Plasticità sinaptica
in circuiti stabilizzati di organismi adulti si basa su cambiamenti dell' efficacia sinaptica

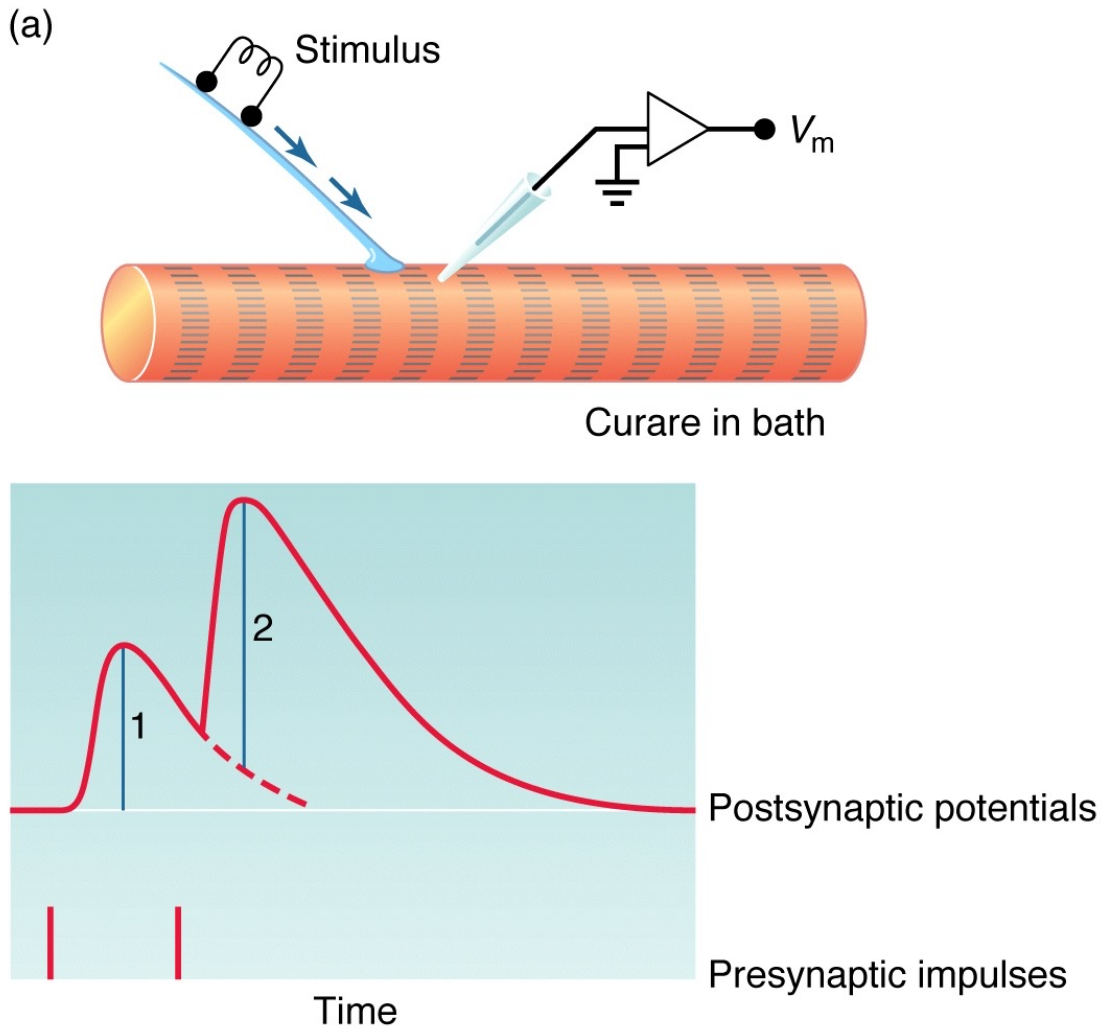
1. **Cambiamenti nelle terminazioni pre-sinaptiche:** Variazioni della quantità di neurotrasmettitore rilasciata

a. **Modulazione Omosinaptica** (modificazione uso-dipendente dell'efficacia sinaptica)

b. **Modulazione Eterosinaptica** (ha una durata maggiore di quella omosinaptica)

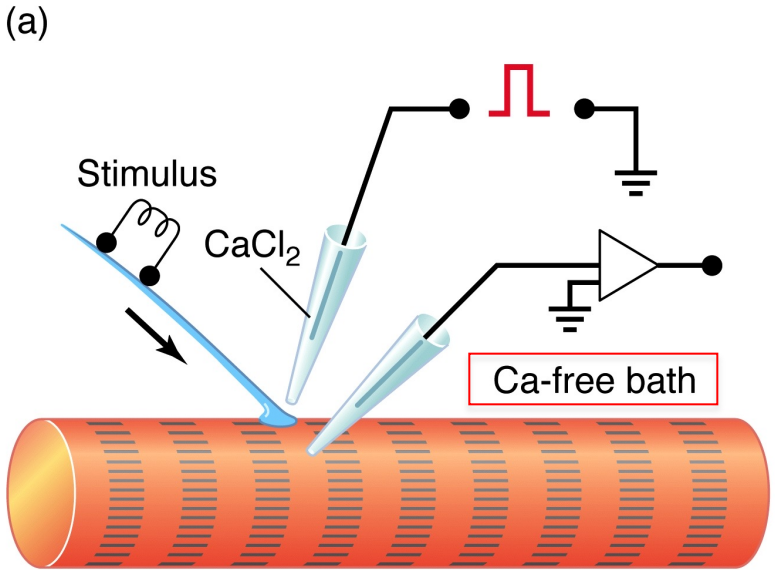
2. **Meccanismi post-sinaptici:** Cambiamenti dell'apparato post-sinaptico che alterano l'ampiezza della depolarizzazione prodotta da una stessa quantità di neurotrasmettitore

