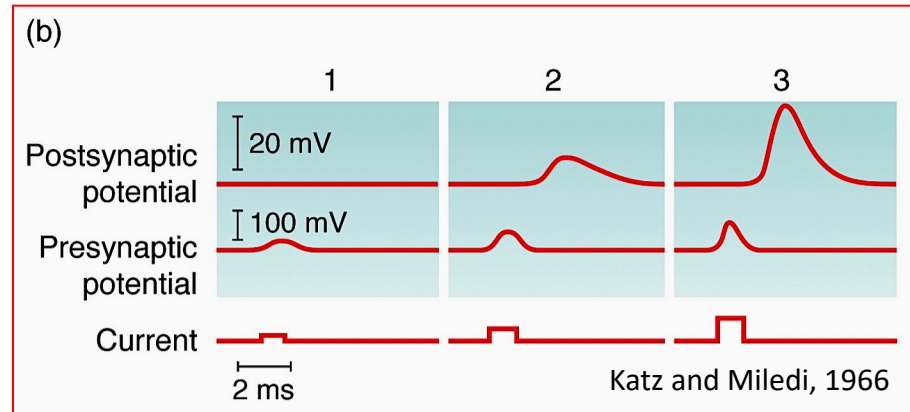
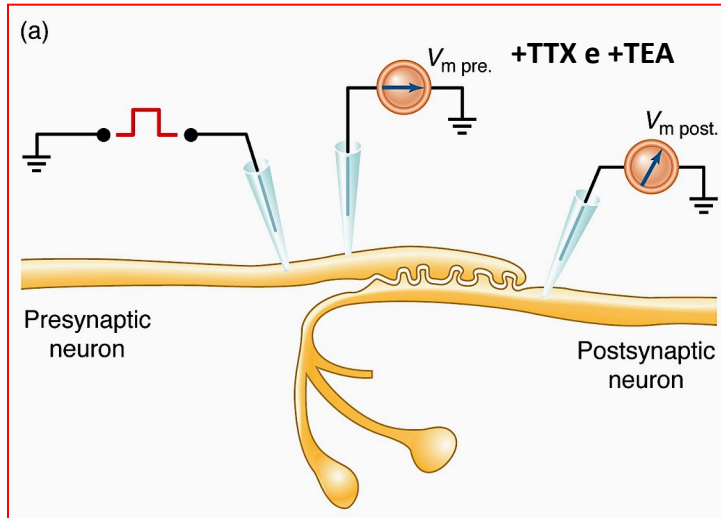
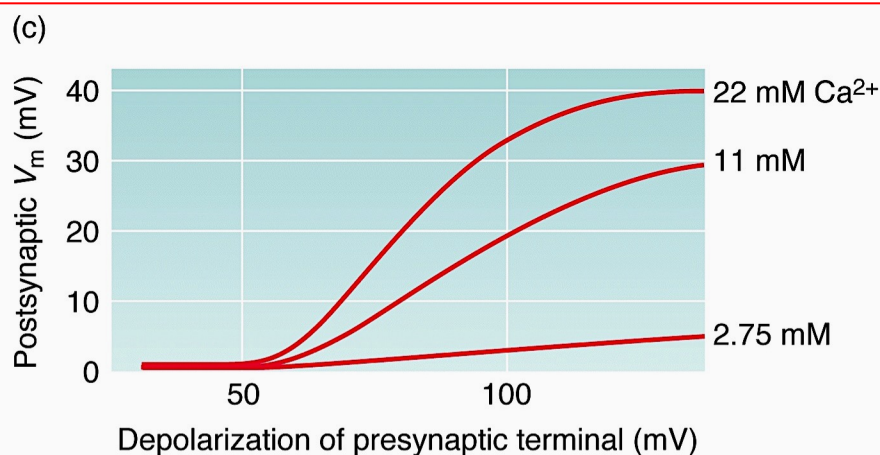


Accoppiamento depolarizzazione-rilascio del neurotrasmettitore



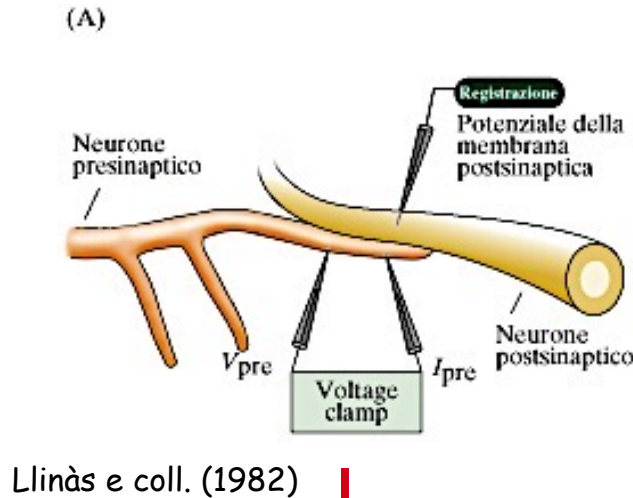
I flussi di Na^+ e K^+ responsabili del PA NON sono necessari per il rilascio del NT



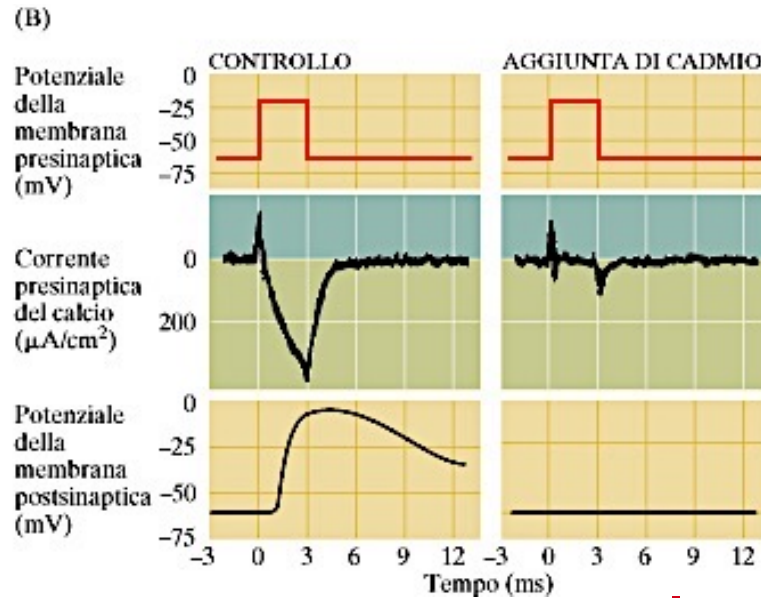
Il Ca^{2+} extracellulare è importante

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

...altre prove sperimentali



Llinàs e coll. (1982)



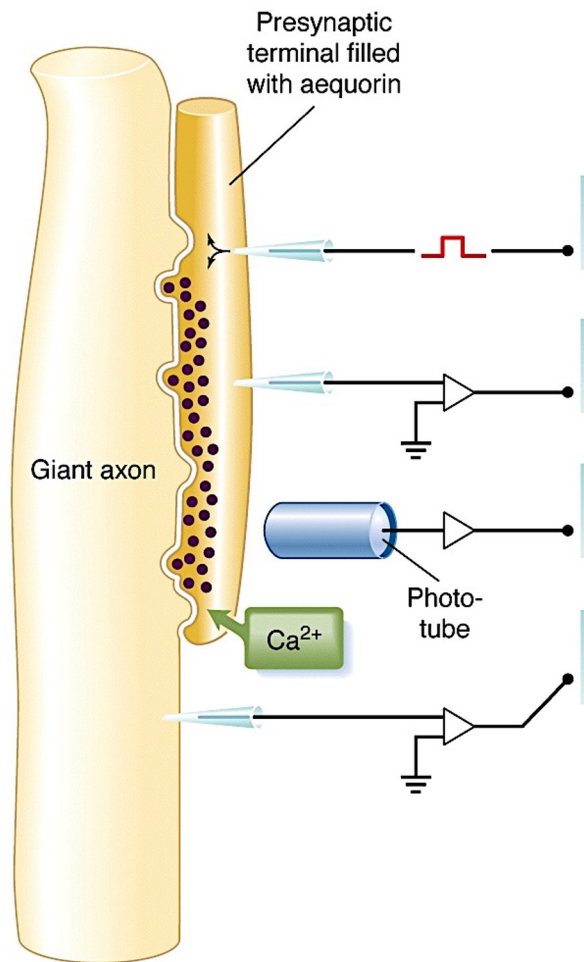
Blocco del voltaggio per studiare le correnti di Ca^{2+}

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

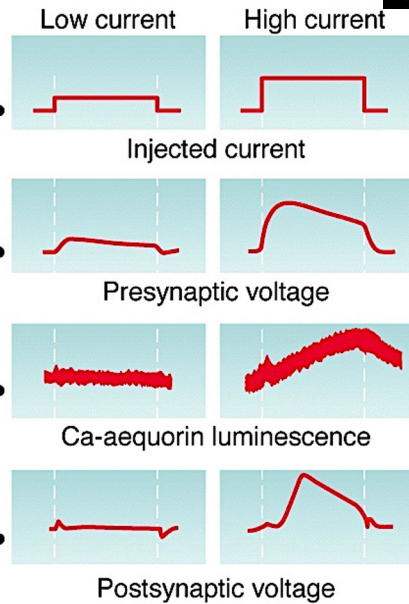


Conchiglia del genere *Conus*

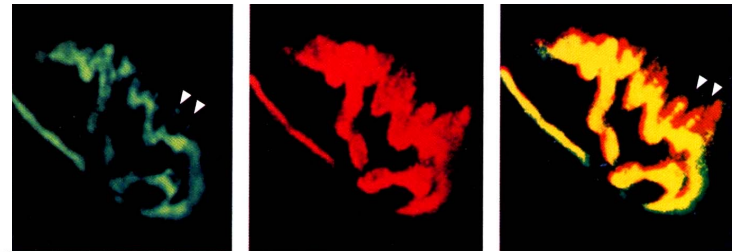
Aggiunta di ω -conotossina, che blocca canali Ca^{2+} -voltaggio dipendenti del tipo N
Ha potenti proprietà analgesiche (100-1000 volte quella della morfina)



