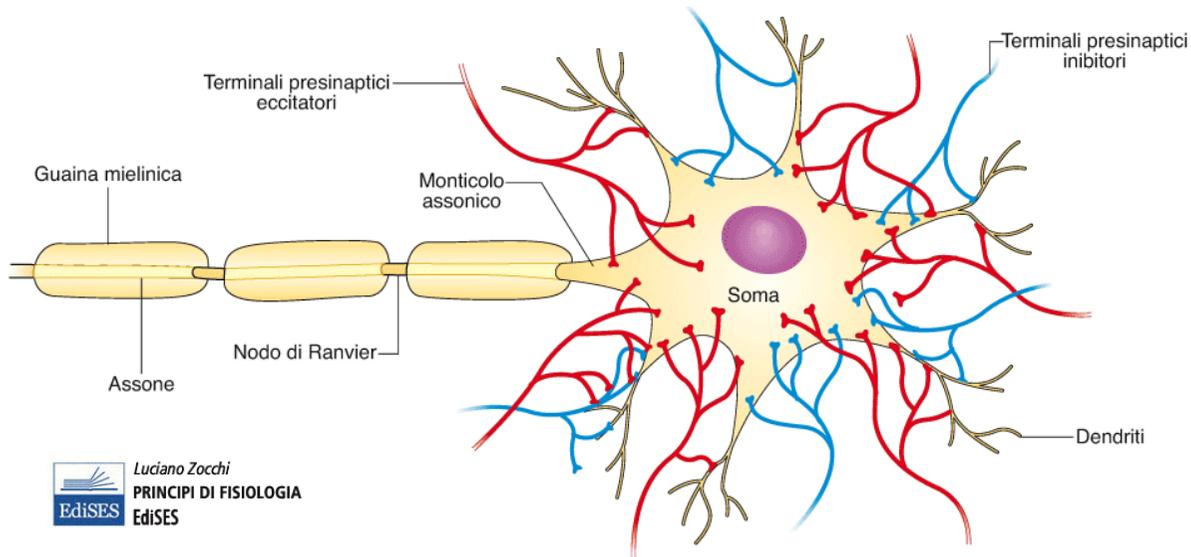


# Sinapsi centrali ed Integrazione sinaptica

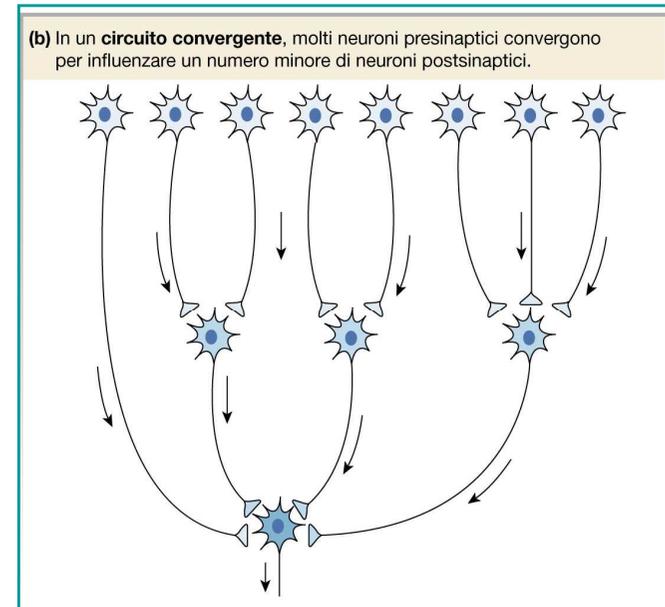
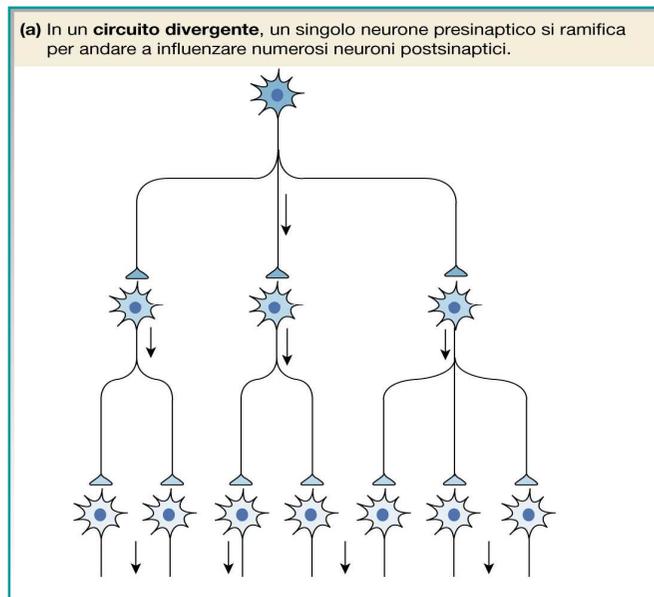
## Differenze tra sinapsi neuromuscolare e sinapsi centrali

