducono la corrente responsabile dell'esocitosi si trovano a circa 100 nm dal sito di rilascio del neurotrasmettore

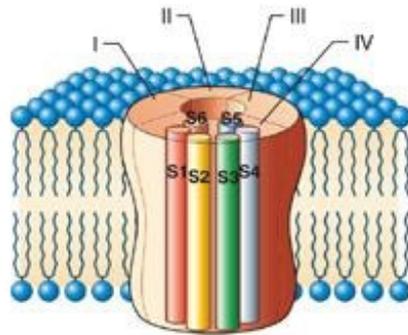
L'azione del Ca²⁺ viene limitata entro pochi millisecondi

- Presenza della pompa Ca²⁺-ATP e dello scambiatore Na⁺/Ca²⁺ per l'estruzione dal terminale
- Attivazione di canali del K⁺ del tipo K_{DR} e K_{Ca2+}
- In alcune sinapsi centrali sono presenti canali a rapida inattivazione
- Presenza di proteine tampone
- Meccanismo di accoppiamento al gradiente protonico della matrice interna dei mitocondri ne permette l'accumulo in questi organelli (meccanismo lento)

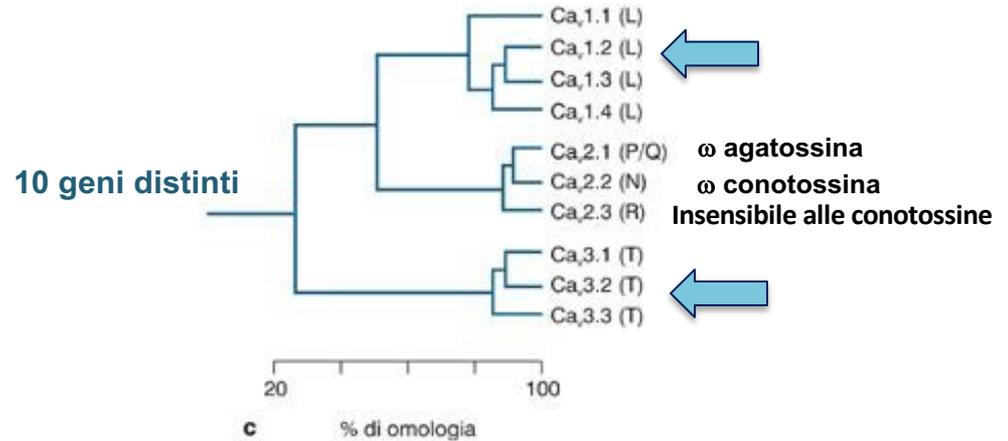
I canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti



a



b

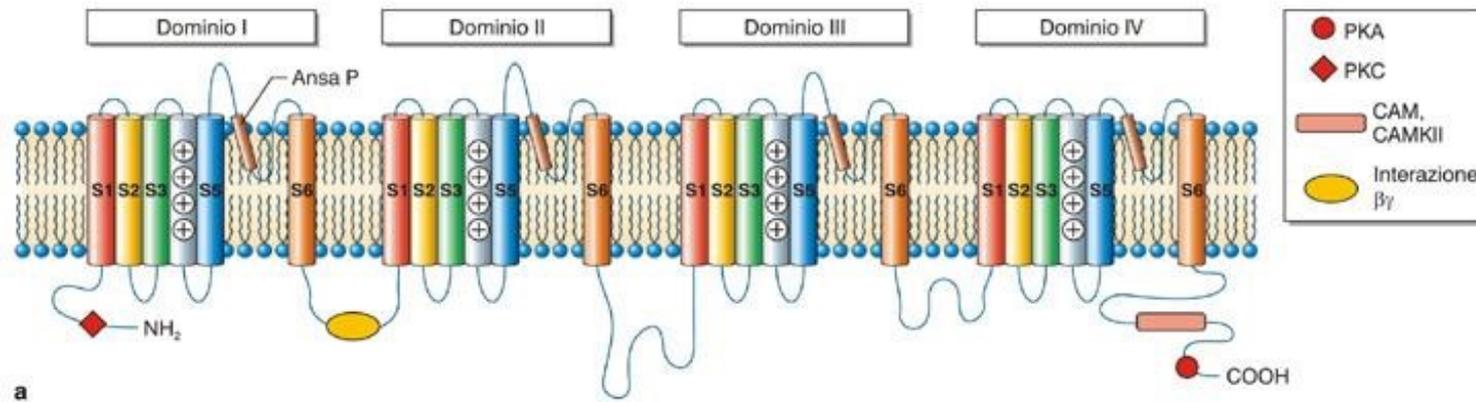


c

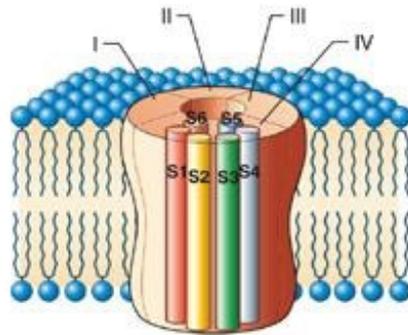
Canali Ca_v a bassa soglia di attivazione (LVA):

- Si attivano in seguito a piccole depolarizzazioni
- Hanno una cinetica di inattivazione veloce (tipo T, transienti)

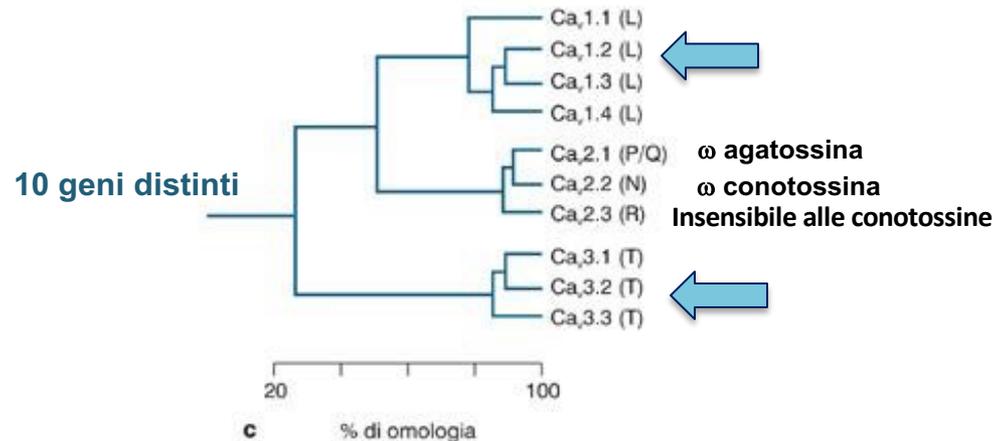
I canali del Ca²⁺ voltaggio-dipendenti