+ TTX e TEA

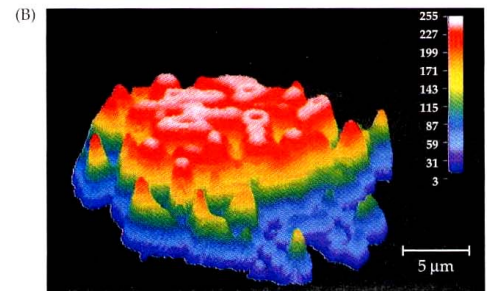
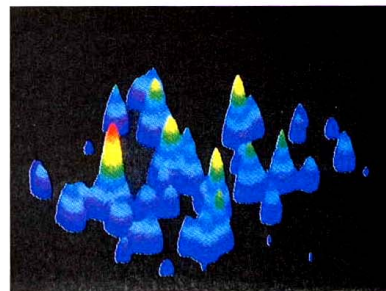


Anticorpo anti-canali del Ca²⁺ α-bungarotossina sovrapposizione



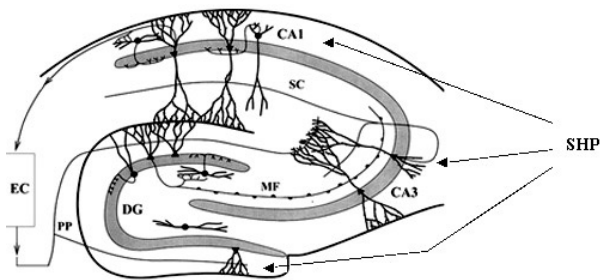
Immunolocalizzazione di canali del Ca²⁺ nel terminale pre-sinaptico

Ca²⁺ raggiunge 100-200 mM in circa 200 ms



microfluorimetria

Replica in fibre muscoide di ippocampo

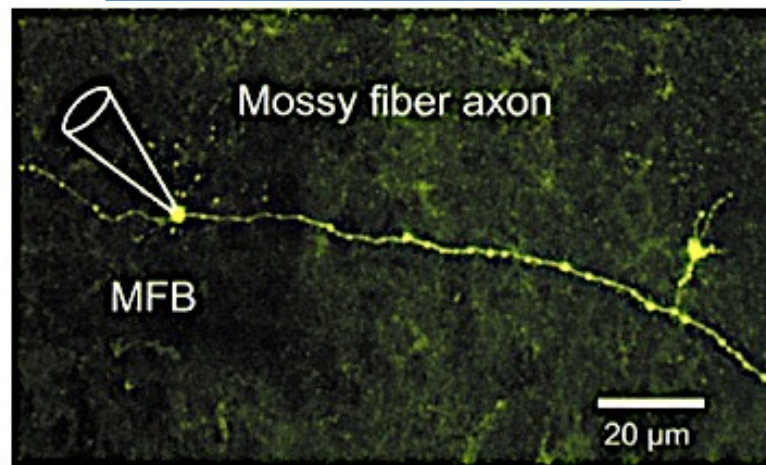


Pipetta di *patch* su un terminale sinaptico di una fibra muscoide

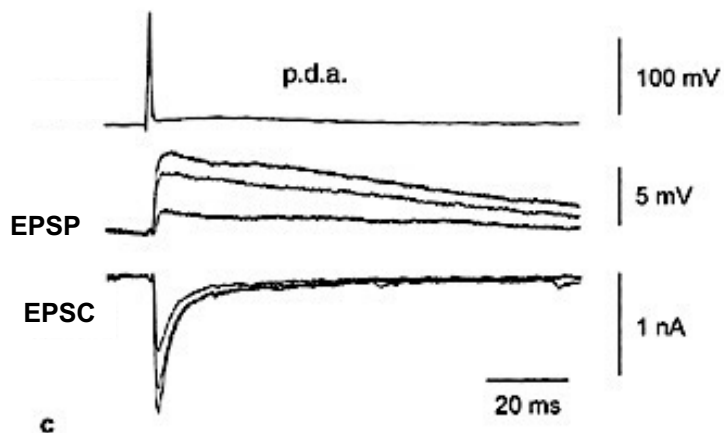


a

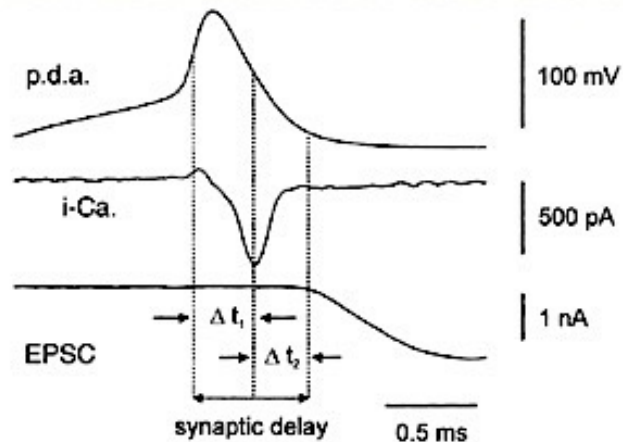
Riempimento dell'assone con un tracciante fluorescente



b

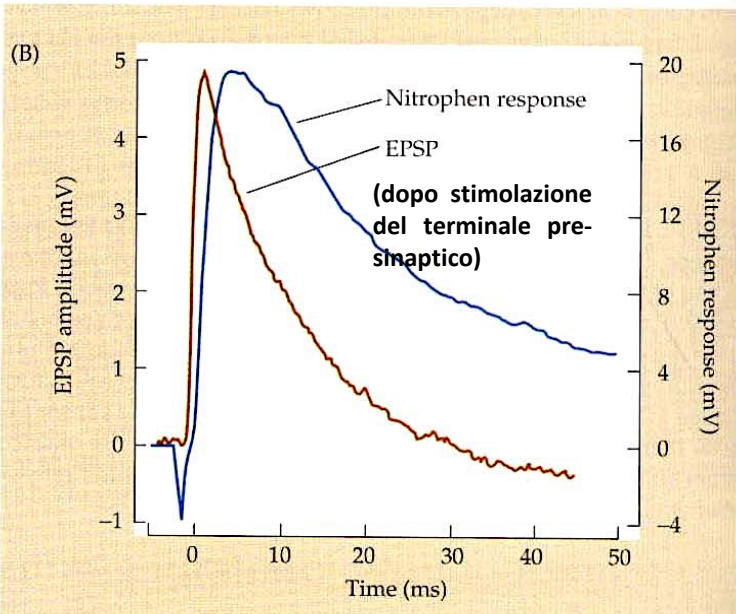
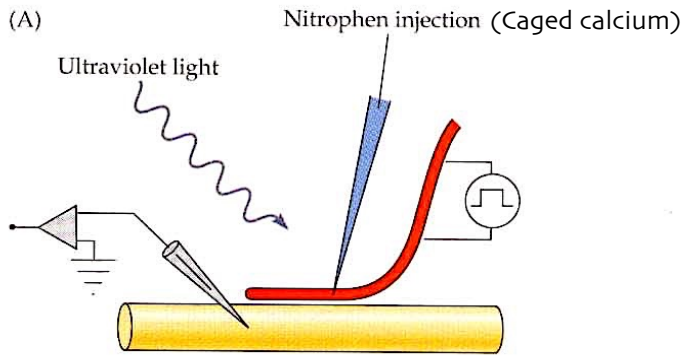


c



d

"Ca²⁺" ingabbiato



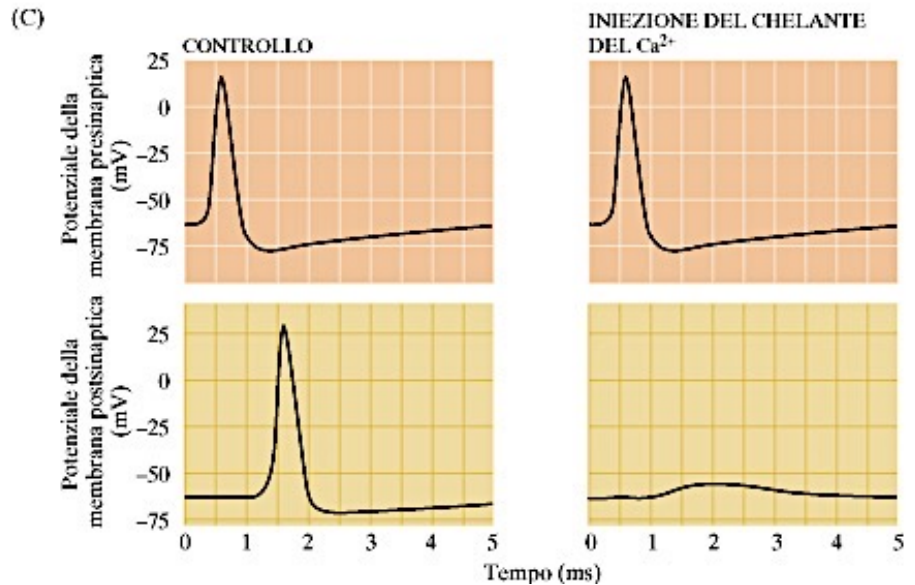
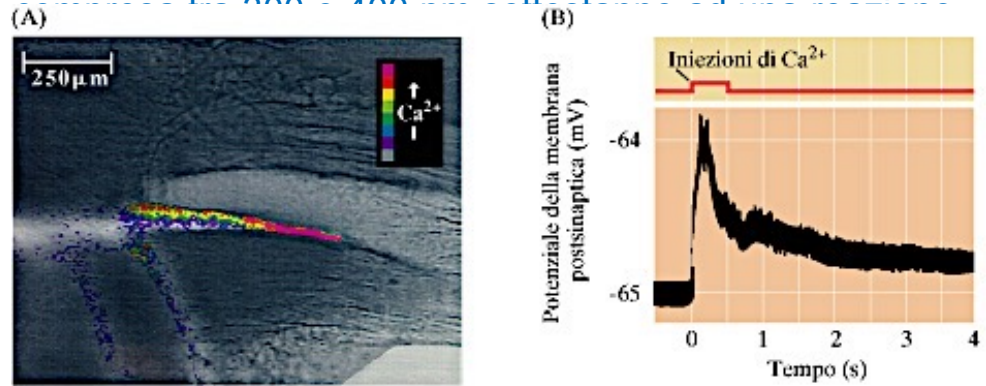
Primi modelli sperimentali: sinapsi gigante di calamaro e giunzione neuromuscolare del gambero