- Le sinapsi neuromuscolari utilizzano come neurotrasmettitore solo **Ach**.
- Le sinapsi centrali utilizzano diversi neurotrasmettitori.
- I potenziali di placca sono solo eccitatori.
- I segnali post-sinaptici centrali possono essere sia eccitatori (**EPSP**) che inibitori (**IPSP**).
- A livello neuromuscolare esiste un rapporto 1:1 tra pda pre- e post-sinaptico. I potenziali di placca sono sempre sopra soglia, ad ogni pda del motoneurone segue un pda nella fibrocellula muscolare.
- A livello centrale singoli EPSP (ampiezza  $< 1$  mV) non riescono a generare il pda nel neurone. E' necessario l'intervento di più sinapsi.



I neuroni del SNC ricevono numerosi contatti sinaptici eccitatori ed inibitori, su dendriti e soma, che devono essere integrati per generare risposte adeguate.

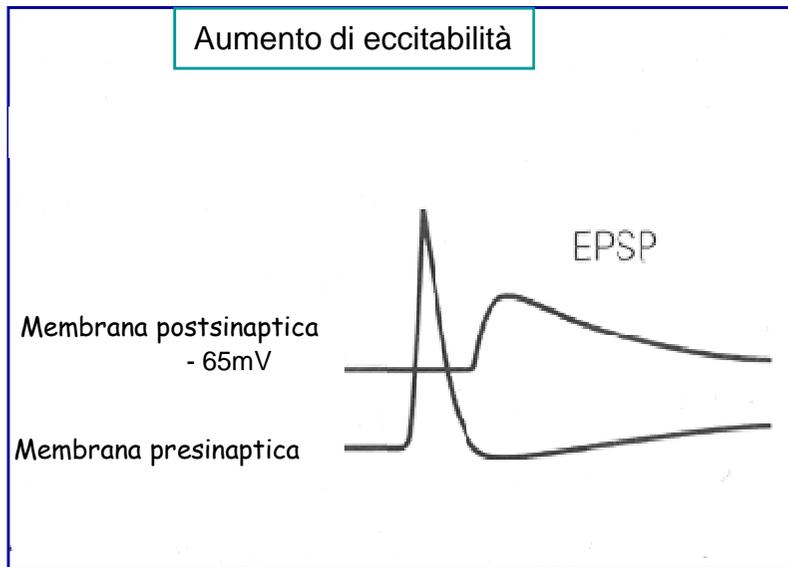
## Convergenza e divergenza delle vie nervose



# Meccanismi postsinaptici

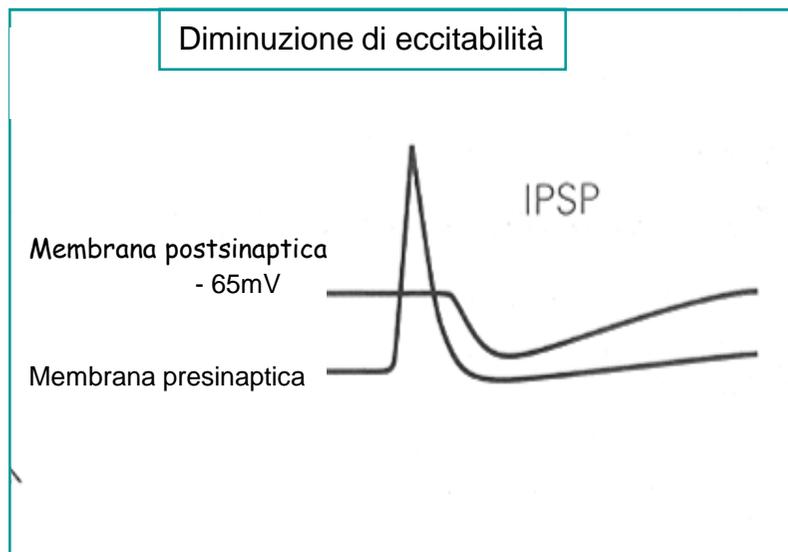
L'interazione neurotrasmettitore-recettore può portare a:

- depolarizzazione: **potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP)**
- iperpolarizzazione: **potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP)**.



**EPSP:** recettori-canale per  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  o metabotropici.

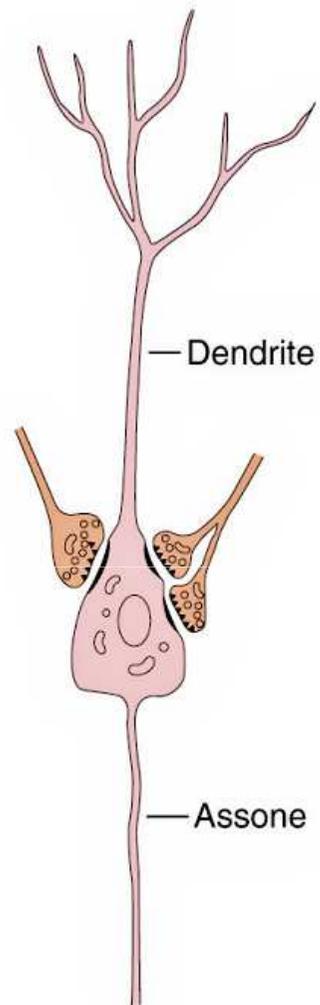
Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC. Gli **EPSP** servono a depolarizzare fino al valore soglia la zona del neurone dove si genera il pda (zona di innesco)



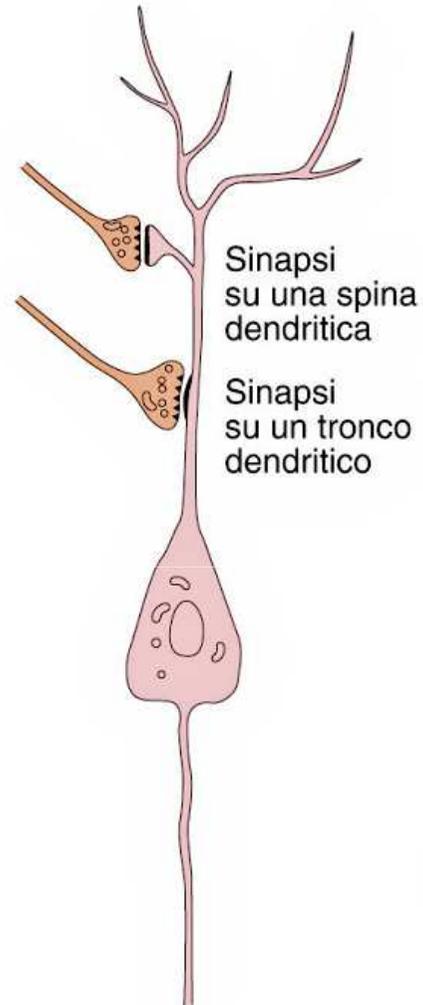
**IPSP:** recettori-canale per  $\text{Cl}^-$  o recettori metabotropici che determinano apertura di canali per il  $\text{K}^+$ .

Il GABA e la Glicina (in modo minore), sono i principali neurotrasmettitori inibitori del SNC. Gli **IPSP** iperpolarizzano la zona di innesco del pda, allontanandola dalla soglia.