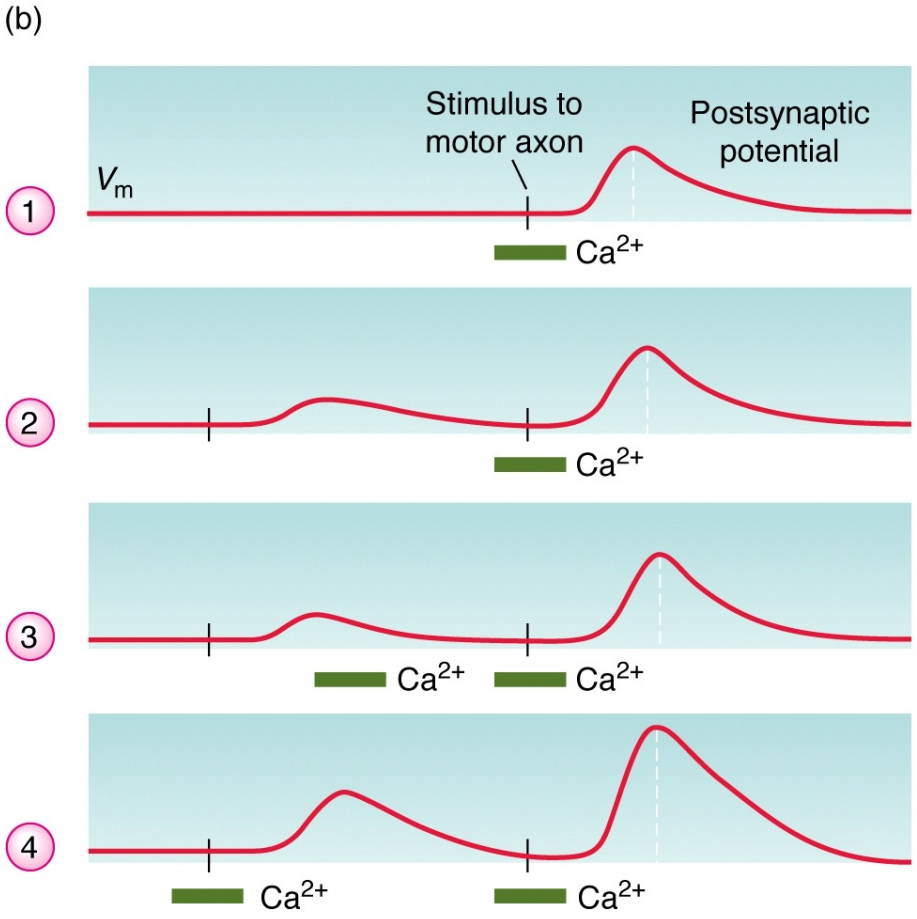
Modulazione omosinaptica: *Facilitazione*



La facilitazione sinaptica dipende dalla [Ca^{2+}] libero nella terminazione sinaptica

Modulazione omosinaptica: *Facilitazione*

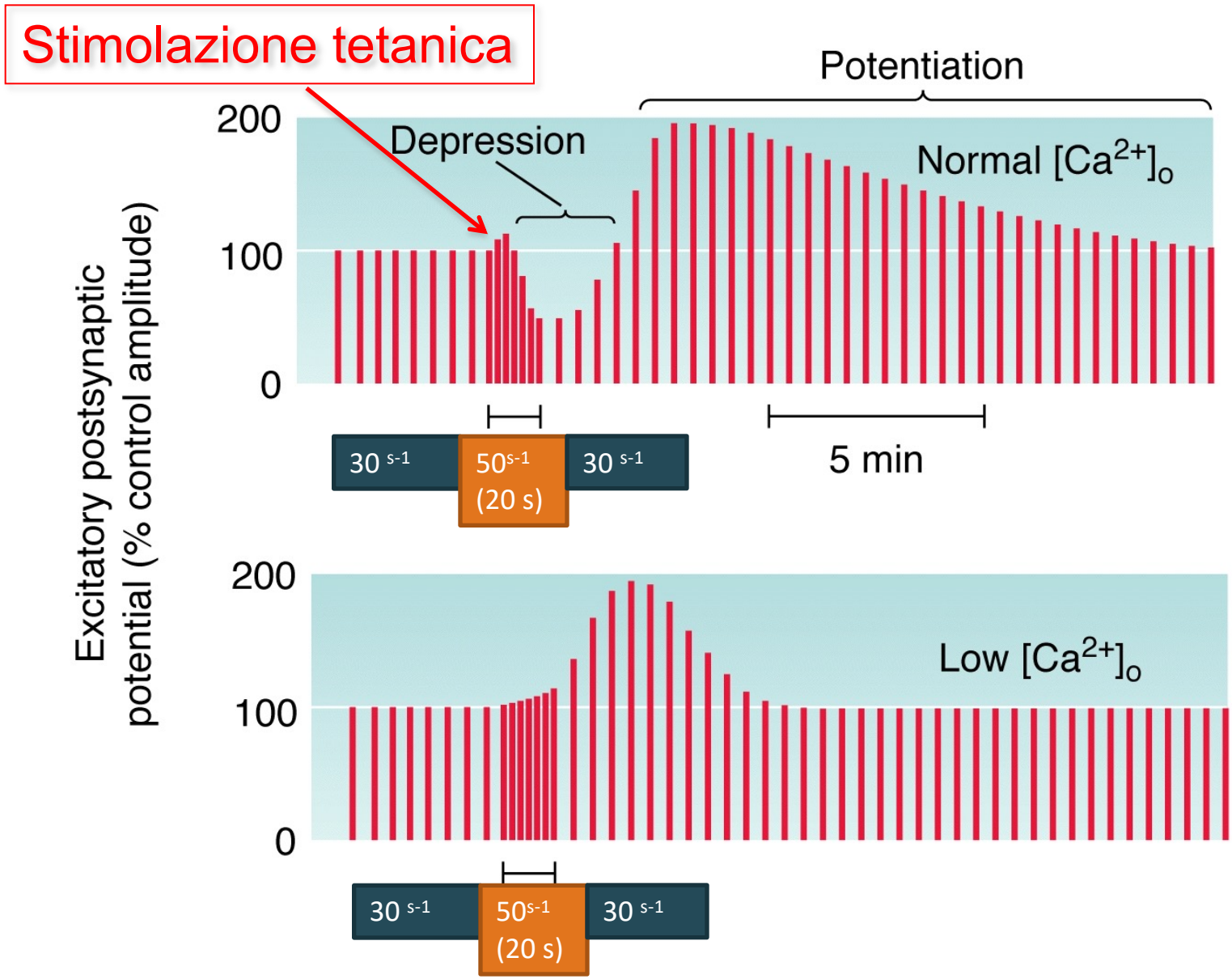




La faciliatazione del potenziale post-sinaptico evocato dal secondo stimolo è massima quando l'infusione di ioni Ca^{2+} dalla pipetta viene fatta coincidere con l'arrivo del primo potenziale d'azione