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

Rapida generazione fotochimica di composti biologicamente complessi m

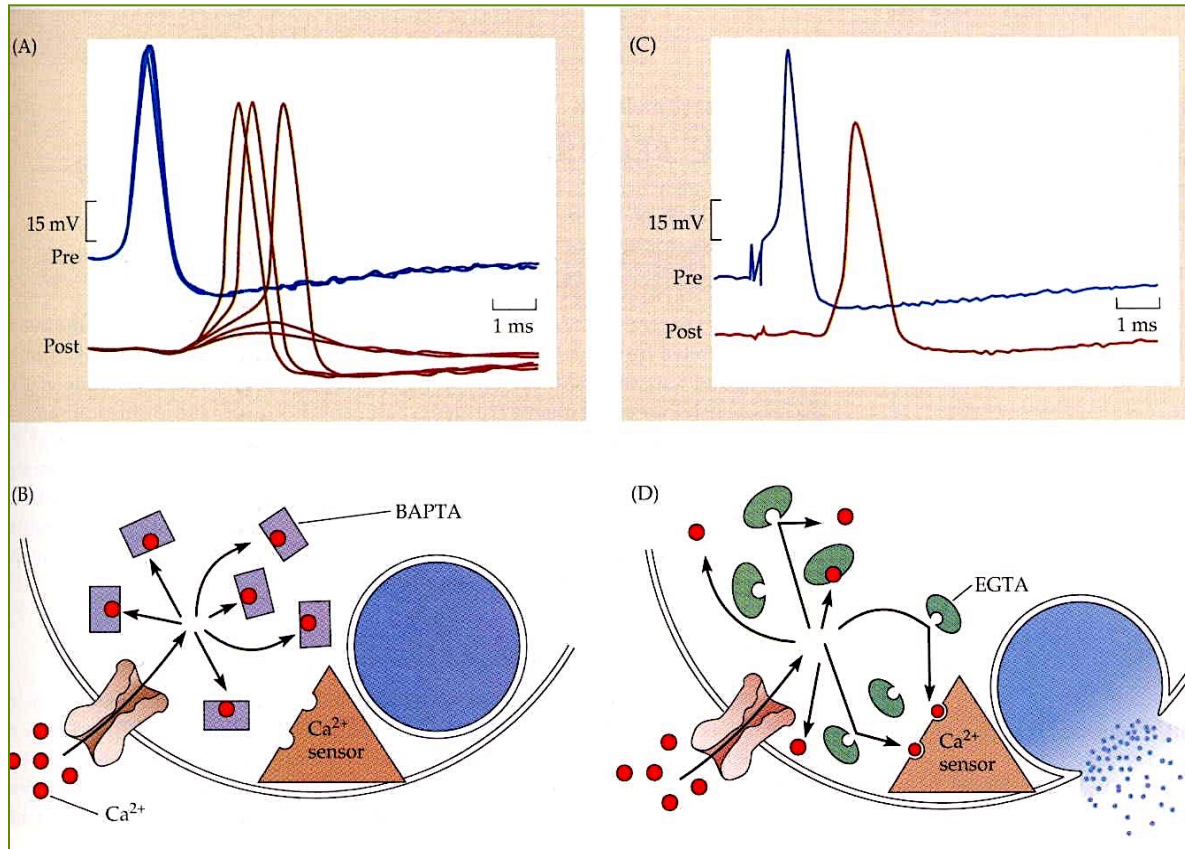
Chelanti del Ca²⁺

fotosensibili: protezione, costituito da un o-nitrobenzile. In seguito ad irraggiamento con luce ad una lunghezza d'onda tra 300 - 400 nm



BAPTA (Acido Aminophenoxyethane-tetraacetico)

Localizzazione dei siti d'entrata del calcio

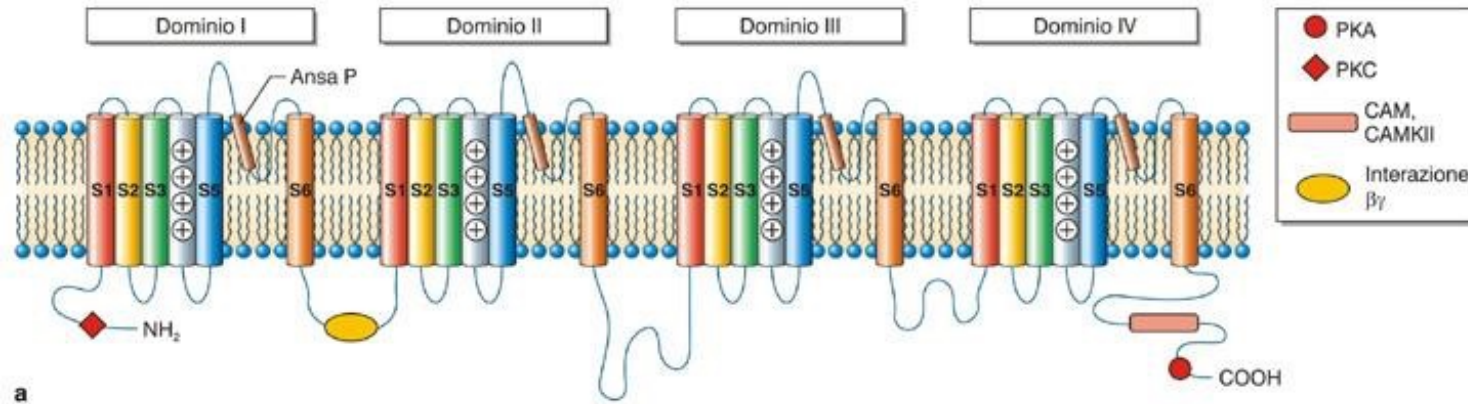


I canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti che conducono la corrente responsabile dell'esocitosi si trovano a circa 100 nm dal sito di rilascio del neurotrasmettitore

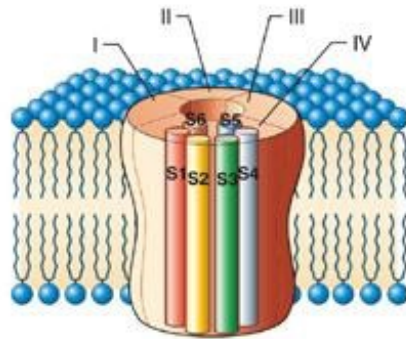
L'azione del Ca^{2+} viene limitata entro pochi millisecondi

- Presenza della pompa Ca^{2+} -ATP e dello scambiatore $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ per l'estruzione dal terminale
- Attivazione di canali del K^{+} del tipo K_{DR} e $\text{K}_{\text{Ca}^{2+}}$
- 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)

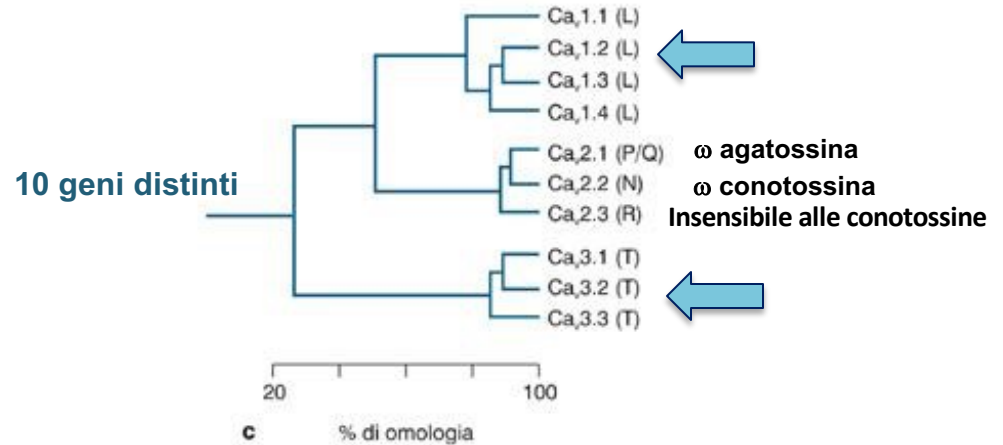
I canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti



a



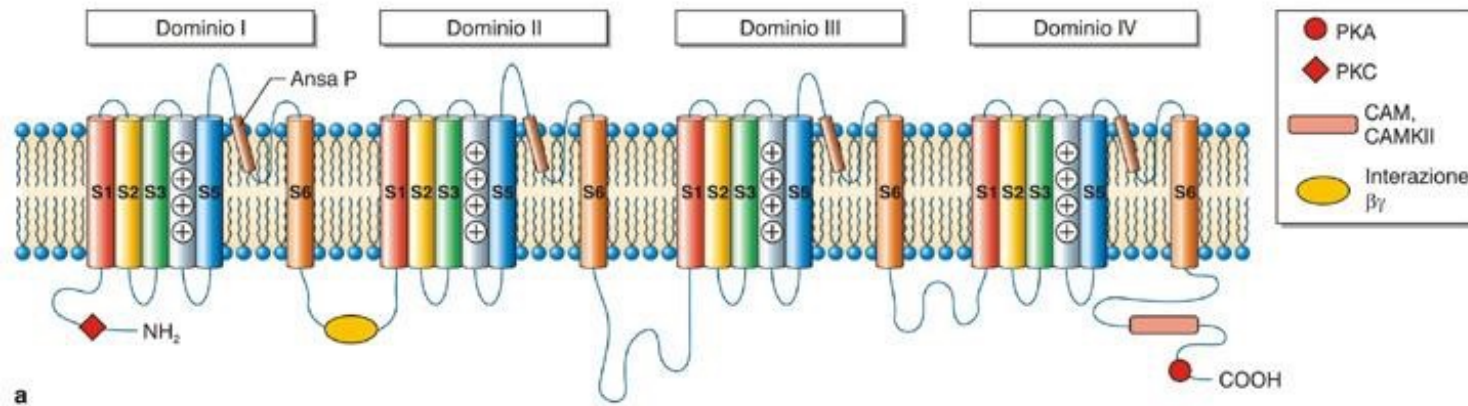
b



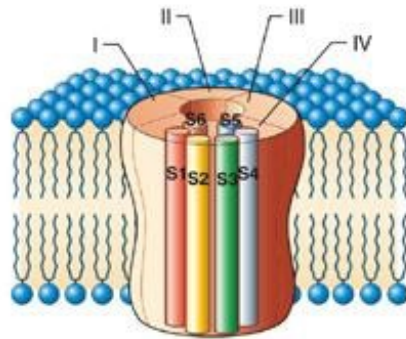
Canali Ca_v a bassa soglia di attivazione (LVA):

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

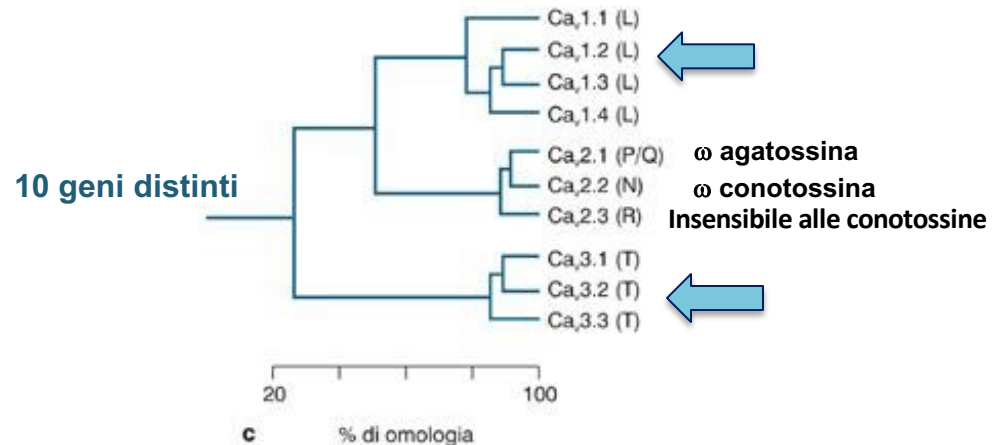
I canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti



a



b



Canali Ca_v ad alta soglia (HVA):

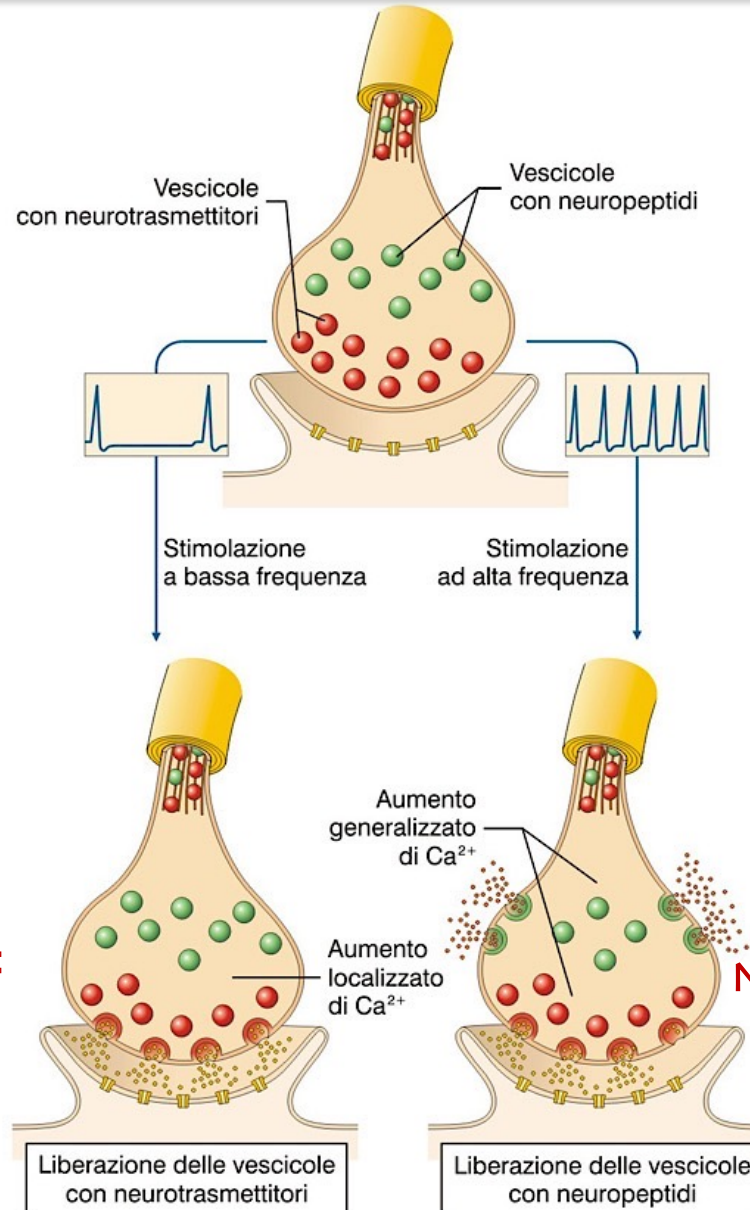
- Alta soglia e cinetica di inattivazione lenta
- Attivano i canali del K Ca_{2+} -attivati
- Mediano il processo dell'esocitosi vescicolare del neuromediatore
- Suddivisi in base alla sensibilità alle dididropiridine: (L e non-L)

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.

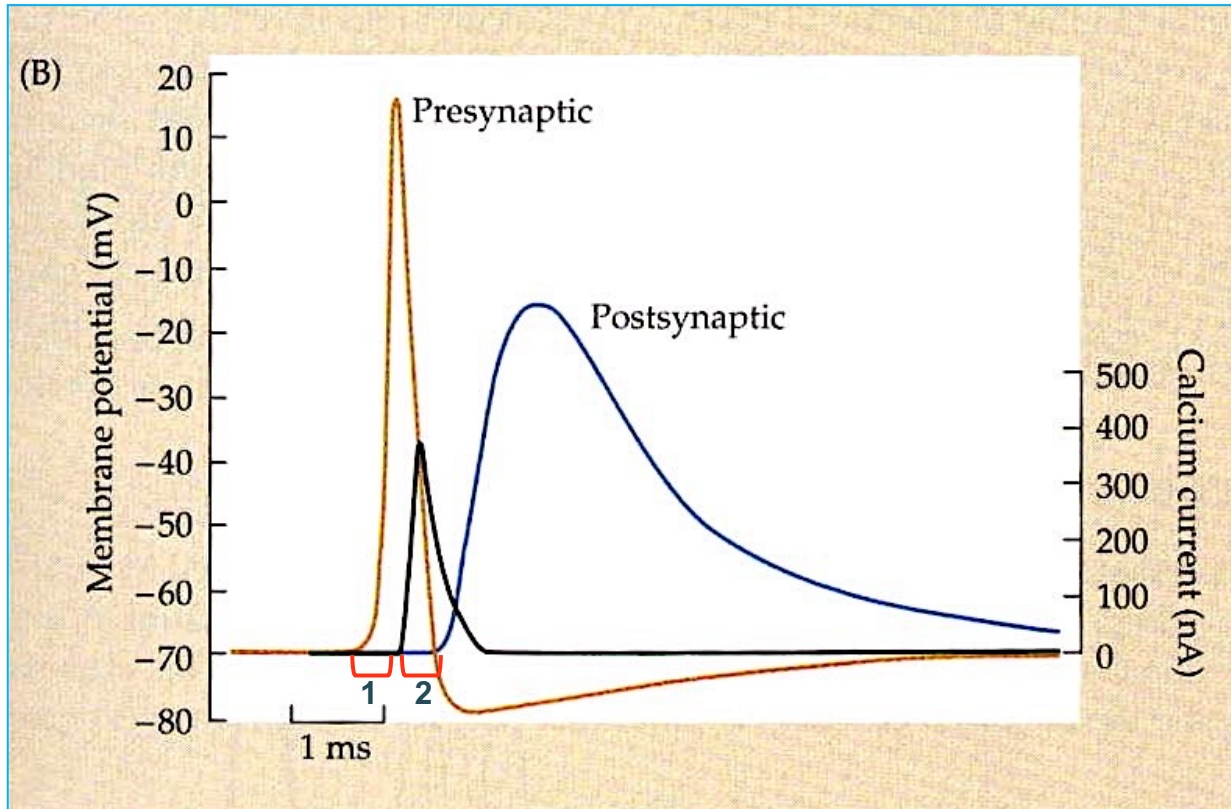
Neurotrasmettitori classici e neuropeptidi sono rilasciati dal terminale sinaptico in tempi e punti diversi



