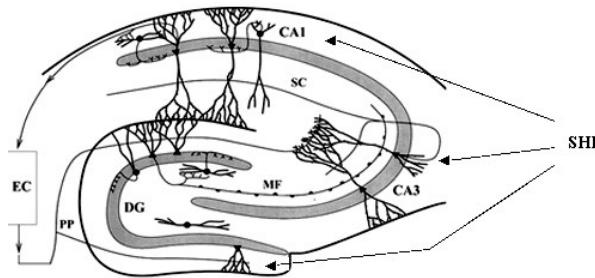


# Replica in fibre muscoidi di ippocampo

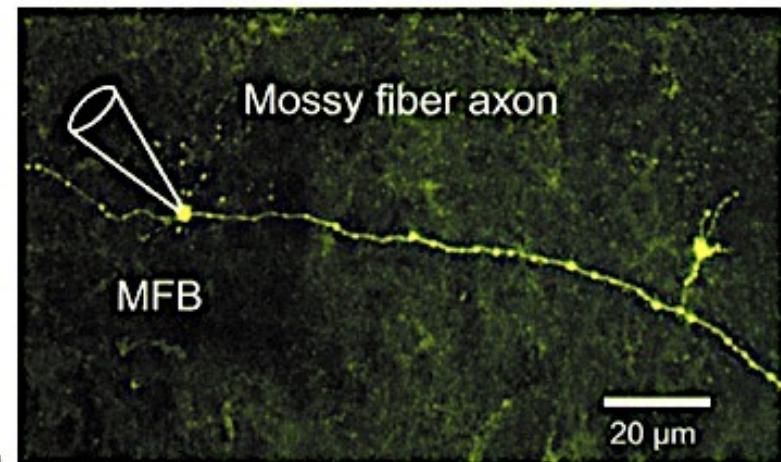


Pipetta di patch su un terminale sinaptico di una fibra muscoide

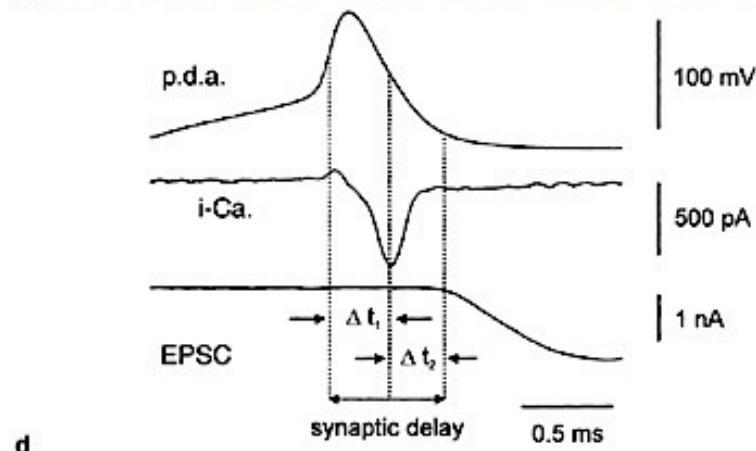
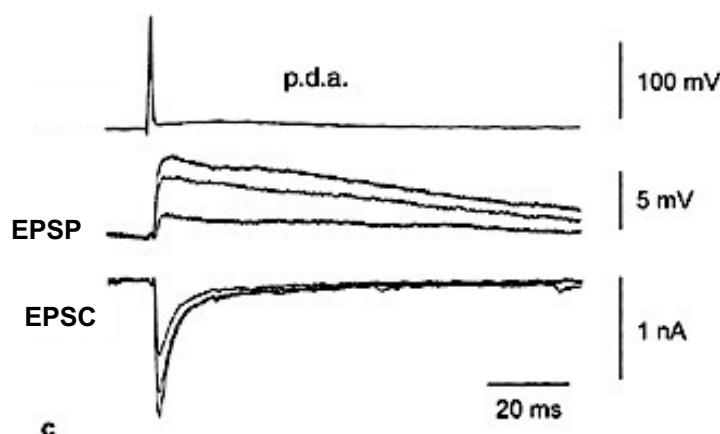


a

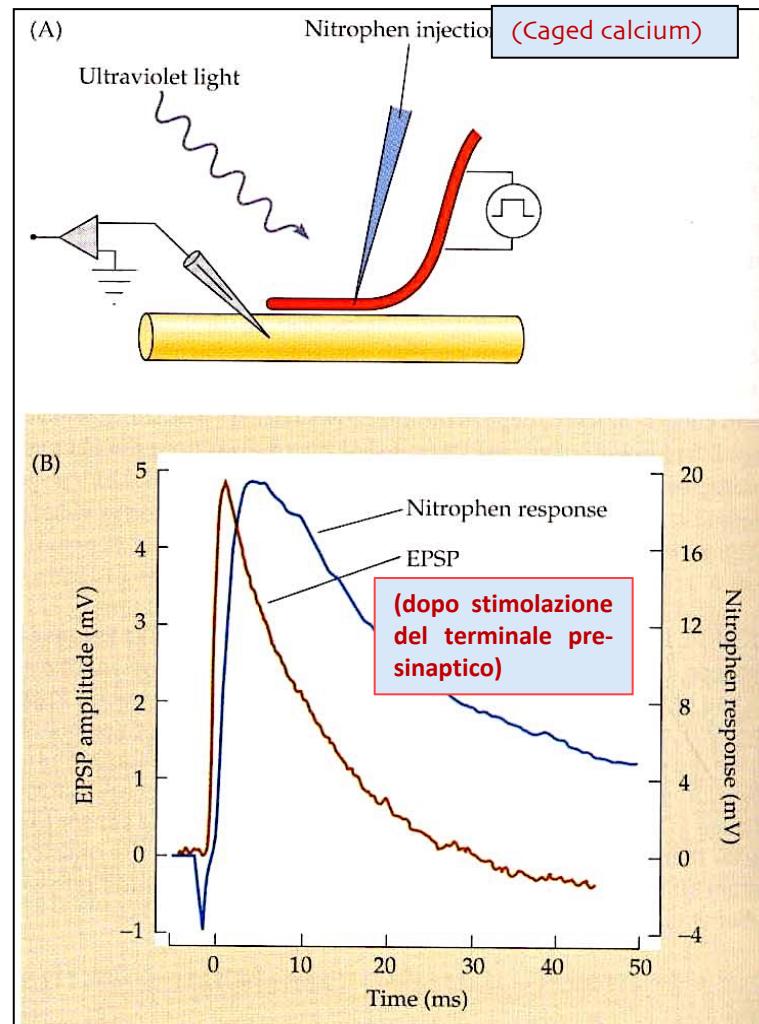
Riempimento dell'assone con un tracciante fluorescente