a



b



Canali Ca_v ad alta soglia (HVA):

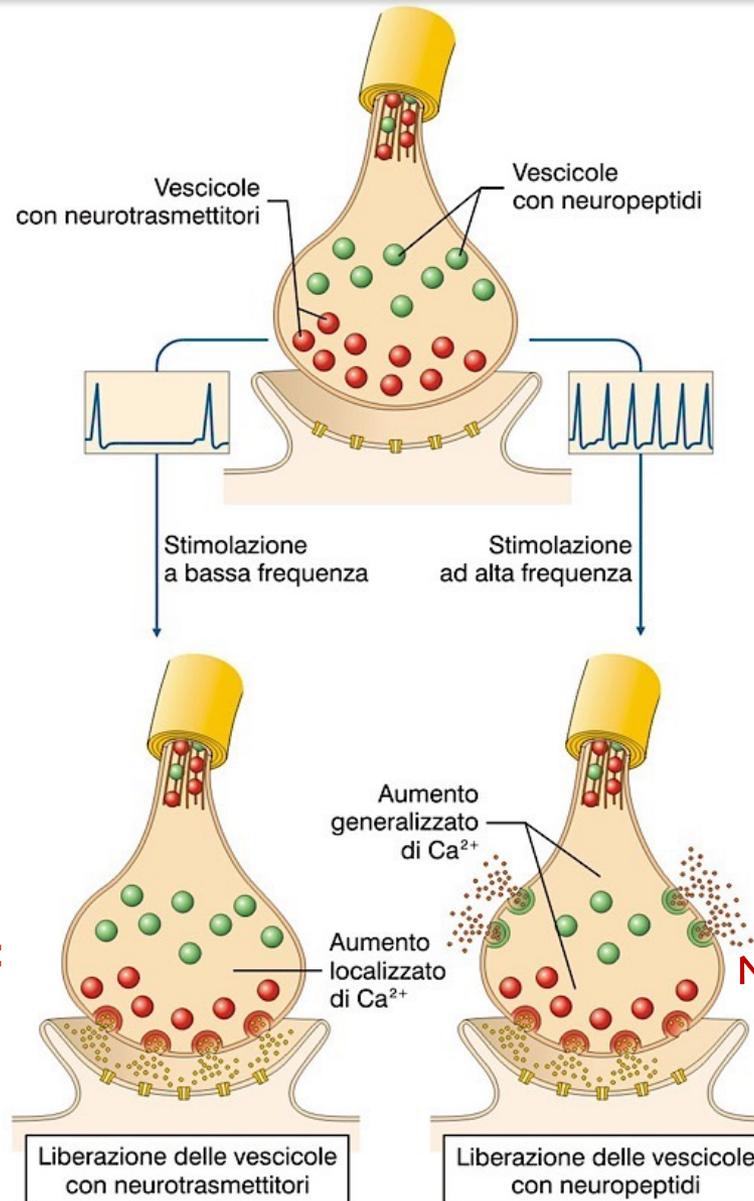
- Alta soglia e cinetica di inattivazione lenta
- Attivano i canali del K Ca₂₊-attivati
- Mediano il processo dell'esocitosi vescicolare del neuromediatore
- Suddivisi in base alla sensibilità alle dididropiridine: (L e non-L)