Katz and Miledi (1968)

Modulazione omosinaptica:
Potenziamento post-tetanico

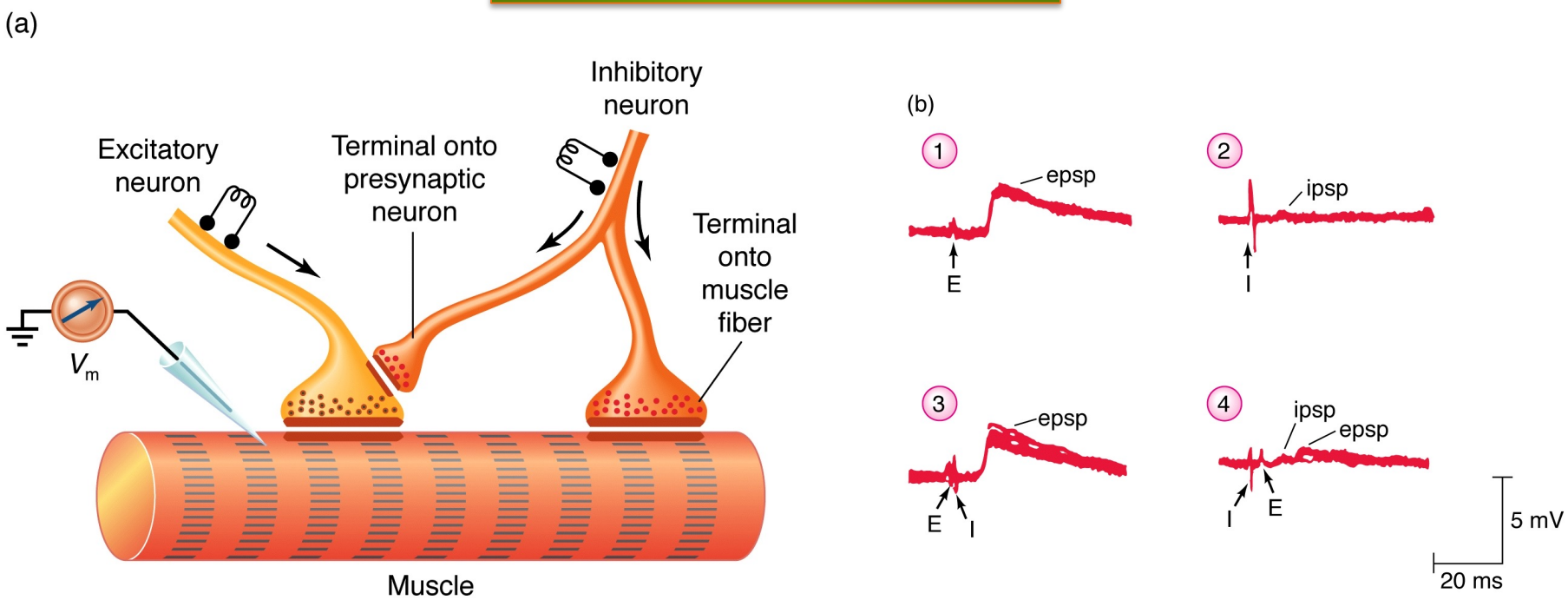


Modulazione eterosinaptica

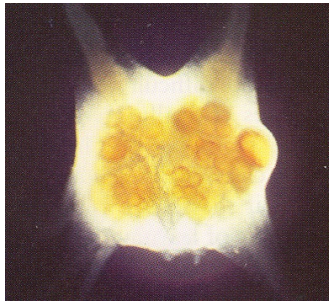
Rilascio pre-sinaptico di neurotrasmettitore influenzato da neuromodulatori

- Noradrenalina e GABA (vertebrati)
- Oppioidi endogeni: encefaline, endorfine, dinorfine (neuroni dei vertebrati)
- Serotonina (molluschi e vertebrati)