b

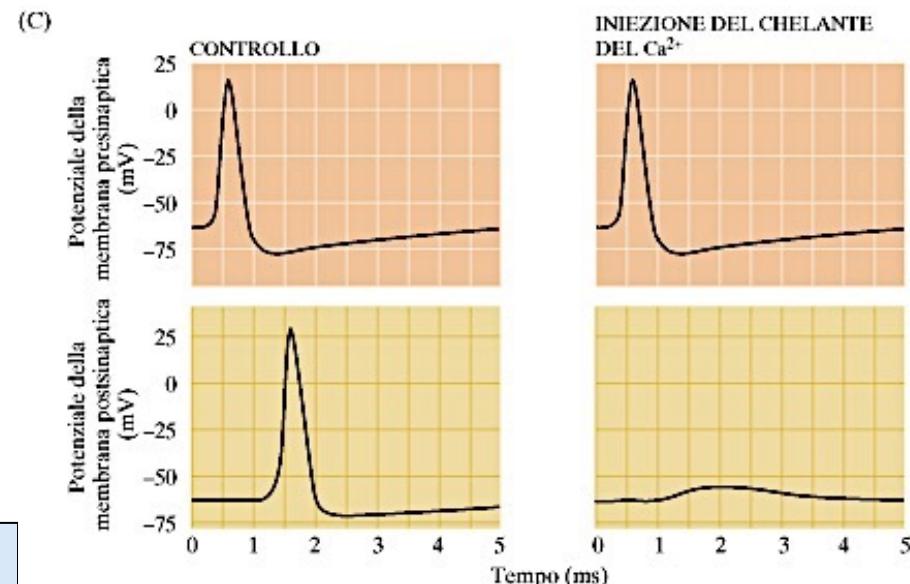
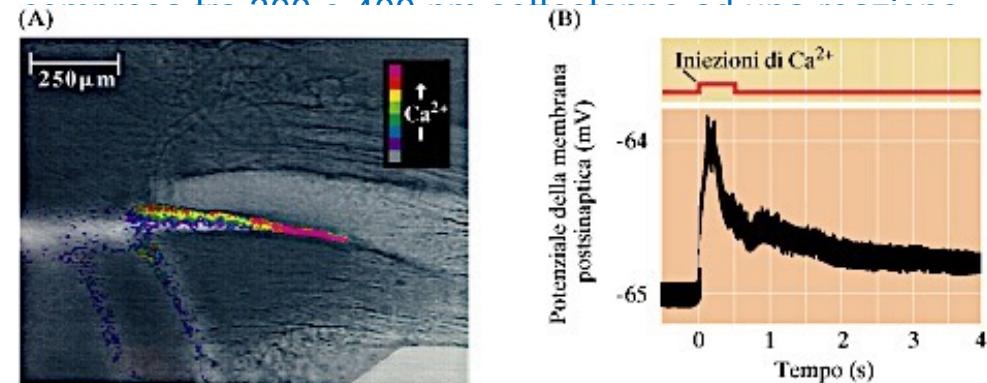


## “Ca<sup>2+</sup>” ingabbiato



Rapida generazione fotochimica di composti biologicamente complessi mafiosensibili: Chelanti del Ca<sup>2+</sup>

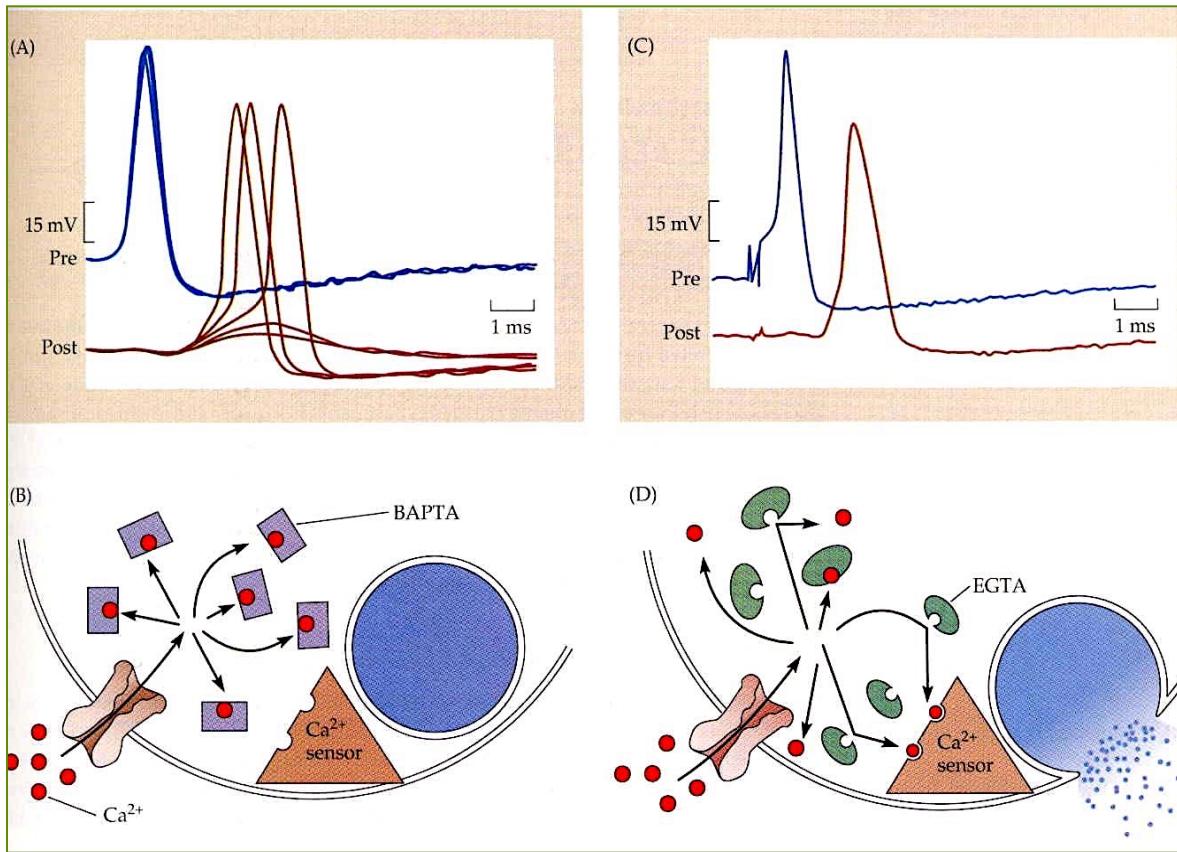
costituito da un o-nitrobenzile. In seguito ad irraggiamento con luce ad una lunghezza d'onda