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

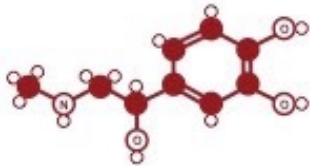
Cacao



Attività fisica



ADRENALINE



Fight or flight neurotransmitter

NORADRENALINE



Concentration neurotransmitter

DOPAMINE



Pleasure neurotransmitter

SEROTONIN



Mood neurotransmitter

GABA



Calming neurotransmitter

ACETYLCHOLINE



Learning neurotransmitter

GLUTAMATE



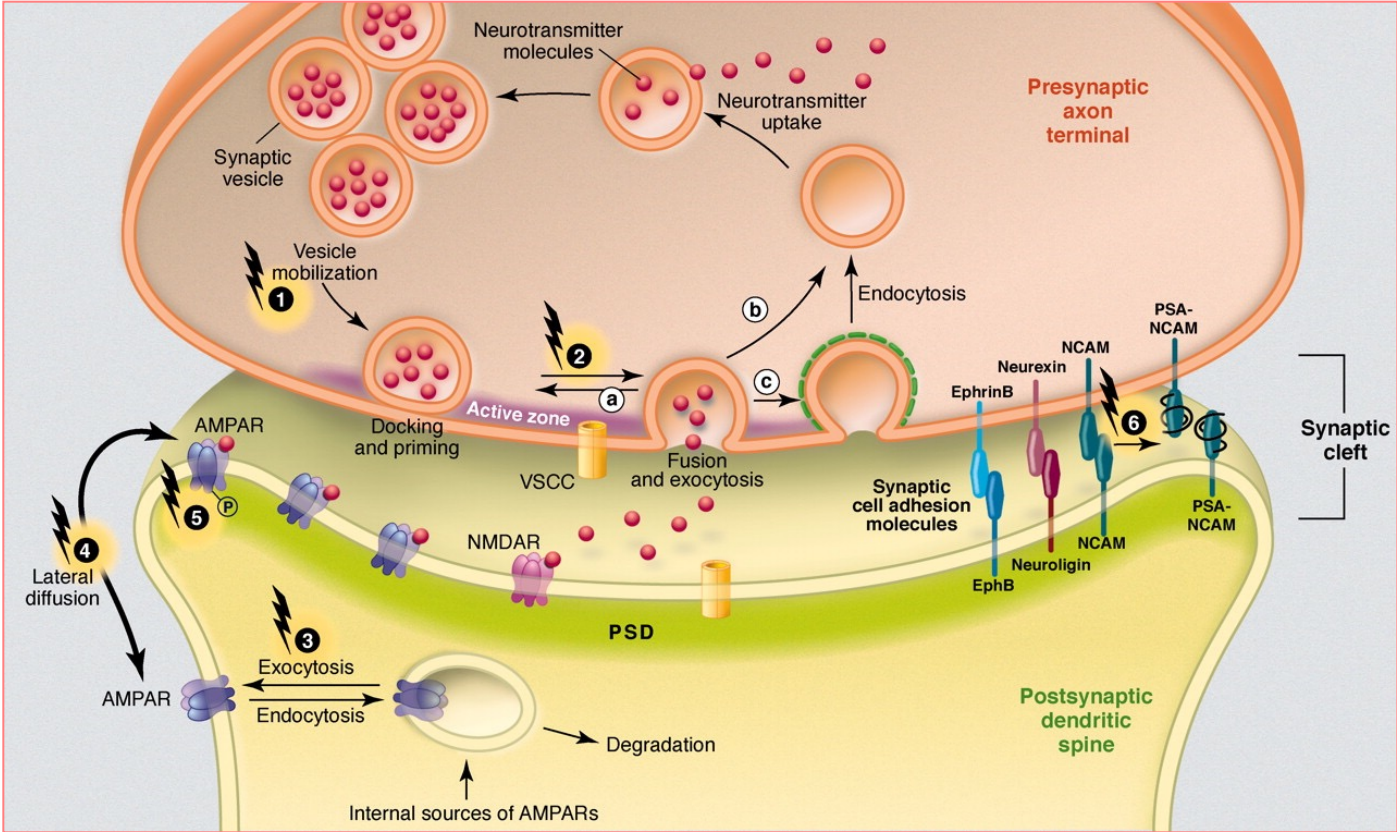
Memory neurotransmitter

ENDORPHINS



Euphoria neurotransmitter

Recettori postsinaptici

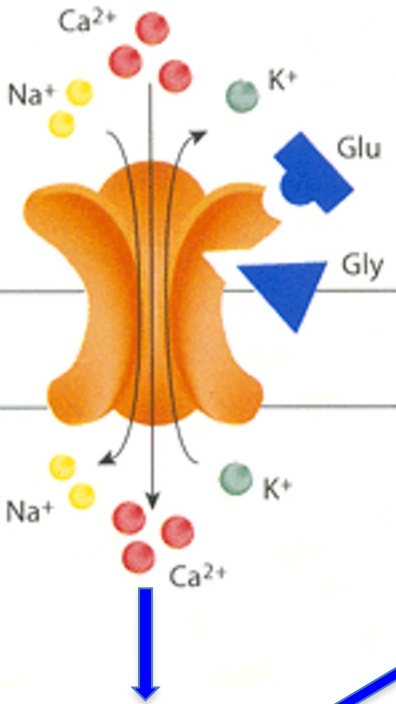


Due tipi di recettori post-sinaptici: ionotropi e metabotropi

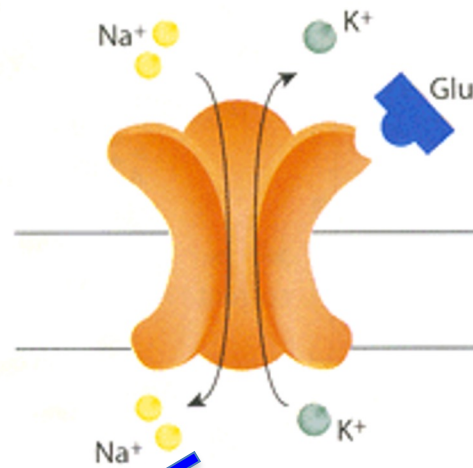
Agonista: N-Metil-D-Aspartato