1. Inibizione pre-sinaptica



- Aumento g_{k+} e g_{Cl-}
- Modifica proprietà Ca_v

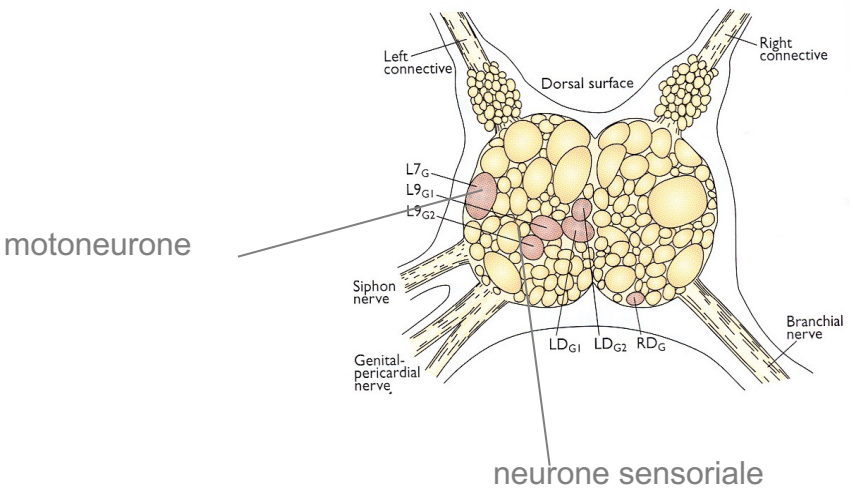


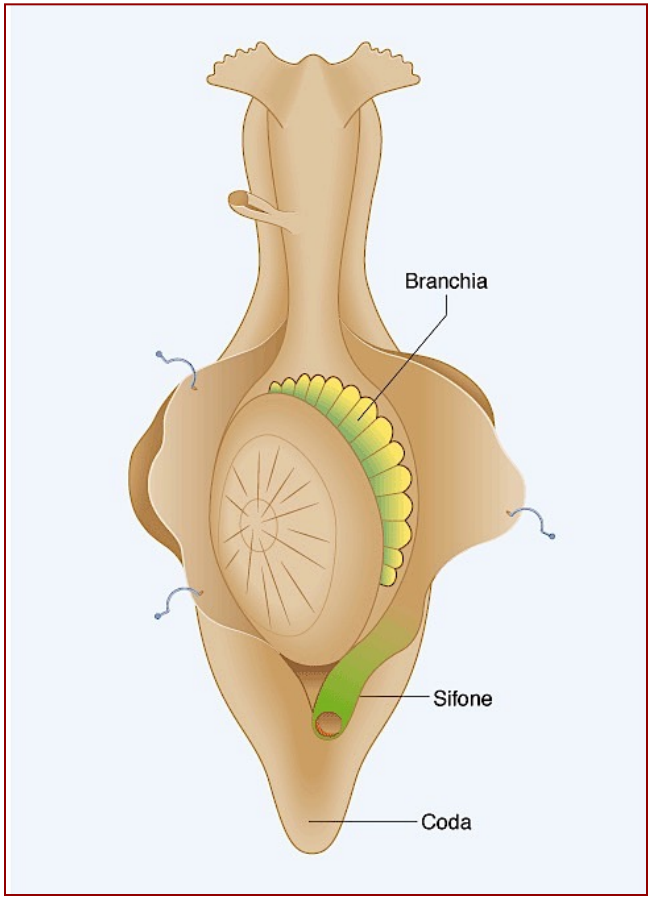
Modulazione eterosinaptica

2. Facilitazione pre-sinaptica

1960-1970: Kandel (premio Nobel per la Medicina nel 2000) inizia i suoi studi sui meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'acquisizione di forme elementari di memorizzazione (memorie "implicite") in un gasteropode marino *Aplysia californica*

Sistema nervoso semplice, con pochi neuroni ed organizzati in gangli

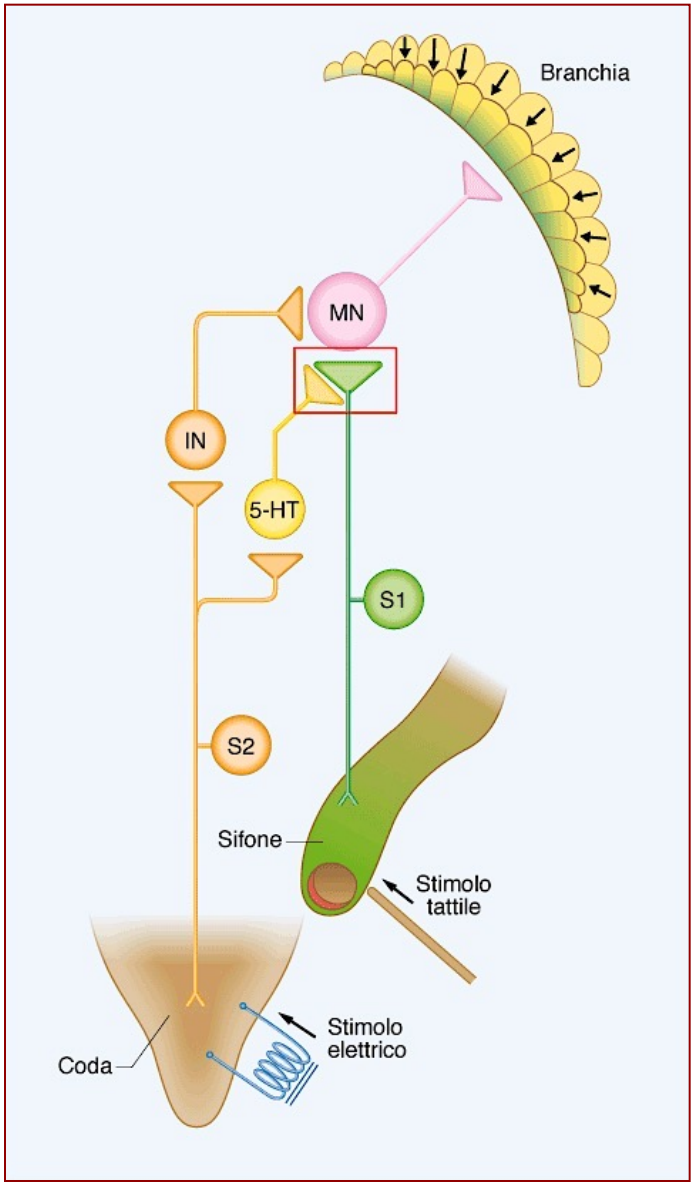




Scoperta dei meccanismi cellulari e molecolari alla base dell' abituazione e della sensibilizzazione, forme diverse di <u>Modulazione Eterosinaptica</u>

Controllo del riflesso della retrazione della branchia di Aplysia: Depressione Omosinaptica

Circuito soggetto sensibilizzazione



Circuito soggetto ad abituazione

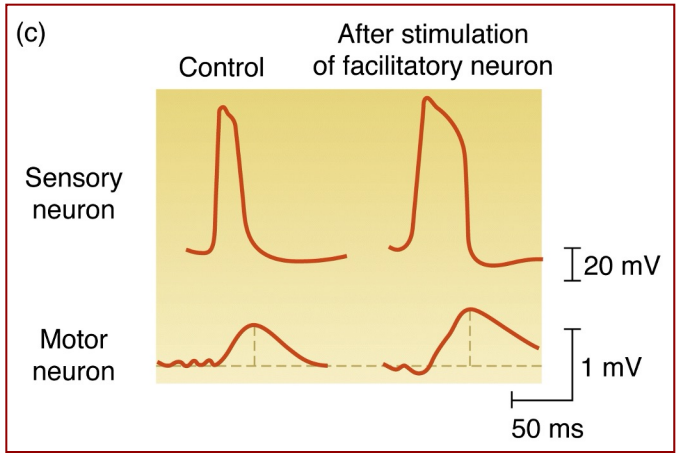
Si genera una
Depressione Omosinaptica
riduzione dell'efficienza di una sinapsi dipendente dalla sua stessa attività