BAPTA (Acido Aminophenoxyethane-tetraacetico)

Primi modelli sperimentali: sinapsi gigante di calamari e giunzione neuromuscolare del gambero  
Risultati confermati nei terminali delle cellule bipolari della retina di pesce rosso

# Localizzazione dei siti d'entrata del calcio

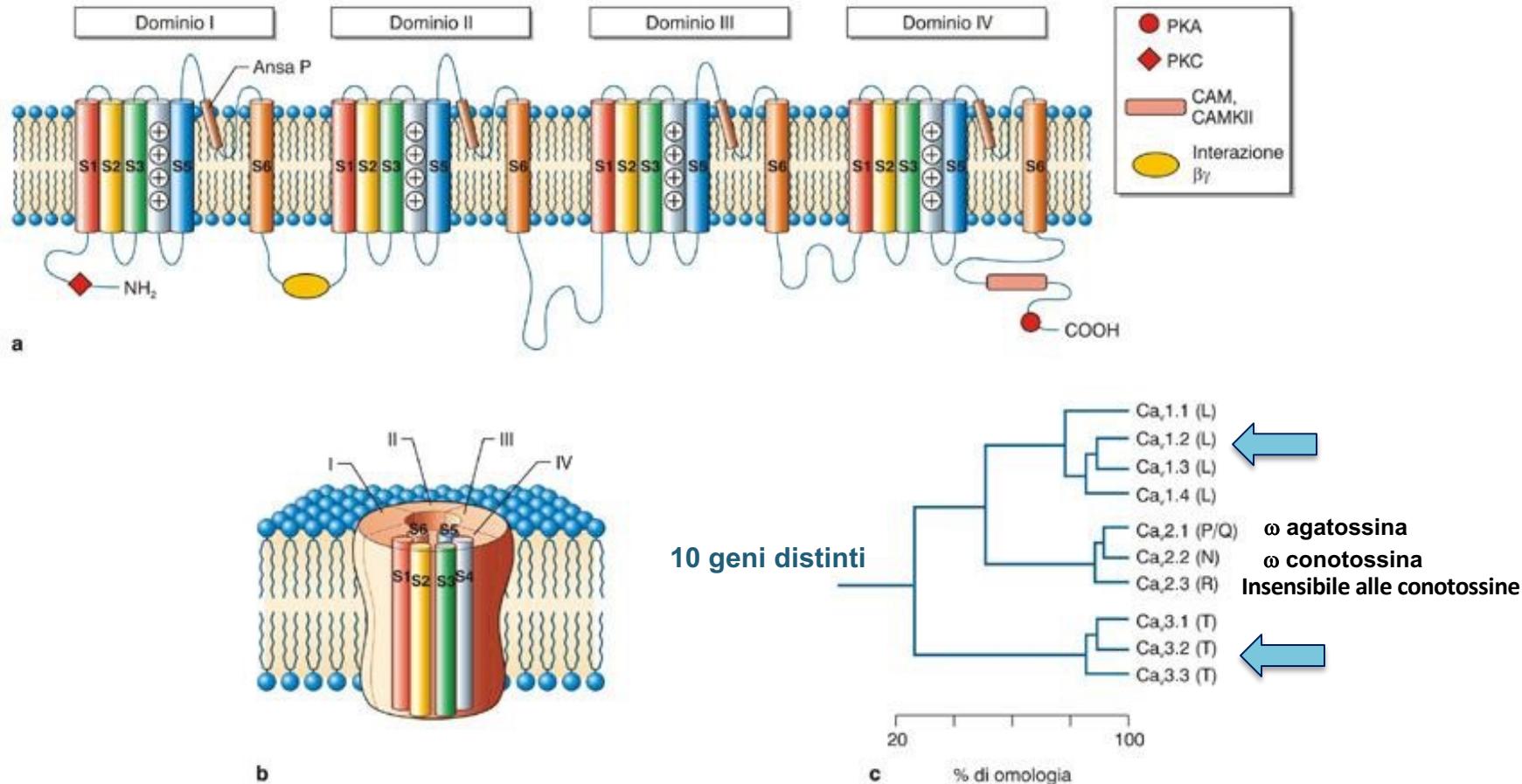


I canali del Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti che conducono la corrente responsabile dell'esocitosi si trovano a circa 100 nm dal sito di rilascio del neurotrasmettore

## L'azione del Ca<sup>2+</sup> viene limitata entro pochi millisecondi

- Presenza della pompa Ca<sup>2+</sup>-ATP e dello scambiatore Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> per l'estruzione dal terminale
- Attivazione di canali del K<sup>+</sup> del tipo K<sub>DR</sub> e K<sub>Ca2+</sub>
- 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 $\text{Ca}^{2+}$ voltaggio-dipendenti



Canali  $\text{Ca}_v$  ad alta soglia (HVA):

Canali  $\text{Ca}_v$  a bassa soglia di attivazione (LVA):