Classificazione e principali caratteristiche dei canali al calcio voltaggio-dipendenti.

<i>Tipo di canali</i>	<i>T</i>	<i>L</i>	<i>N</i>	<i>P</i>	<i>Q</i>	<i>R</i>
Classe molecolare	Ca _v 3,1 Ca _v 3,2 Ca _v 3,3	Ca _v 1,1 Ca _v 1,2 Ca _v 1,3	Ca _v 2,2	Ca _v 2,1*	Ca _v 2,1*	Ca _v 2,3
Subunità α1	G, H, I	C, D, S	B	A	A	E
Soglia di attivazione	Bassa	Alta	Alta	Intermedia	Alta	Intermedia
Conduttanza	5-9pS	25pS	20pS	9-19pS	9-19pS	-
Ioni permeabili	Ca ²⁺ >Ba ²⁺	Ba ²⁺ >Ca ²⁺	Ba ²⁺ >Ca ²⁺	Ba ²⁺ >Ca ²⁺	Ba ²⁺ >Ca ²⁺	Ba ²⁺ =Ca ²⁺
Ioni bloccanti	Ni ²⁺ Cd ²⁺ (20-40 μM)	Cd ²⁺ (20-40 μM)	Cd ²⁺	Cd ²⁺	Cd ²⁺	Ni ²⁺
Proprietà elettriche	Canali minuscoli a corrente transitoria, rapida inattivazione	Canali ampi corrente duratura, lenta inattivazione	Caratteristiche intermedie tra T e L	Non si inattivano	Lenta inattivazione	Inattivazione rapida
Distribuzione	Neuroni centrali e sensoriali, glia, cellule muscolari, del nodo SA e sist. Purkinje, c. endocrine	Cellule muscolari lisce e cardiache, cellule endocrine, neuroni centrali, sensoriali e simpatici	Neuroni centrali, sensoriali e simpatici, cellule endocrine	Neuroni (cellule del Purkinje del cervelletto), cellule renali	Neuroni del cervelletto (granuli cerebellari), cellule renali	Neuroni (granuli cerebellari)
Localizzazione subcellulare neuronale	Corpo cellulare	Corpo cellulare e dendriti	Terminali nervosi	Corpo cellulare e terminali nervosi	Corpo cellulare e terminali nervosi	Terminali nervosi (?)
Antagonisti organici	Amiloride, flunarizina	Diidropiridine, difenil-alchilamine, benzotiazepine	ω-conotossina GVIA	ω-agatossina IVA (basse dosi) Funnel web toxin	ω-conotossina MVIIC, ω-agatossina (alte dosi)	?

* La distinzione tra canali P e Q non è ancora molto definita, tanto che talvolta vengono descritti come canali P/Q. Studi recenti hanno proposto che i canali P e quelli Q si differenzino per uno *splicing* alternativo della subunità α1A e per l'associazione con diverse subunità β.