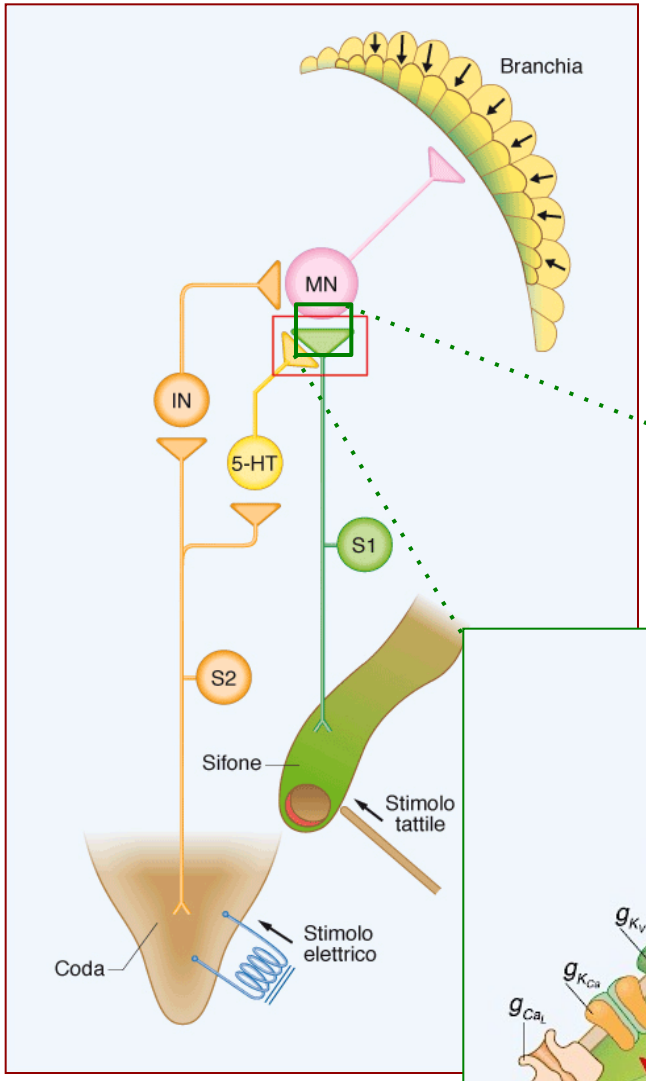
Riduzione della probabilità di rilascio del neurotrasmettitore:

1. riduzione dell' ingresso di Ca^{2+} a causa di una progressiva accentuazione dell'inattivazione di canali voltaggio-dipendenti

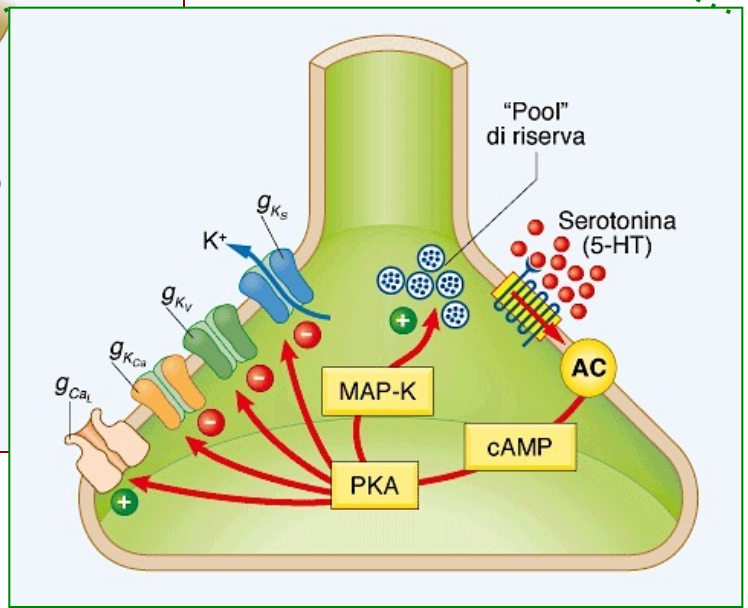
2. diminuzione del numero di vescicole nel *pool* di rilascio per ridotta mobilizzazione dal *pool* di riserva

Meccanismi molecolari della sensitizzazione in Aplysia: Facilitazione Eterosinaptica