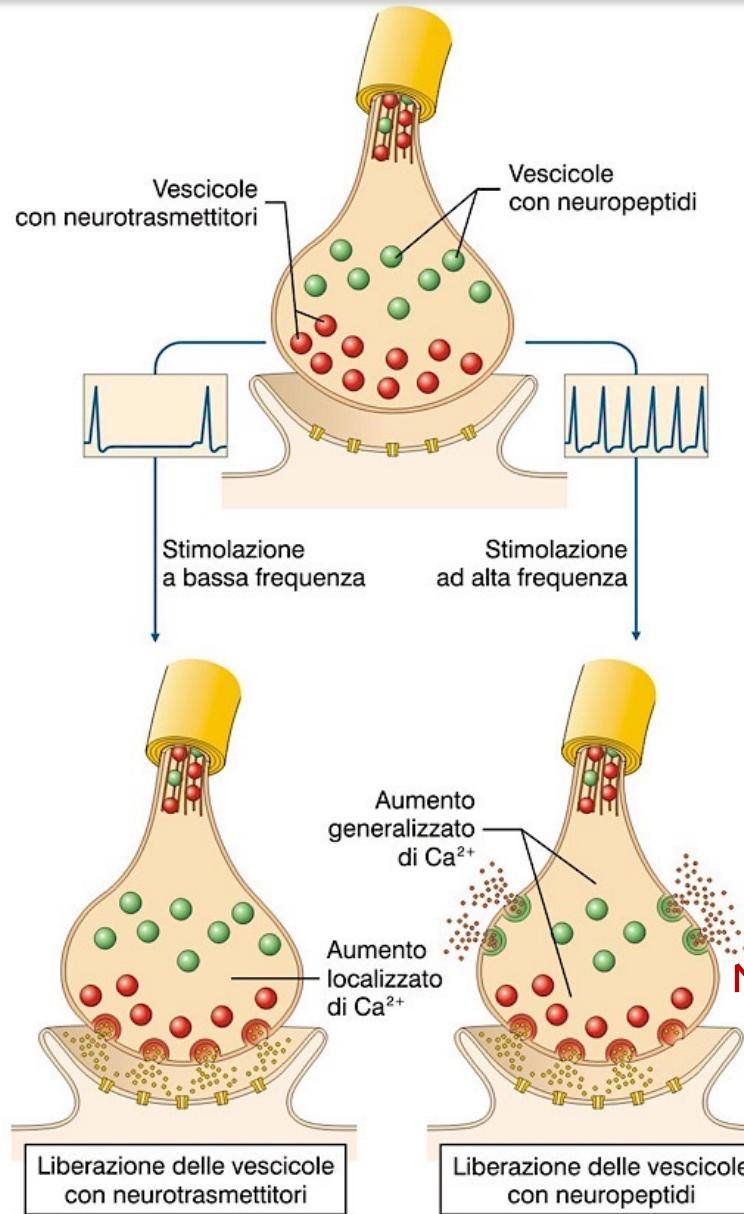
- Alta soglia e cinetica di inattivazione lenta
- Attivazione lento del  $\text{Ca}^{2+}$  per depolarizzazioni
- Maggiore rilascio dell'energia rispetto a secondario del neuromodulatore
- Suddivisi in base alla sensibilità alle dididropiridine: (L e non-L)

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

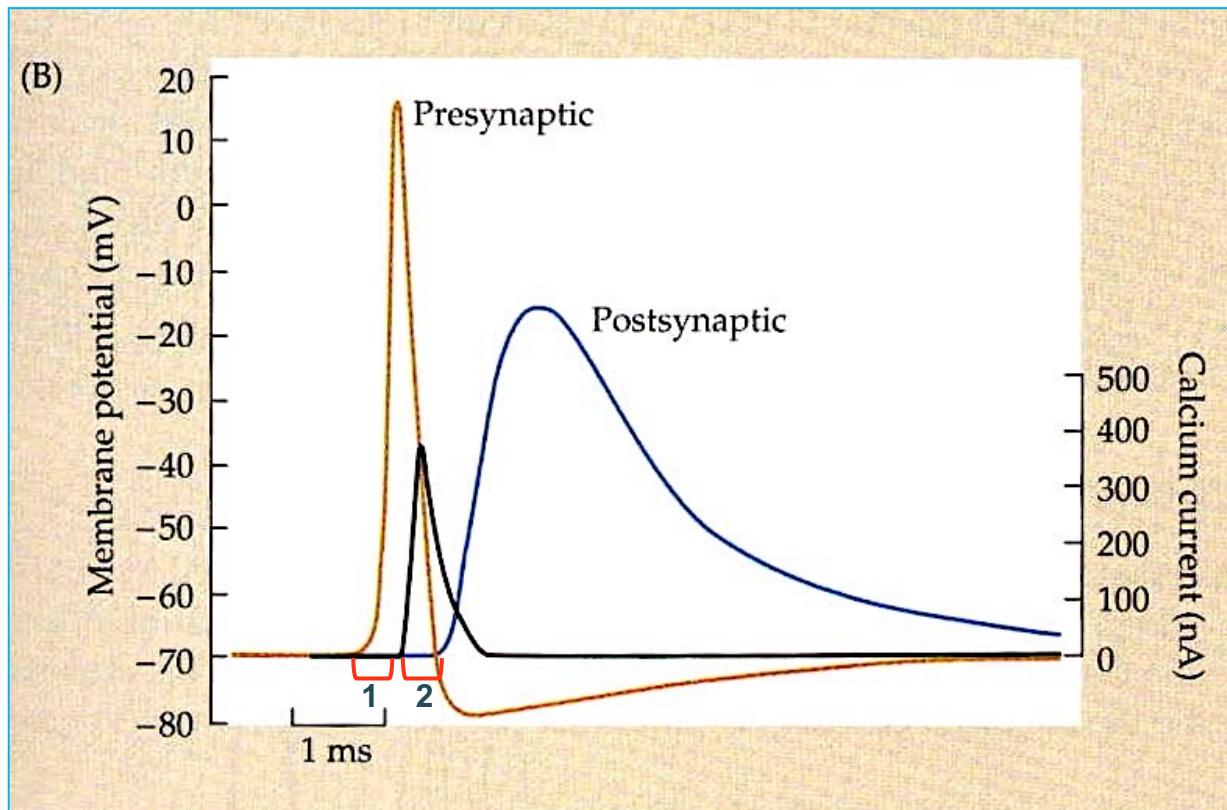
<b>Tipo di canali</b>	<b>T</b>	<b>L</b>	<b>N</b> ←	<b>P</b> ←	<b>Q</b> ←	<b>R</b> ←
Classe molecolare	Ca <sub>v</sub> 3,1 Ca <sub>v</sub> 3,2 Ca <sub>v</sub> 3,3	Ca <sub>v</sub> 1,1 Ca <sub>v</sub> 1,2 Ca <sub>v</sub> 1,3	Ca <sub>v</sub> 2,2	Ca <sub>v</sub> 2,1*	Ca <sub>v</sub> 2,1*	Ca <sub>v</sub> 2,3
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 <sup>2+</sup> >Ba <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup> >Ca <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup> >Ca <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup> >Ca <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup> >Ca <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup> =Ca <sup>2+</sup>
Ioni bloccanti	Ni <sup>2+</sup> Cd <sup>2+</sup> (20-40 μM)	Cd <sup>2+</sup> (20-40 μM)	Cd <sup>2+</sup>	Cd <sup>2+</sup>	Cd <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup>
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-conotoxina GVIA	ω-agatossina IVA (basse dosi) Funnel web toxin	ω-conotoxina MVIIIC, 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