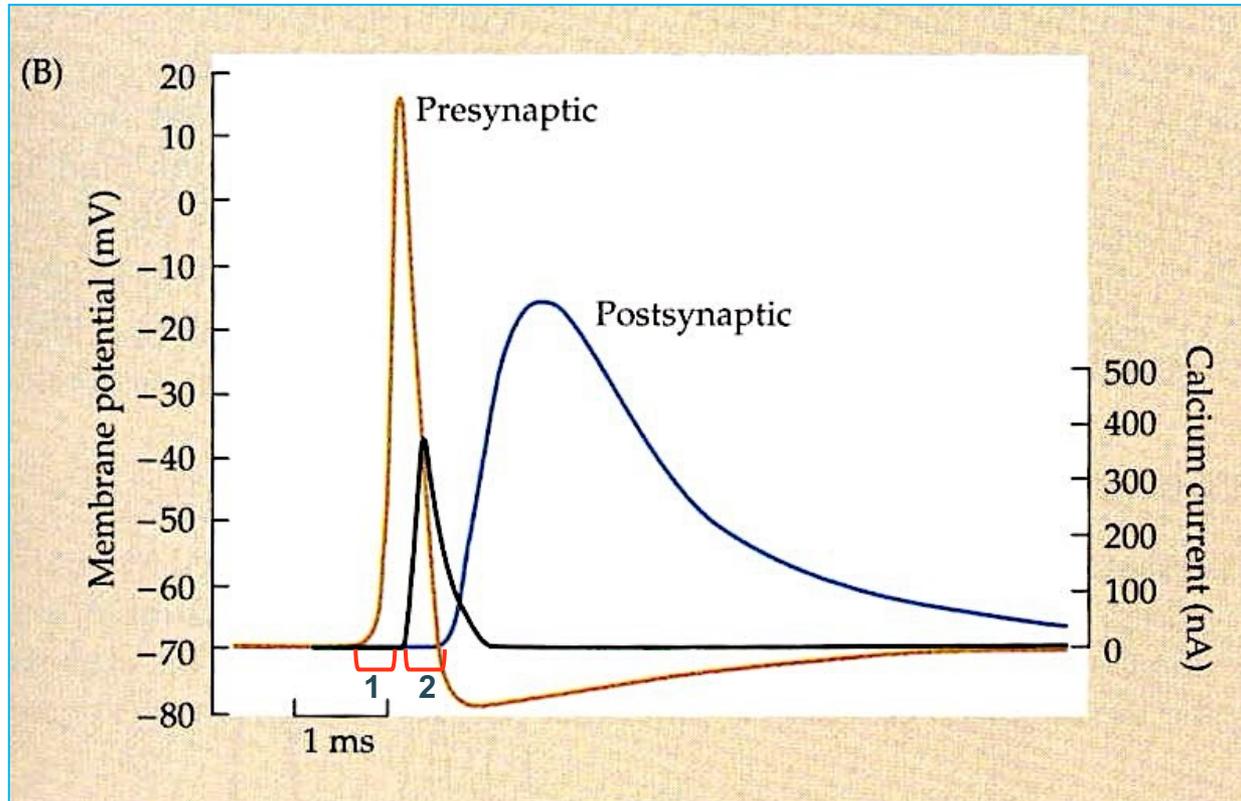
Neurotrasmettitori classici e neuropeptidi sono rilasciati dal terminale sinaptico in tempi e punti diversi



Neurotrasmettitore classico:
frazione di millisecondo

Neuropeptidi: diversi secondi

Il Ritardo Sinaptico



- ritardo: $0.5 \text{ ms (1)} + 0.5 \text{ ms (2)} = 1 \text{ ms}$ (Llinàs e coll.)
- Dipendente dalla temperatura