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

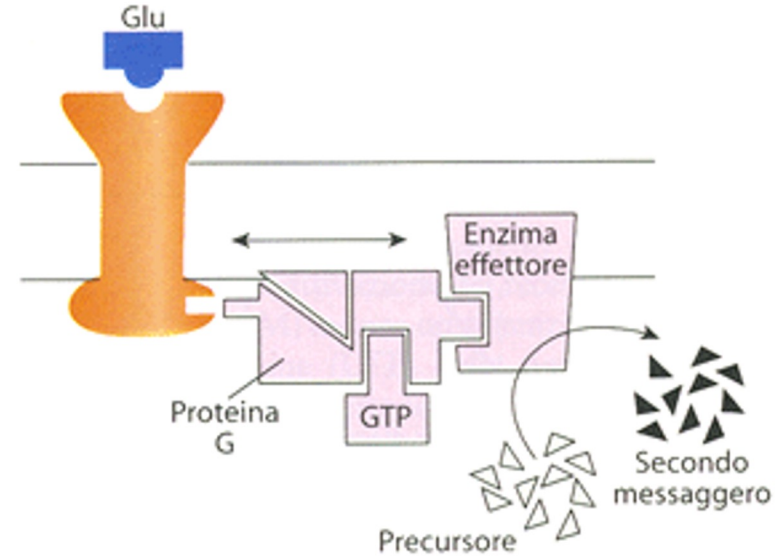
RECETTORE
IONOTROPO NMDA



RECETTORE
IONOTROPO NON-NMDA



RECETTORE
METABOTROPO



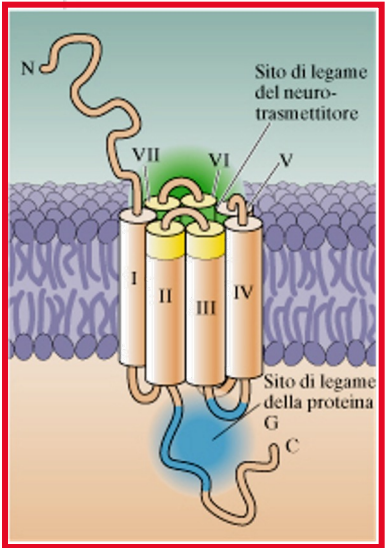
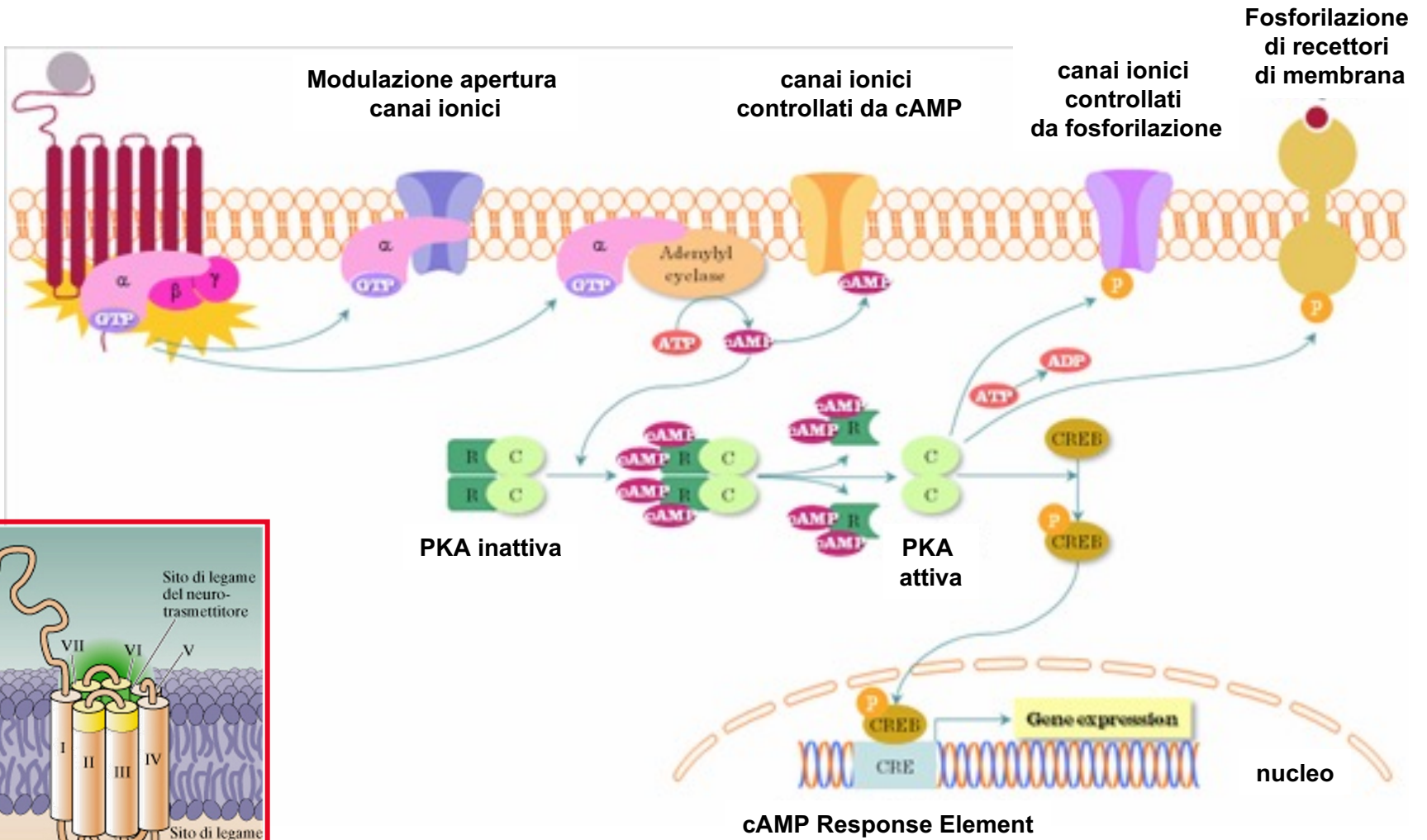
Canali ionici si aprono

Modifica lo stato
di apertura
di canali ionici

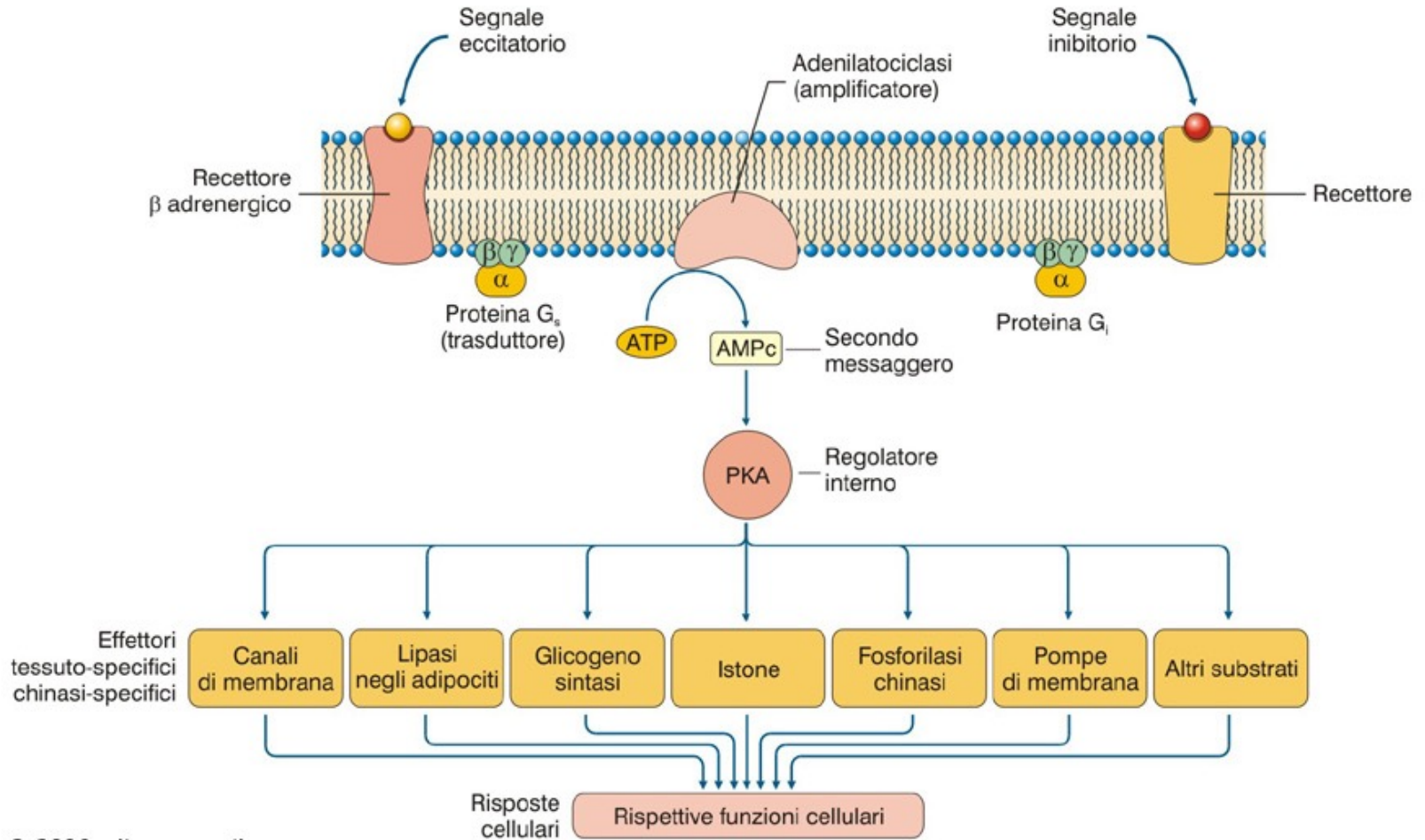
Canali ionici si chiudono

Modifica proteine esistenti
oppure regola la sintesi
di nuove proteine

Recettore metabotropo



Esistenza di proteine G eccitatorie ed inibitorie



Amplificazione del segnale

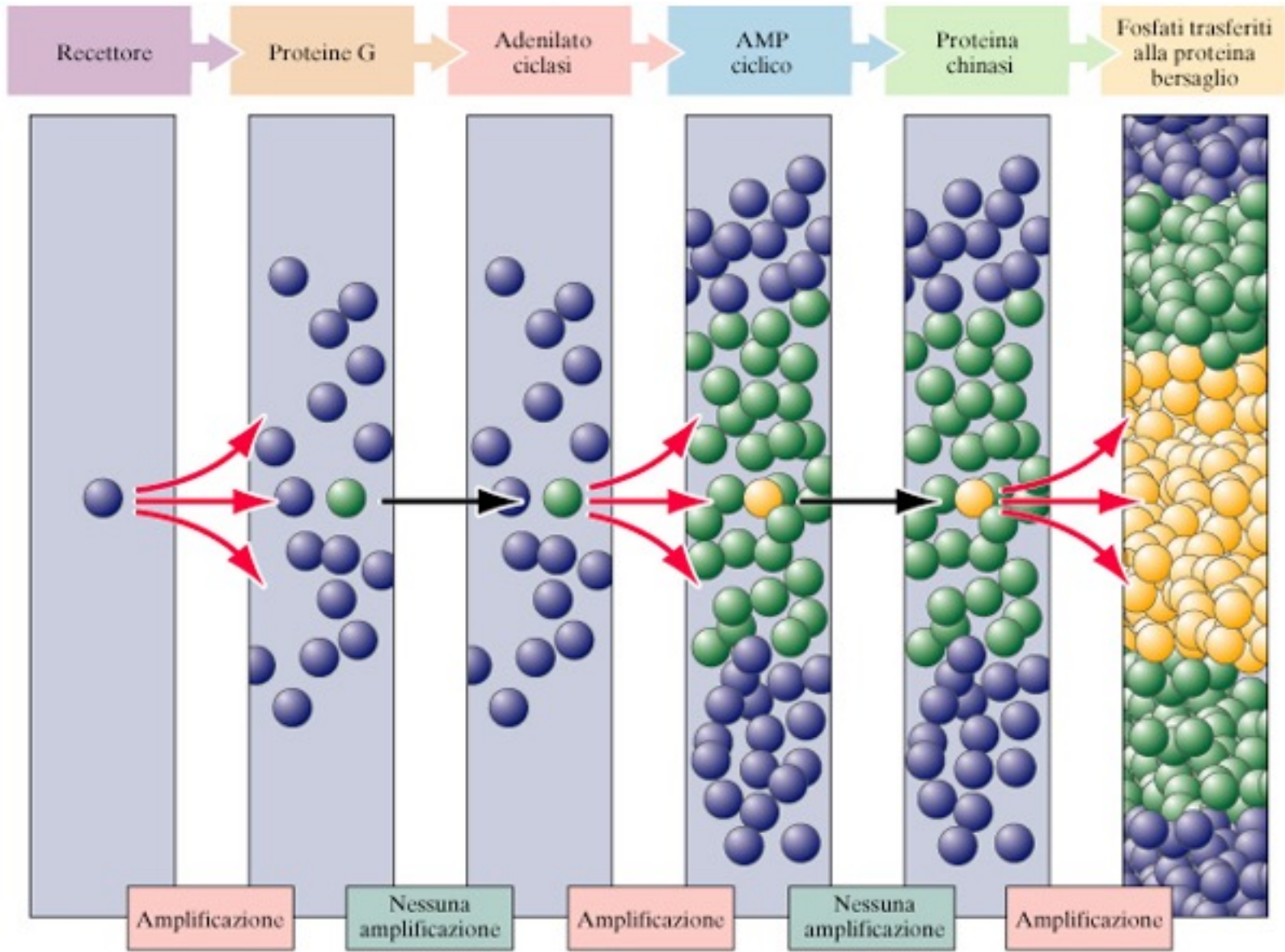


TABELLA 10-2 Tipi molecolari e isoforme delle subunità costitutive dei recettori ionotropici