# Il Ritardo Sinaptico

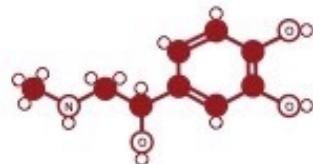


- ritardo:  $0.5 \text{ ms} (1) + 0.5 \text{ ms} (2) = 1 \text{ ms}$  (Llinàs e coll.)
- Dipendente dalla temperatura

# Ruoli presunti dei neurotrasmettori nel cervello



**ADRENALINE**



Fight or flight  
neurotransmitter

**NORADRENALINE**



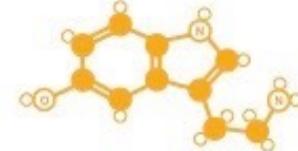
Concentration  
neurotransmitter

**DOPAMINE**



Pleasure  
neurotransmitter

**SEROTONIN**



Mood  
neurotransmitter

**GABA**



Calming  
neurotransmitter

**ACETYLCHOLINE**



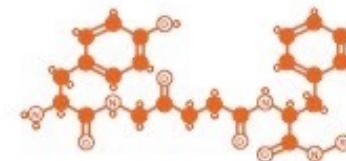
Learning  
neurotransmitter

**GLUTAMATE**



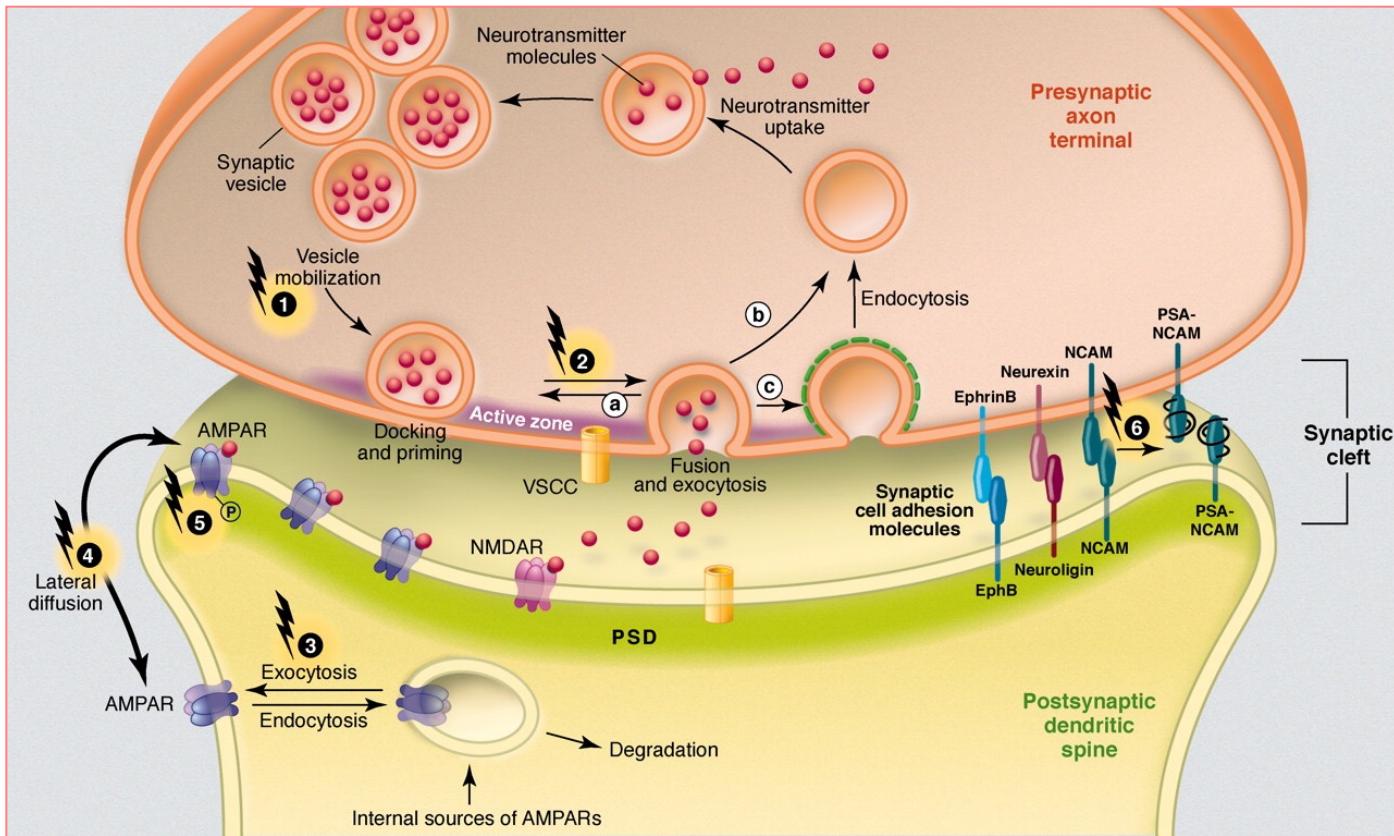
Memory  
neurotransmitter