Ruoli presunti dei neurotrasmettitori nel cervello

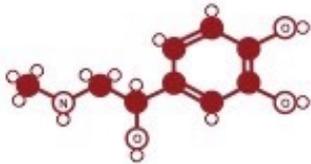
Cacao



Attività fisica

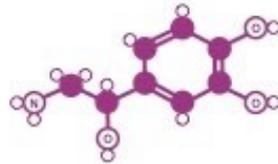


ADRENALINE



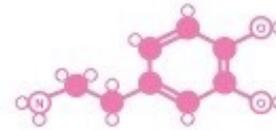
Fight or flight neurotransmitter

NORADRENALINE



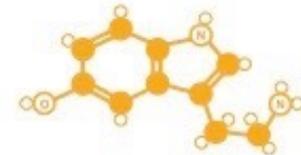
Concentration neurotransmitter

DOPAMINE



Pleasure neurotransmitter

SEROTONIN



Mood neurotransmitter

GABA



Calming neurotransmitter

ACETYLCHOLINE



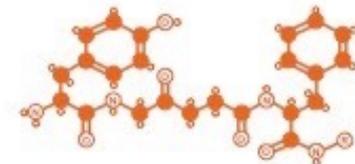
Learning neurotransmitter

GLUTAMATE



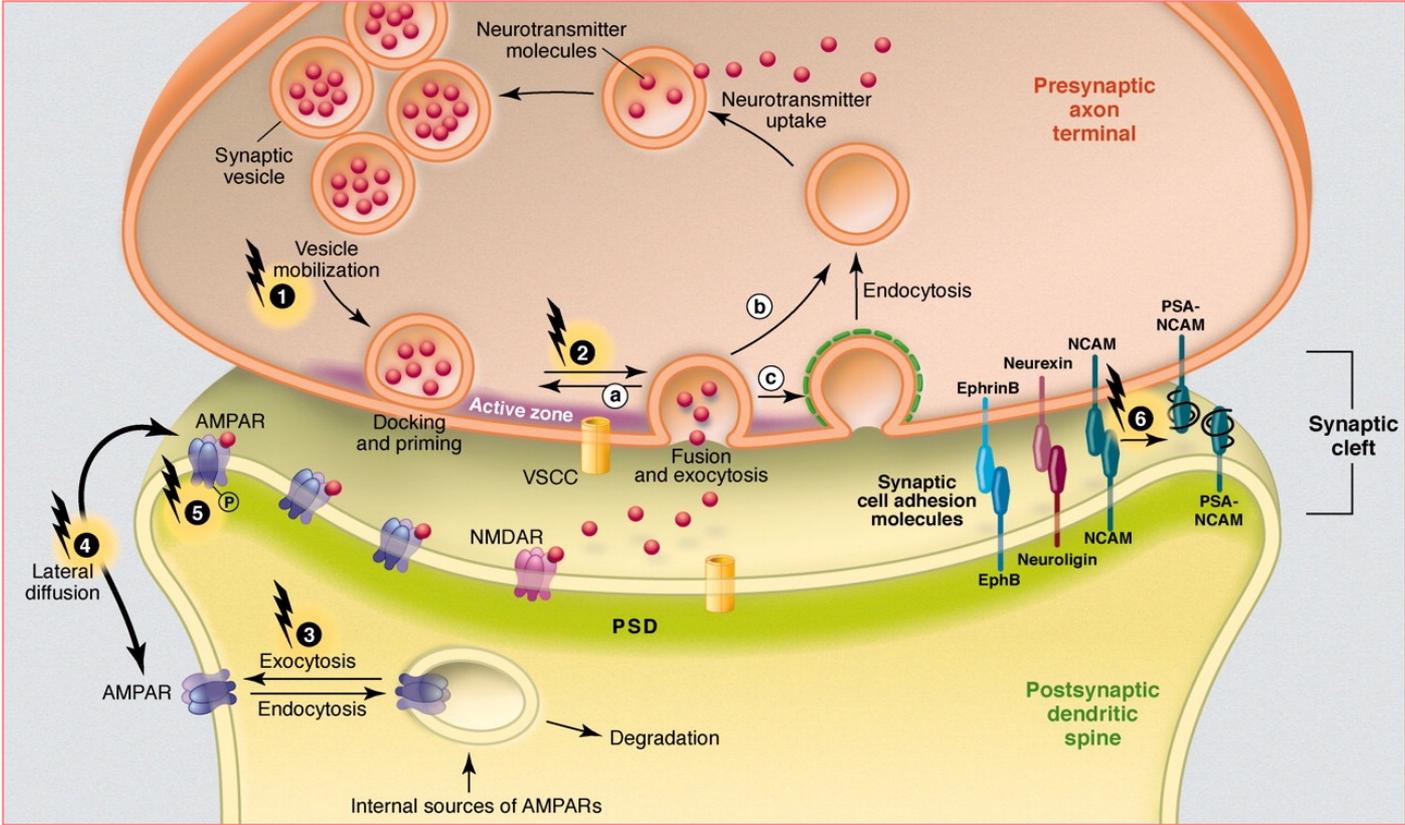
Memory neurotransmitter

ENDORPHINS



Euphoria neurotransmitter

Recettori postsinaptici

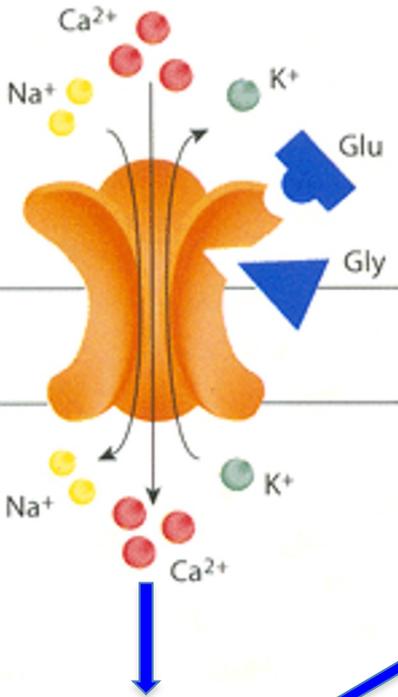


Due tipi di recettori post-sinaptici: ionotropi e metabotropi

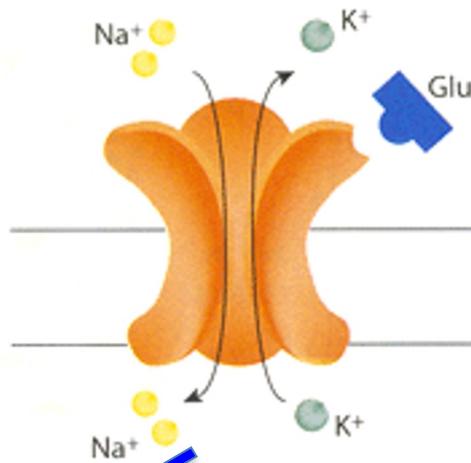
Agonista: N-Metil-D-Aspartato

Agonista: AMPA:
alfa-Amino-3-Irossi-5-Metil-4-isoxazolone propionato)