Recettore					non-NMDA			
	nAChR	GABA(A)	Glicina	Serotonina	NMDA	AMPA	Kainato	Purine
Subunità	α_{1-9}	α_{1-7}	α_{1-4}	5-HT ₃	GluN ₁	GluA ₁	GluK ₁	P2X ₁₋₇
	β_{1-4}	β_{1-4}	β		GluN _{2A}	GluA ₂	GluK ₂	
	γ	γ_{1-4}			GluN _{2B}	GluA ₃	GluK ₃	
	δ	δ			GluN _{2C}	GluA ₄	GluK ₄	
	ϵ	ϵ			GluN _{2D}		GluK ₅	
		ρ_{1-3}			GluN _{3A-B}			
Recettori con 5 subunità					Recettori con 4 subunità			

TABELLA 10-3 Tipi molecolari e isoforme delle subunità costitutive dei principali recettori sinaptici metabotropici

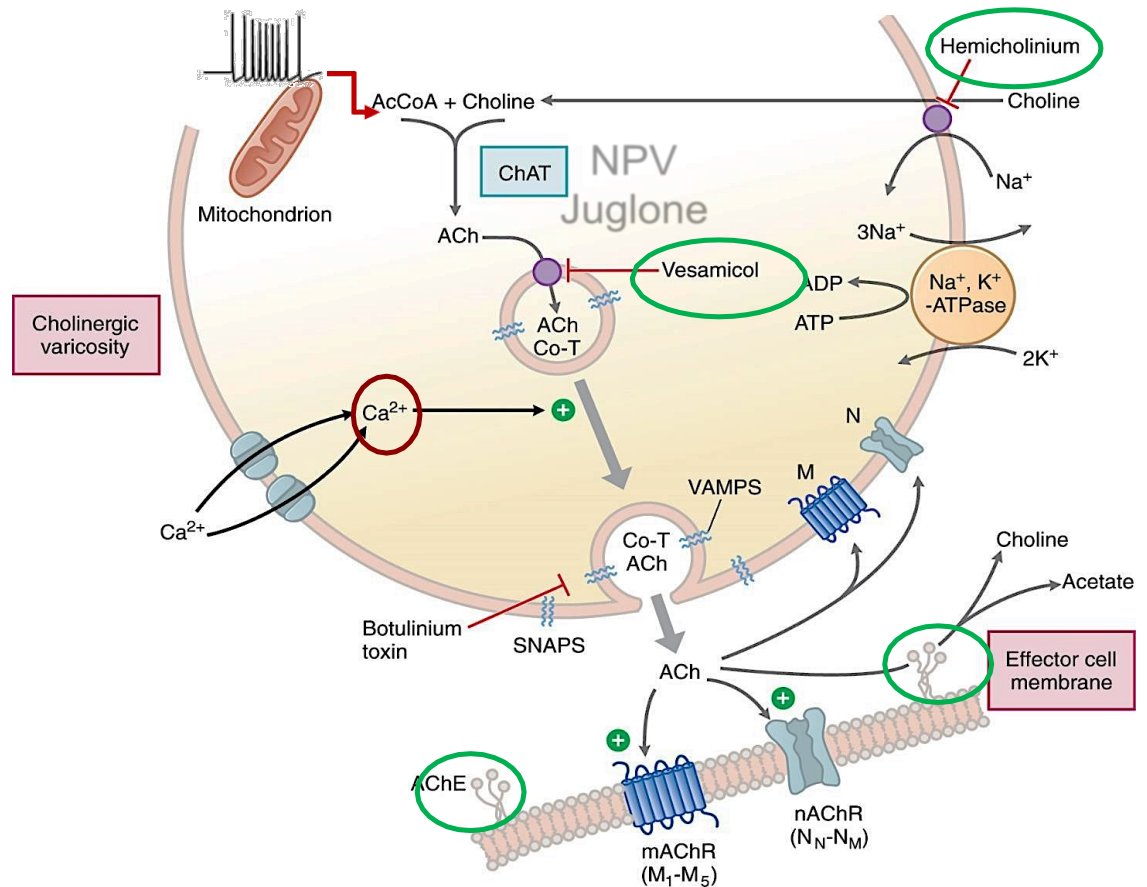
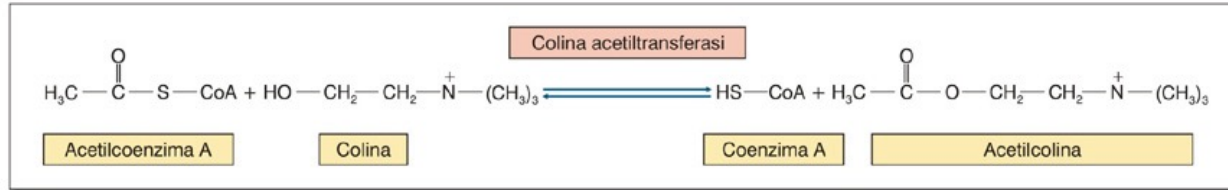
Recettore	Per le catecolamine			Per le monoammine				Per gli aminoacidi			Tipo P
	Muscarinico	Adrenergico	Dopamina	Serotonina	Istamina	mGluR	GABA(B)	Purine			
Sottotipo recettoriale	M1	α_{1A-D}	D1	5-HT _{1a-d}	H1	mGluR1	GABA _B R1	P2y			
	M2	α_{2A-C}	D5	5-HT ₂	H2	mGluR5	GABA _B R2	P2z			
	M3	β_1	D2	5-HT ₄	H3	mGluR2		P2t			
	M4	β_2	D3	5-HT ₅		mGluR3		P2u			
	M5	β_3	D4	5-HT ₆		mGluR4		A1			
				5-HT ₇		mGluR6		A2a			
						mGluR7		A2b			
						mGluR8		A3			
				D1-like		Classe I		Tipo P			
				D2-like		Classe II		Tipo P			
						Classe III		Tipo A			

inibizione canali K⁺ (pointing to α_{1A-D})
attivazione canali K⁺ (pointing to D1)
Attivazione canali K⁺ o blocco di quelli del Ca²⁺ (pointing to GABA_BR1)
eterodimerici (pointing to GABA_BR1 and GABA_BR2)

Biosintesi dell'acetilcolina

- L'idea dell'esistenza di "sostanza ricettiva" come mediatori della trasmissione chimica degli impulsi nervosi fu proposta da Langley nel 1905, studiando l'azione di nicotina e curari sui recettori nicotinici della placca motrice

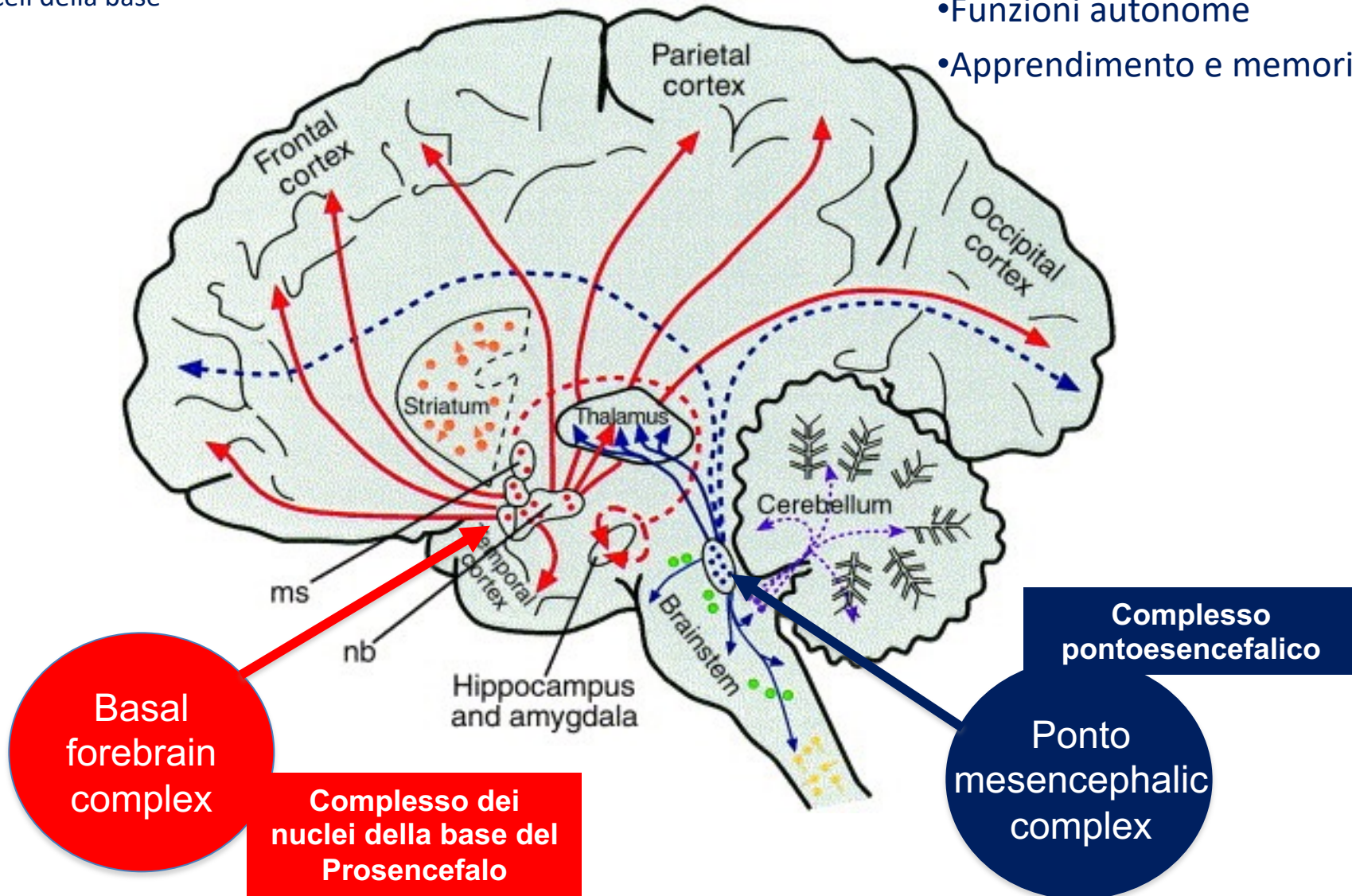
- Nel 1914 Dale propose per la prima volta la possibile azione di neurotrasmettore da parte dell'acetilcolina (nel 1936, Dale e Loewi vincono il premio Nobel per la medicina)