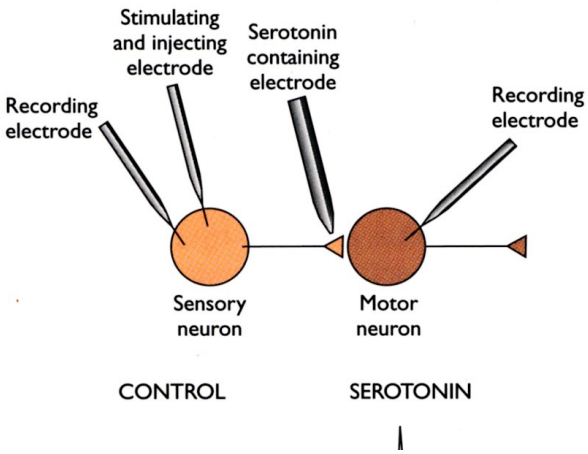


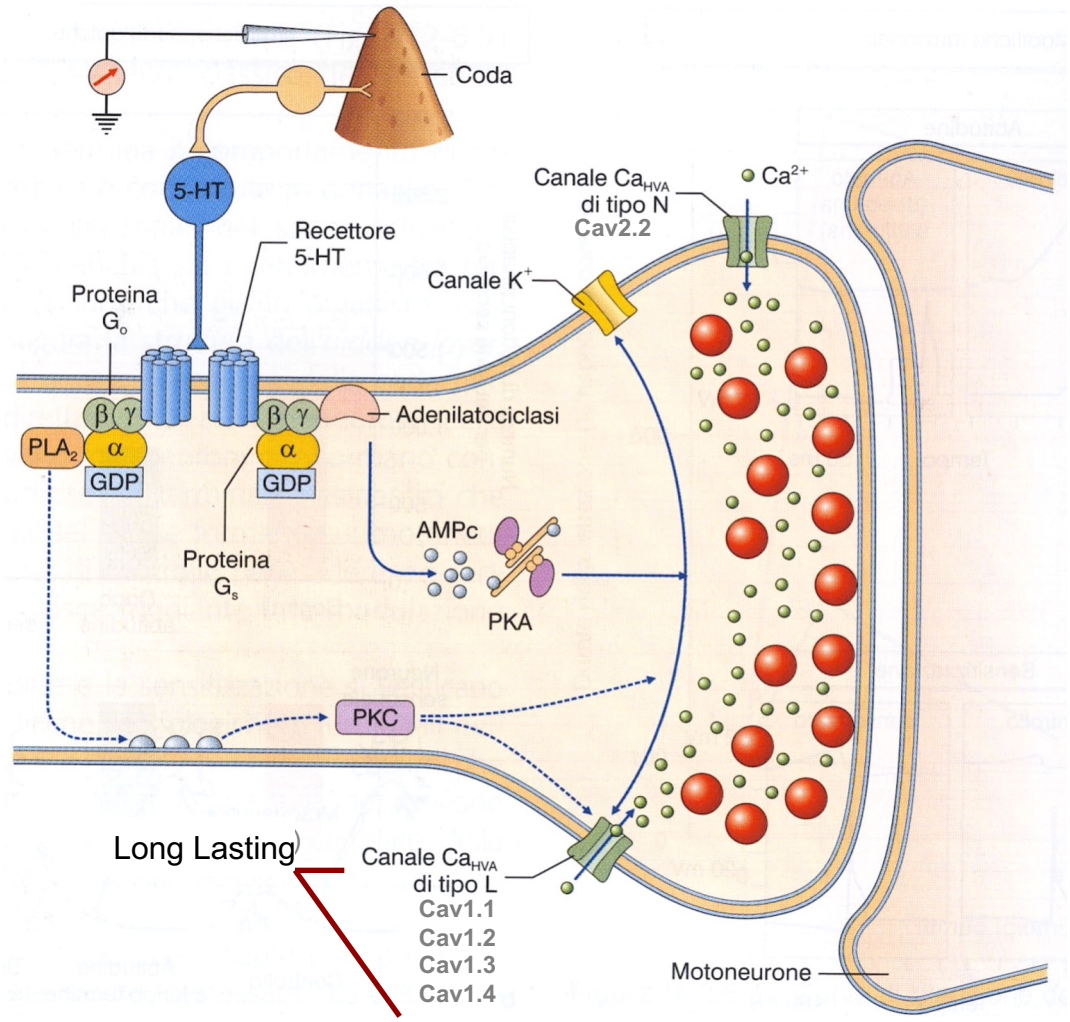
Aumento di rilascio del neurotrasmettitore : glutammato