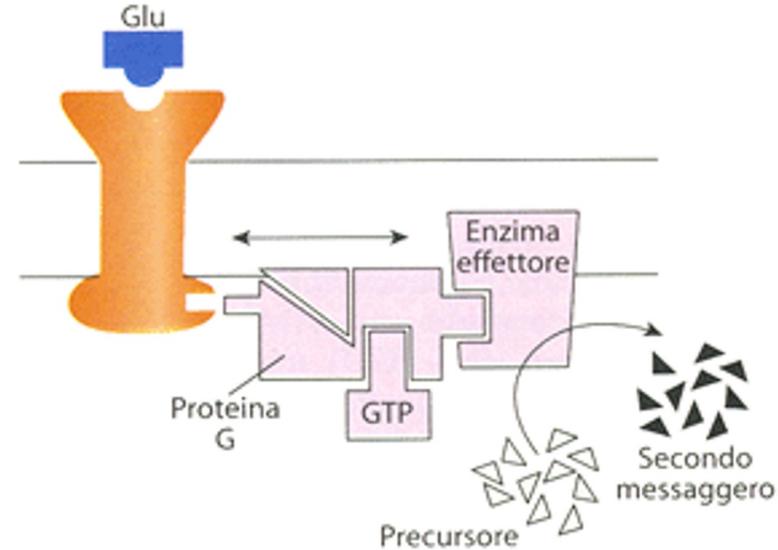
RECETTORE
IONOTROPO NMDA



RECETTORE
IONOTROPO NON-NMDA



RECETTORE
METABOTROPO



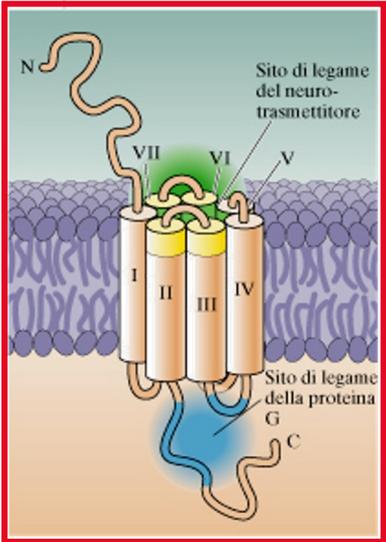
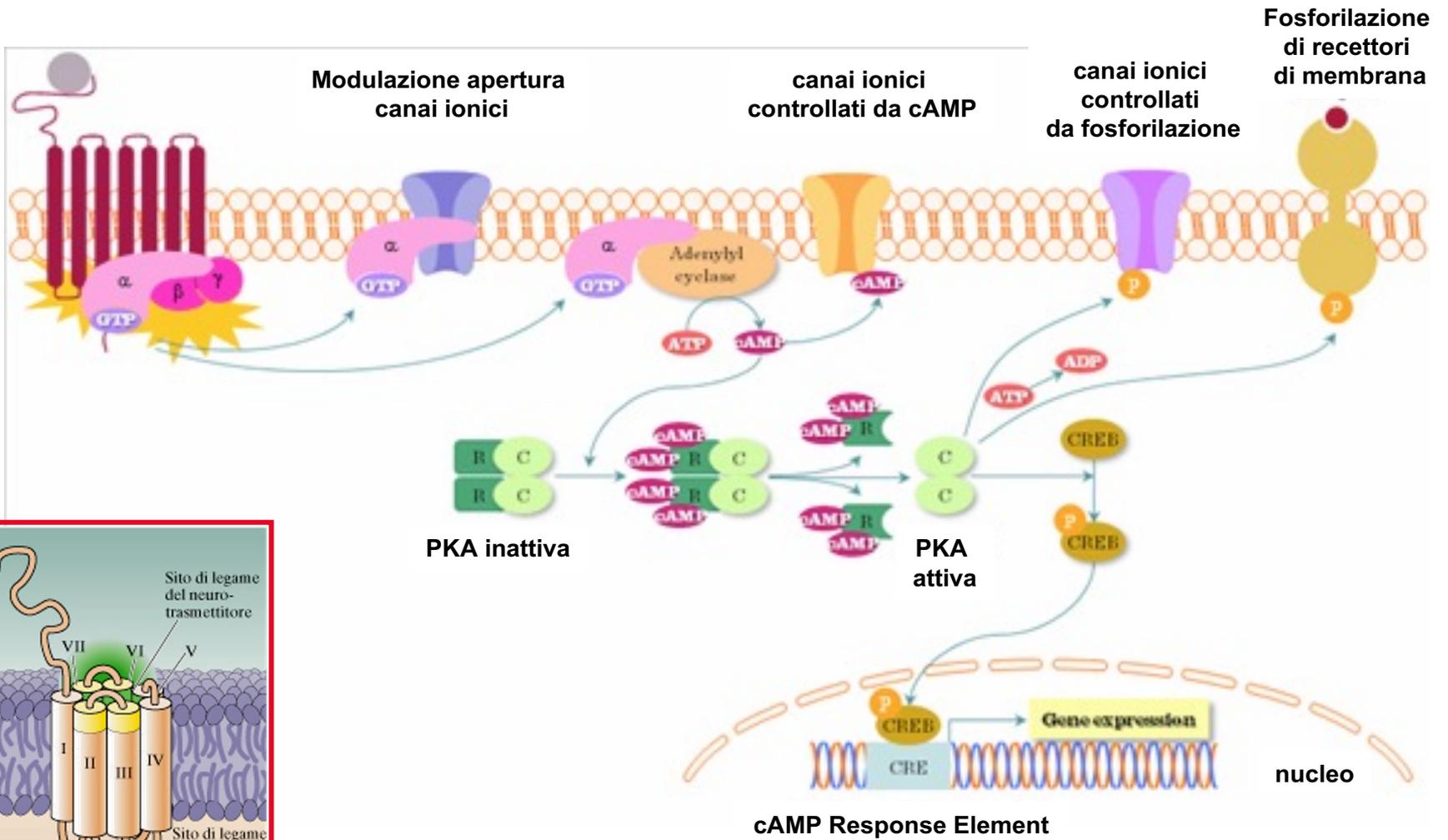
Canali ionici si aprono