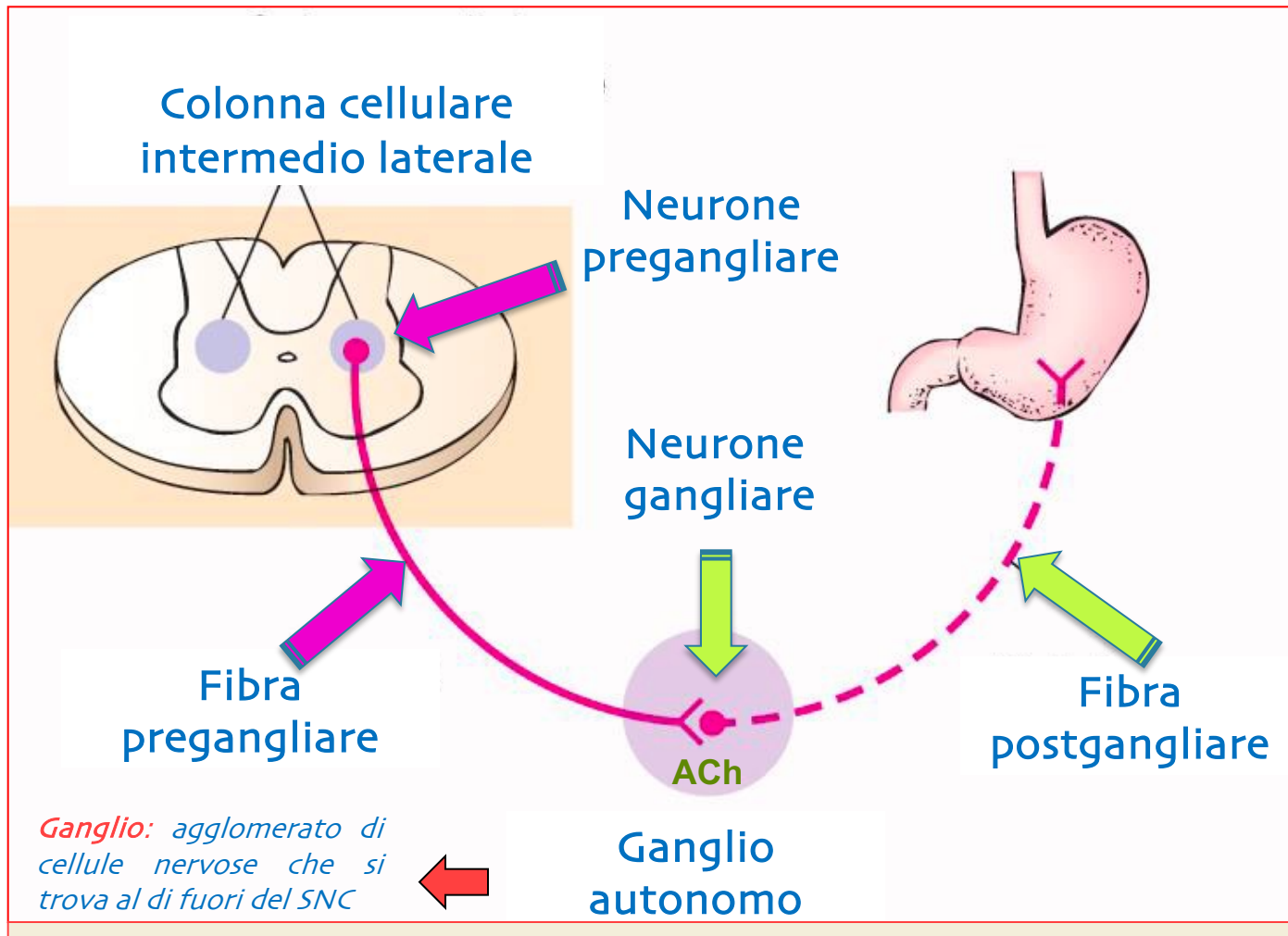
Circuiti colinergici cerebrali

- ms= nuclei mediali del setto
- nb= nuclei della base

- Movimento
- Funzioni autonome
- Apprendimento e memoria

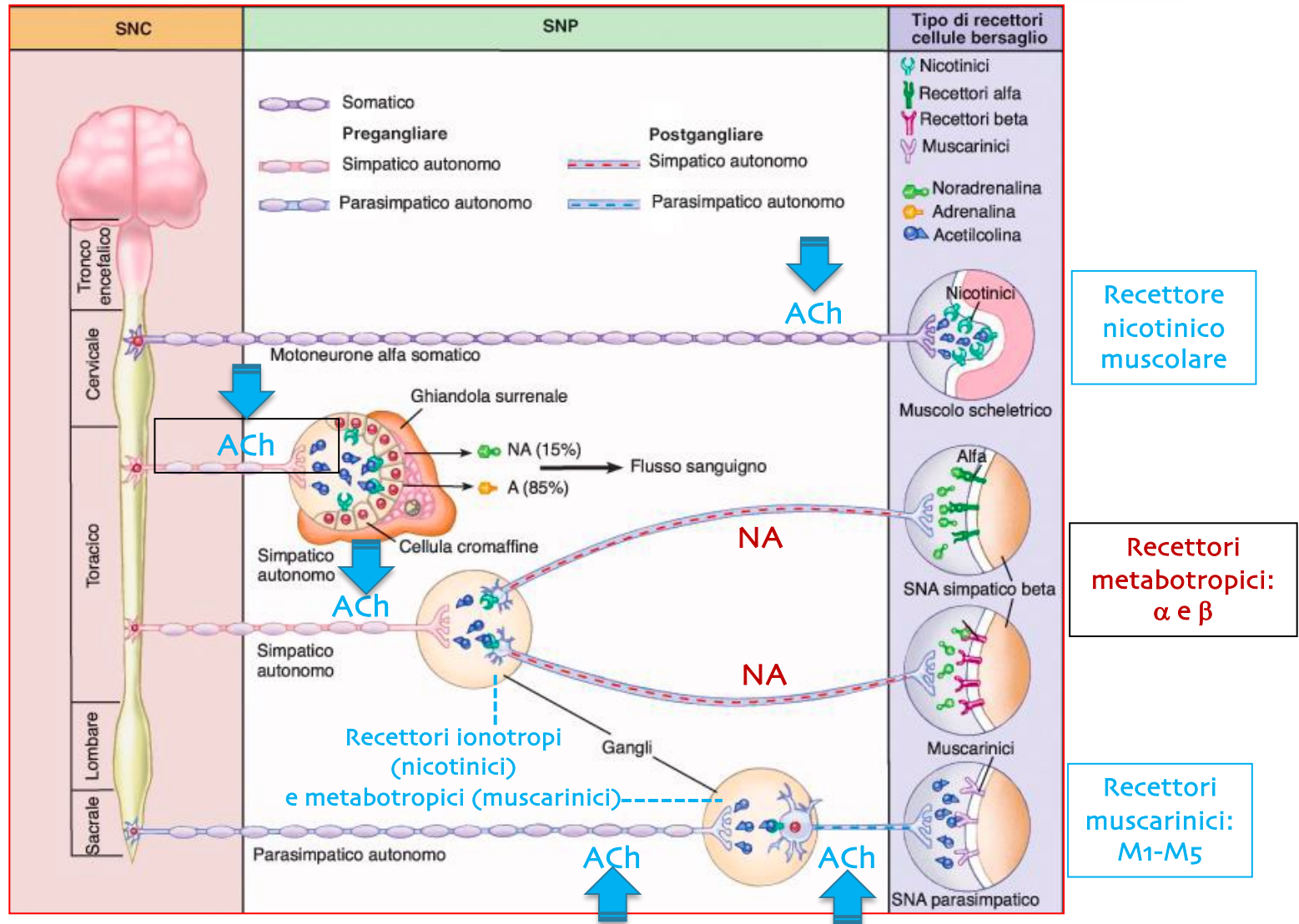


Circuiti colinergici del sistema nervoso autonomo



Le vie autonome sono costituite da due neuroni che fanno sinapsi a livello di un ganglio autonomo.

Circuiti colinergici del sistema nervoso autonomo



Fanno eccezione i *neuroni colinergici simpatici* che innervano le ghiandole sudoripare, i quali scernono ACh

Esistono anche *neuroni non colinergici-non adrenergici*, che utilizzano come trasmettitori neuropetidi, Ossido Nitrico, ATP

Neuroni colinergici periferici: sistema nervoso parasimpatico

Tronco dell'encefalo