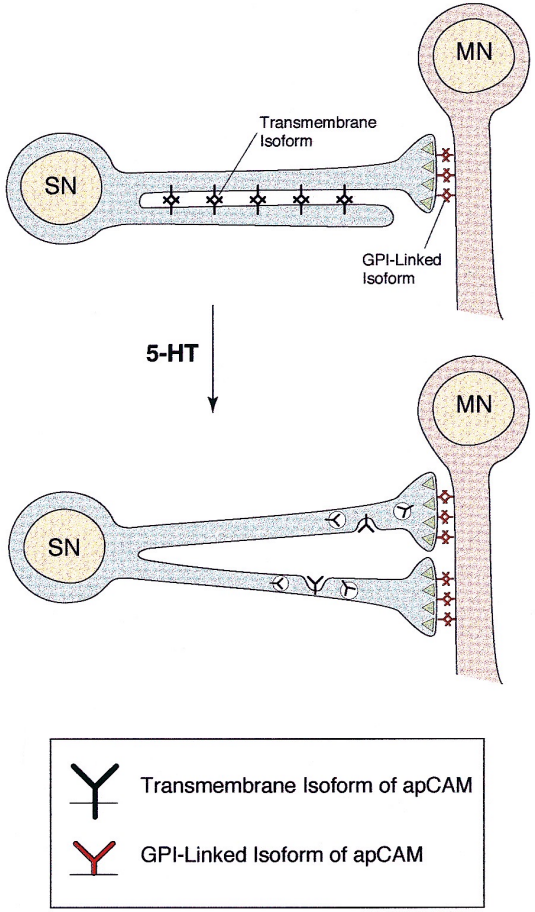
Sistema sperimentale

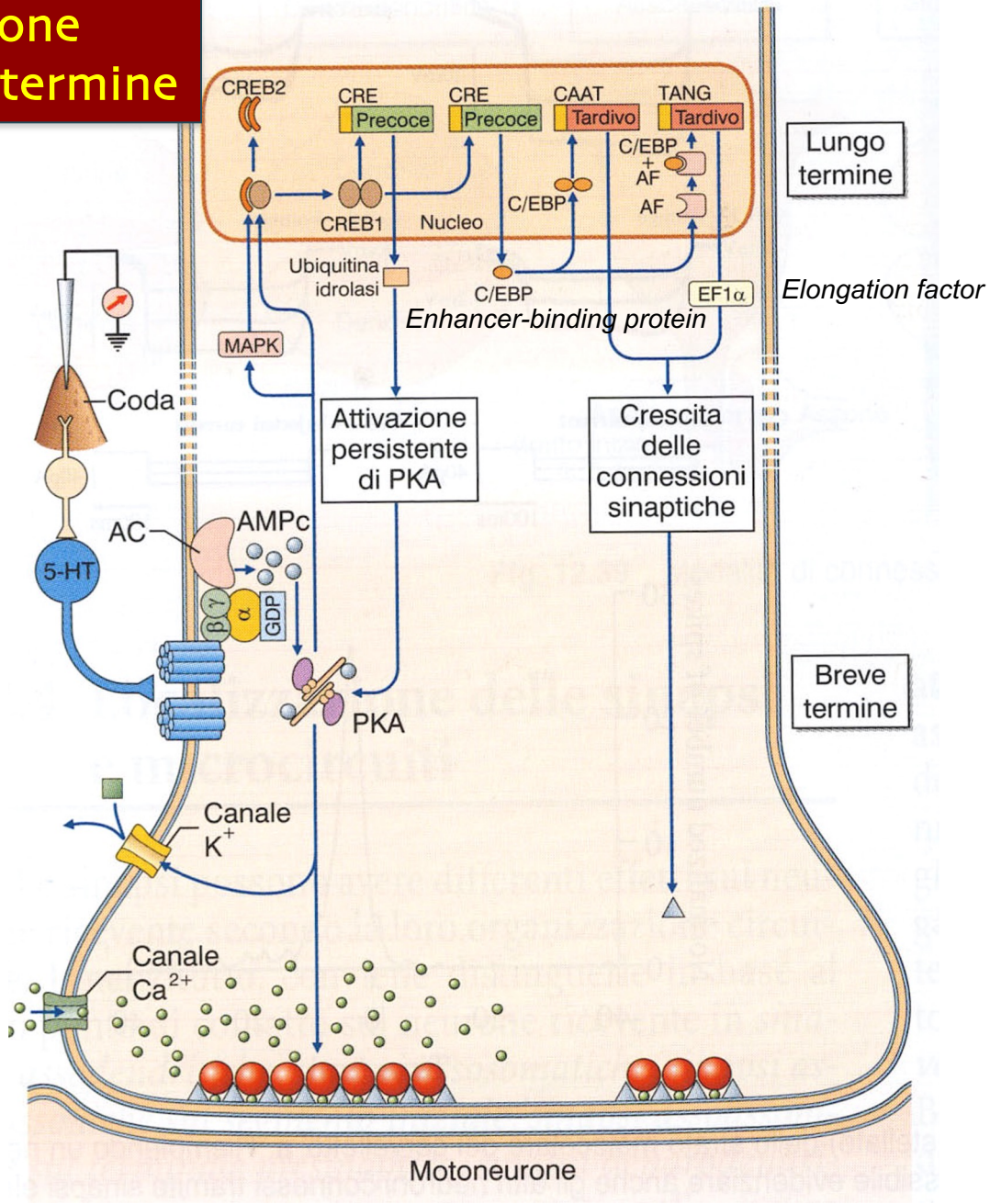
Gli stessi effetti si ottengono con una stimolazione diretta in vivo con Serotonina