Modifica lo stato
di apertura
di canali ionici

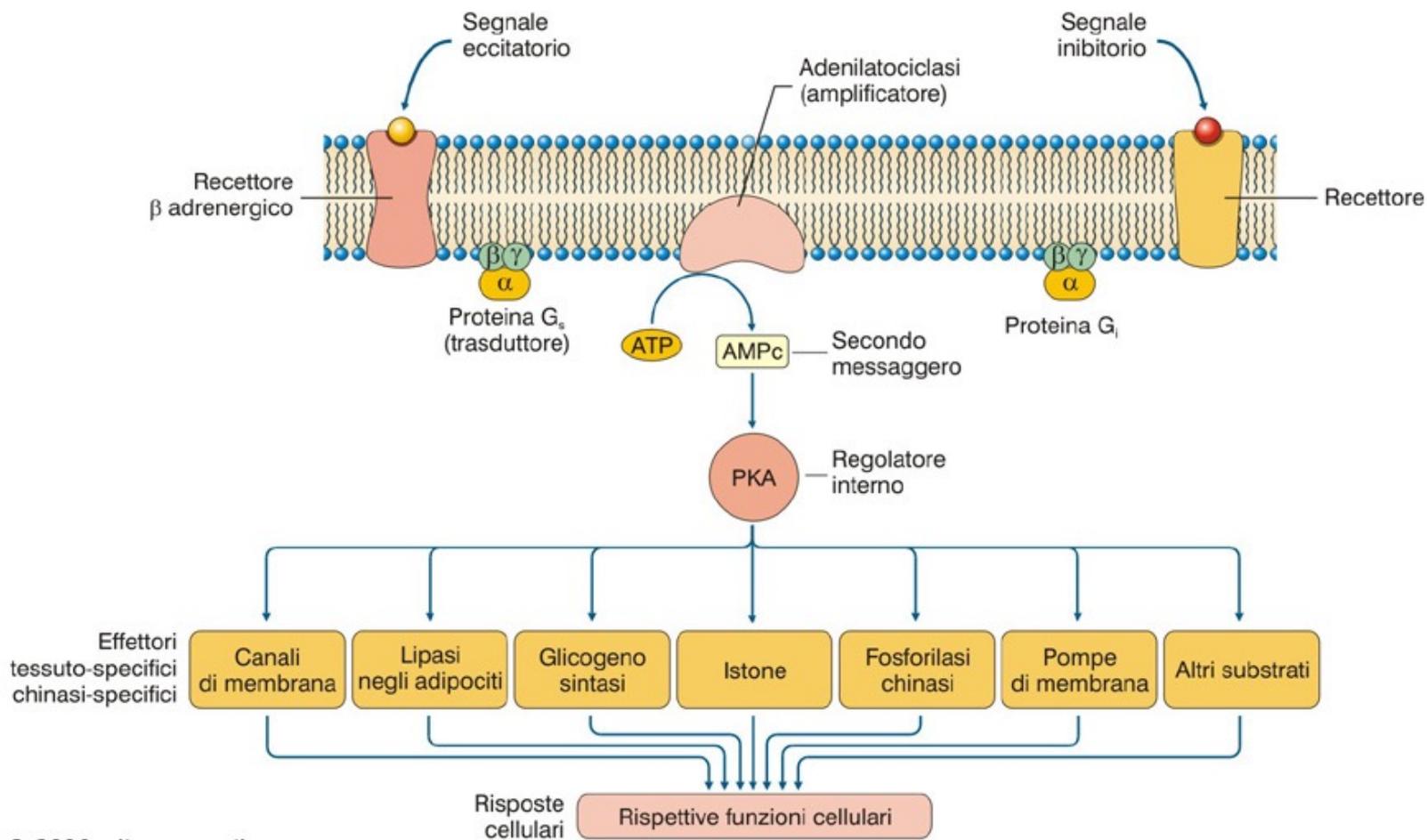
Canali ionici si chiudono

Modifica proteine esistenti
oppure regola la sintesi
di nuove proteine

Recettore metabotropo



Esistenza di proteine G eccitatorie ed inibitorie



Amplificazione del segnale