**ENDORPHINS**



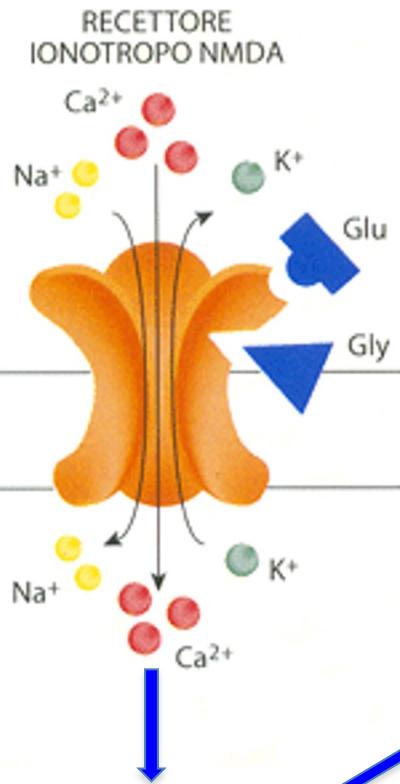
Euphoria  
neurotransmitter

# Recettori postsinaptici

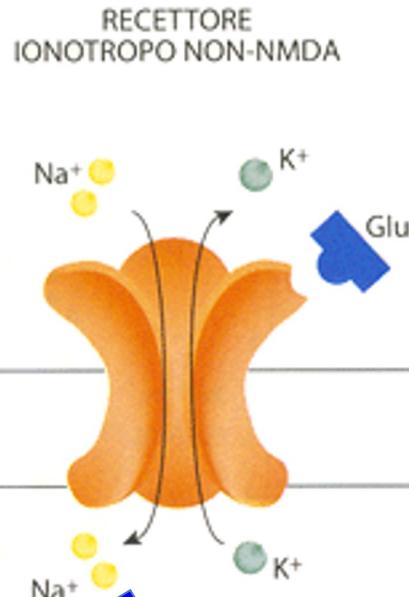


# Due tipi di recettori post-sinaptici: ionotropi e metabotropi

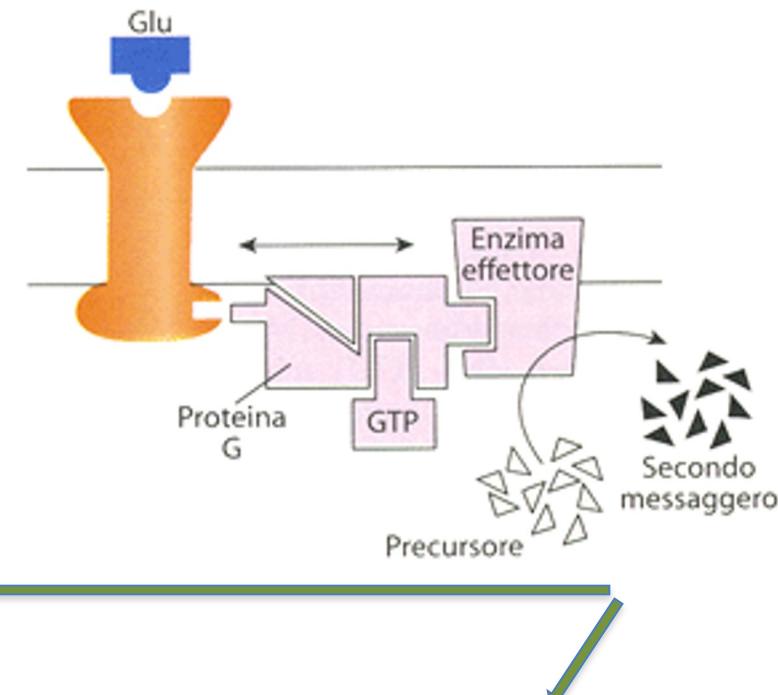
Agonista: N-Metil-D-Aspartato



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



RECEPTEORE  
METABOTROPO



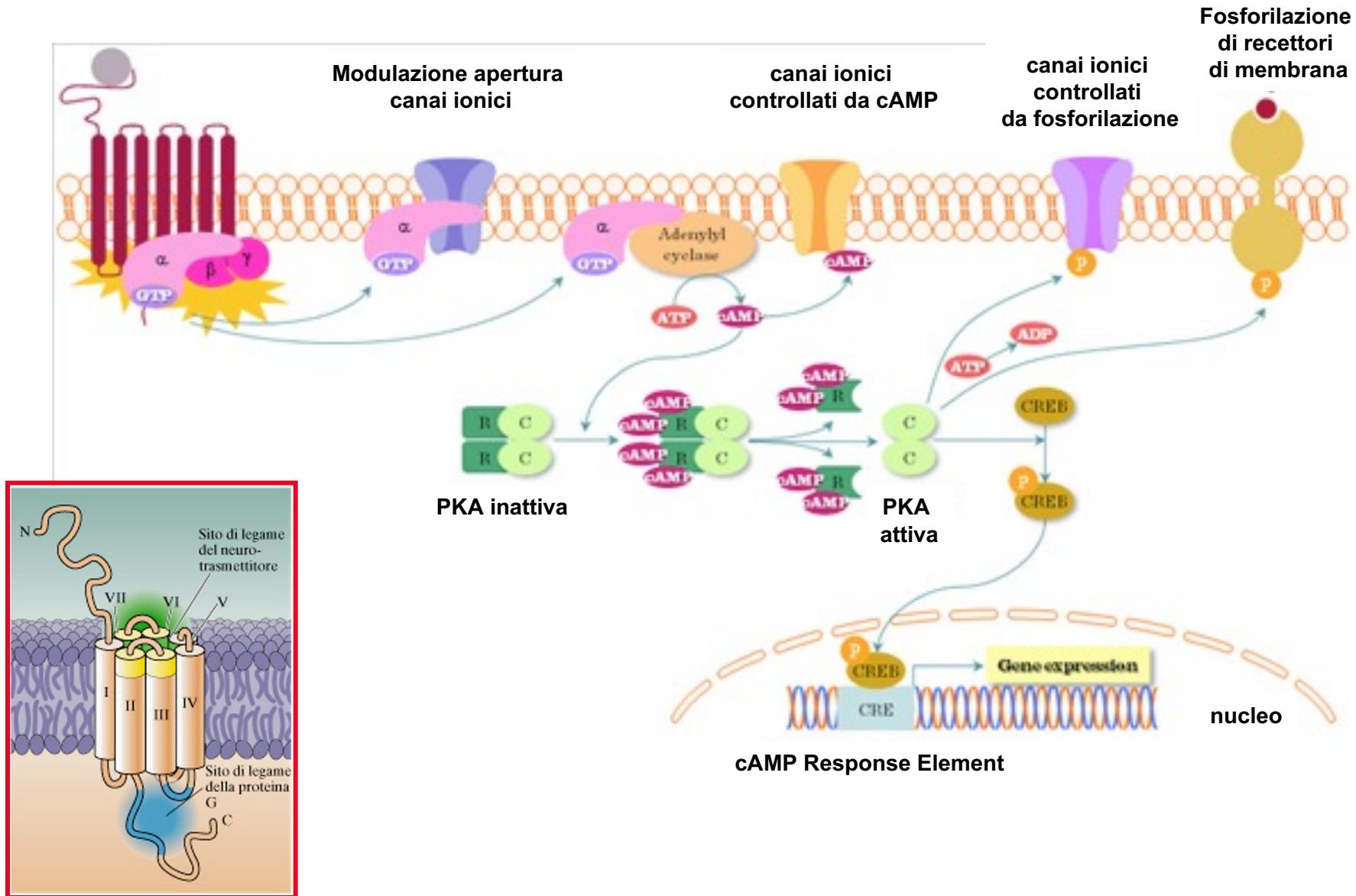
Canali ionici si aprono

Modifica lo stato  
di apertura  
di canali ionici

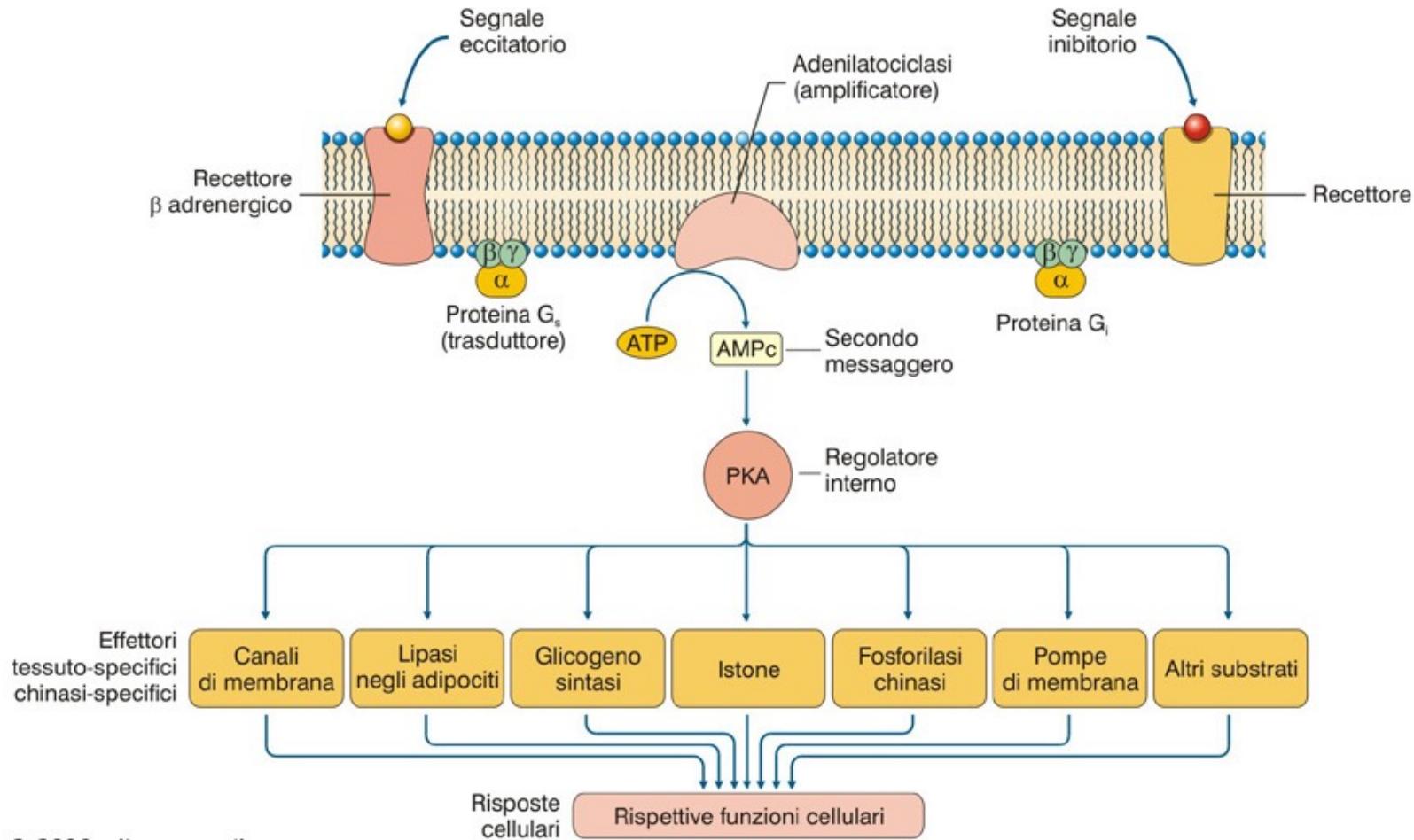
Canali ionici si chiudono

Modifica proteine esistenti  
oppure regola la sintesi  
di nuove proteine

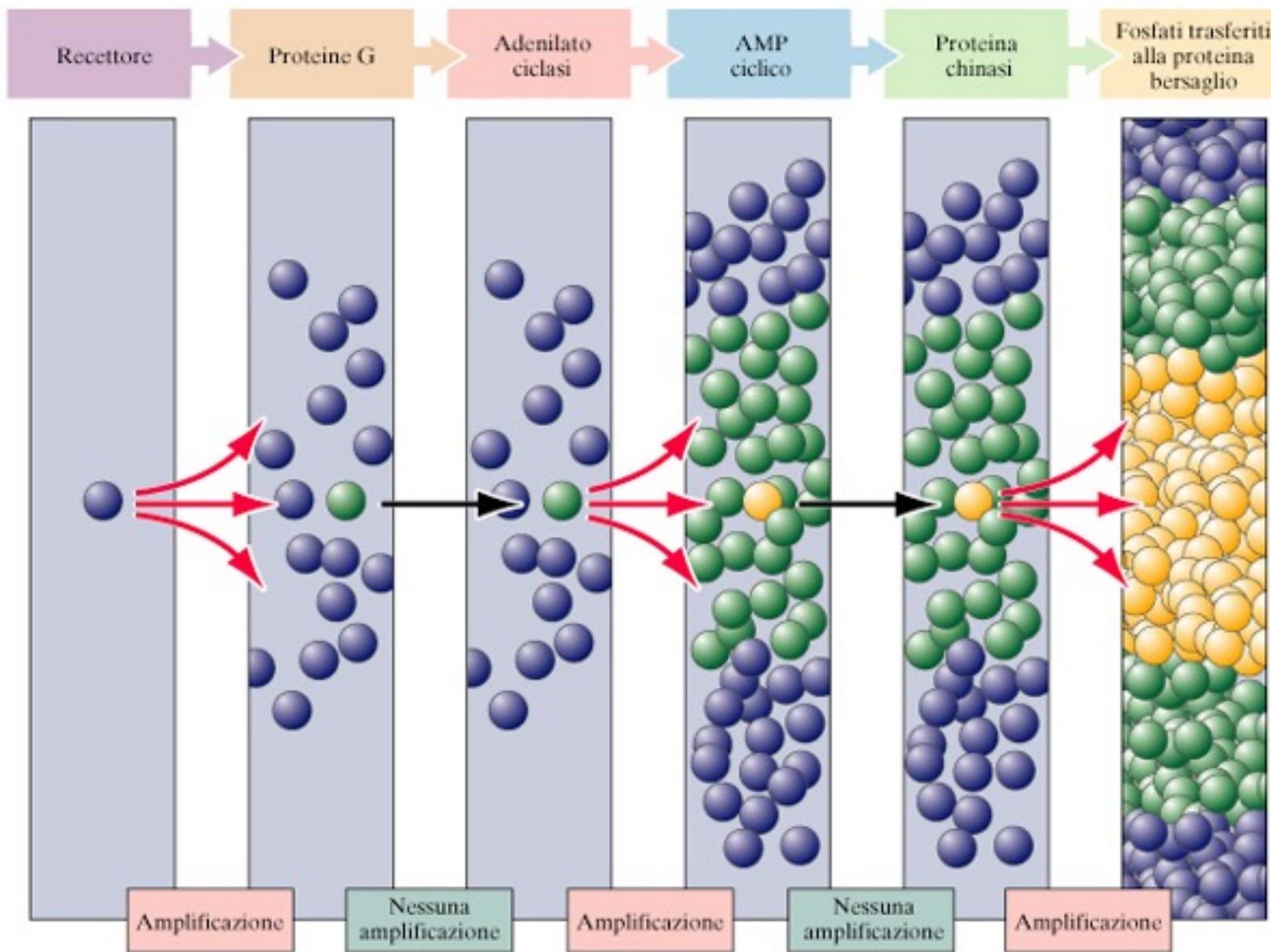