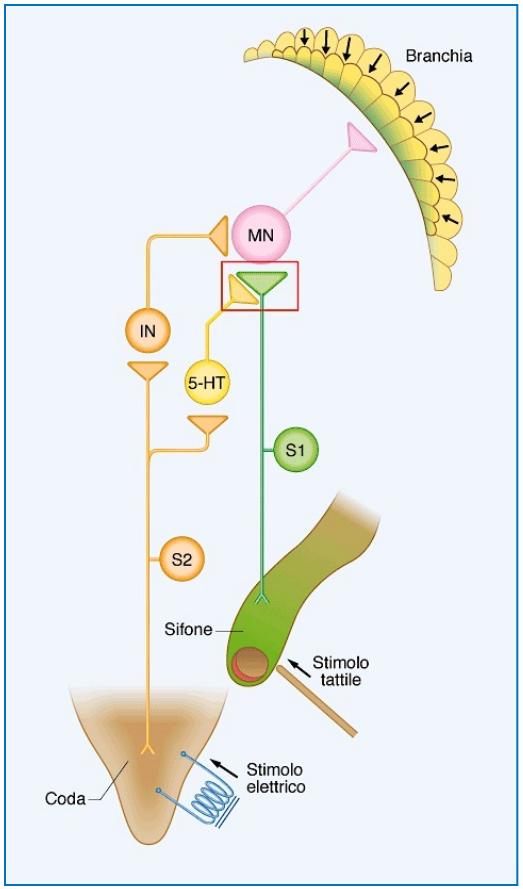


Consolidamento: modulazione dell'espressione genica a lungo termine

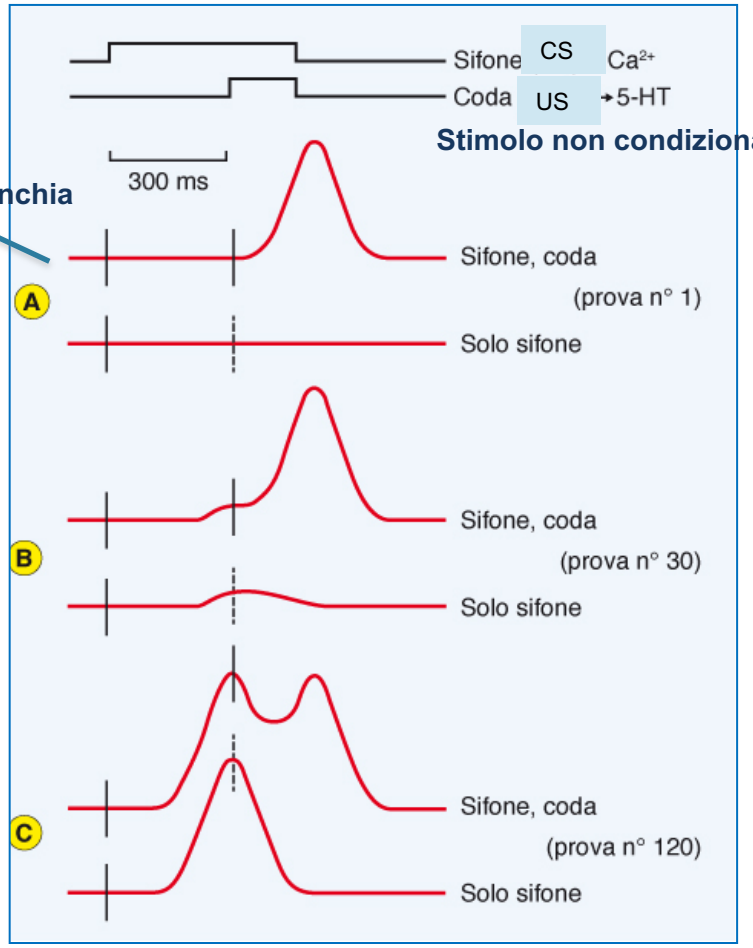




Sensitizzazione e memoria associativa in Aplysia



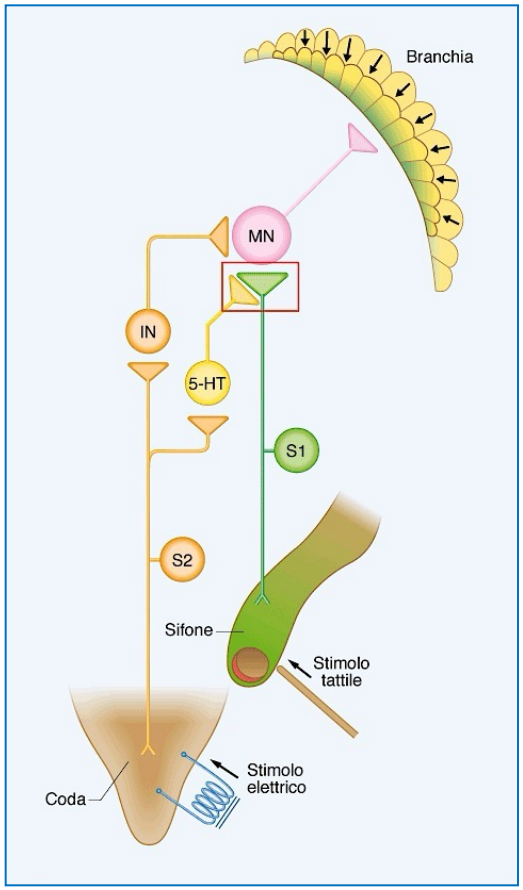
Retrazione della branchia



- Effetto massimale della sensitizzazione si ha quando la stimolazione del sifone precede quella quella della coda di 0.3-0.5 sec

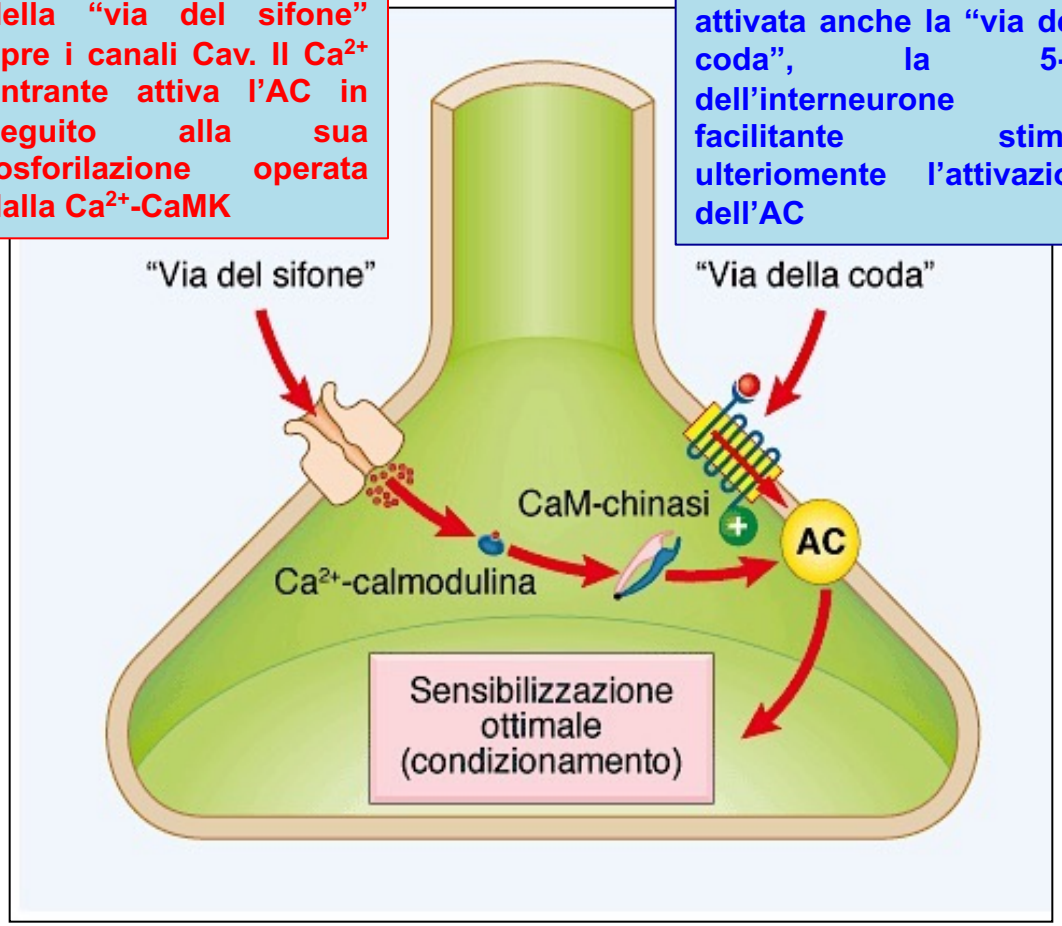
- Un rapporto temporale tra i due stimoli rende la sensitizzazione così intensa e duratura da farle assumere delle caratteristiche di un classico *condizionamento pavloviano*

Sensitizzazione e memoria associativa in Aplysia



1.
L'attivazione subliminale della "via del sifone" apre i canali Cav. Il Ca^{2+} entrante attiva l'AC in seguito alla sua fosforilazione operata dalla Ca^{2+}-CaMK

2.
Se dopo un breve intervallo di tempo viene attivata anche la "via della coda", la 5-HT dell'interneurone facilitante stimola ulteriomente l'attivazione dell'AC



- Attivazione duplice e sinergica dell'AC è necessaria per ottenere un evento di sensitizzazione e l'instaurarsi di una memoria associativa
- Il condizionamento riflesso viene abolito se si blocca farmacologicamente uno dei due circuiti