# Recettore metabotropo



# Esistenza di proteine G eccitatorie ed inibitorie



# Amplificazione del segnale



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

Recettore →	nAChR	GABA(A)	Glicina	Serotonin	NMDA	AMPA	Kainato	Purine
Subunità →	$\alpha_{1-9}$	$\alpha_{1-7}$	$\alpha_{1-4}$	5-HT <sub>3</sub>	GluN <sub>1</sub>	GluA <sub>1</sub>	GluK <sub>1</sub>	P2X <sub>1-7</sub>
	$\beta_{1-4}$	$\beta_{1-4}$	$\beta$		GluN <sub>2A</sub>	GluA <sub>2</sub>	GluK <sub>2</sub>	
	$\gamma$	$\gamma_{1-4}$			GluN <sub>2B</sub>	GluA <sub>3</sub>	GluK <sub>3</sub>	
	$\delta$	$\delta$			GluN <sub>2C</sub>	GluA <sub>4</sub>	GluK <sub>4</sub>	
	$\epsilon$	$\epsilon$			GluN <sub>2D</sub>		GluK <sub>5</sub>	
		$\rho_{1-3}$			GluN <sub>3A-B</sub>			
↑↑↑ Recettori con 5 subunità					↑↑↑ Recettori con 4 subunità			
non-NMDA								

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

Recettore →	inibizione canali K <sup>+</sup>			attivazione canali K <sup>+</sup>			Attivazione canali K <sup>+</sup> o blocco di quelli del Ca <sup>2+</sup>		
	Muscarinico	Adrenergico	Dopamina	Per le monoammine	Per gli aminoacidi				
Sottotipo recettoriale →	M1	$\alpha 1_{A-D}$	D1	5-HT <sub>1a-d</sub>	H1	mGluR1	GABA <sub>B1</sub>	P2y	Type P
	M2	$\alpha 2_{A-C}$	D5	5-HT2	H2	mGluR5	GABA <sub>B2</sub>	P2z	
	M3	$\beta 1$	D2	5-HT4	H3	mGluR2		P2t	
	M4	$\beta 2$	D3	5-HT5		mGluR3		P2u	
	M5	$\beta 3$	D4	5-HT6		mGluR4		A1	
				5-HT7		mGluR6		A2a	
						mGluR7		A2b	
						mGluR8		A3	
							Classe II eterodimerici		Type A