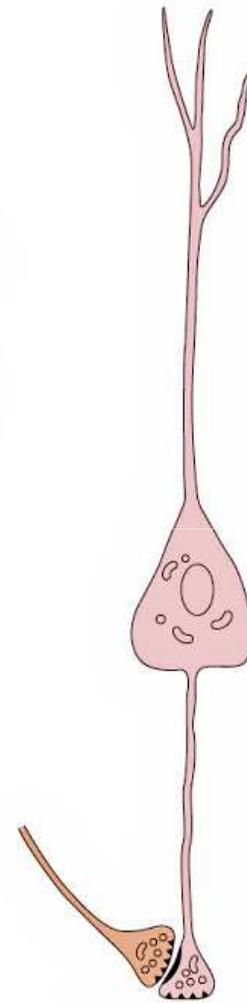
# Tipi di sinapsi



Sinapsi  
asso-somatiche



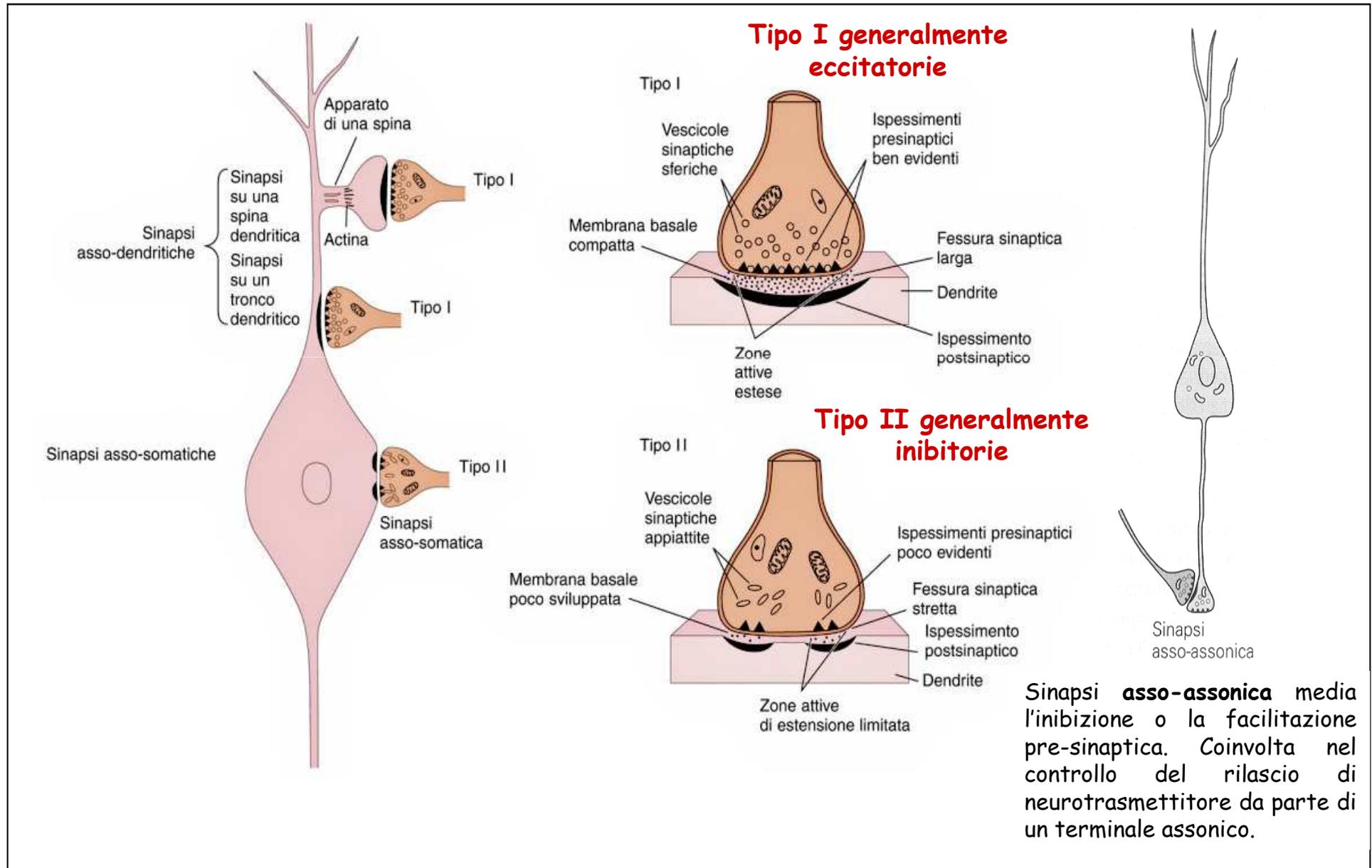
Sinapsi  
asso-dendritiche

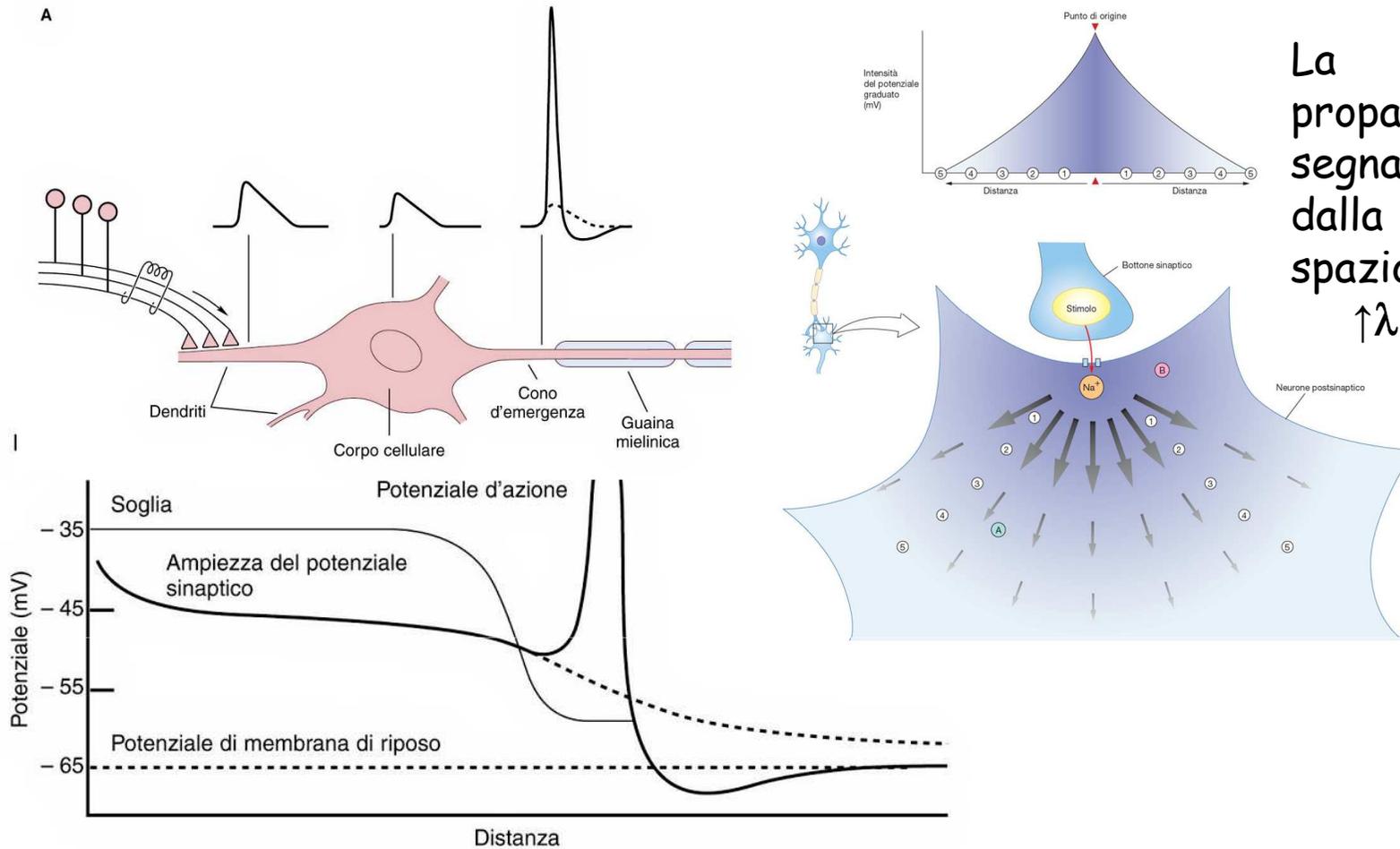


Sinapsi  
asso-assonica

# Tipi morfologici di sinapsi

La localizzazione delle sinapsi nel SNC riflette la loro funzione





Le sinapsi sono concentrate su dendriti e soma di un neurone (soglia pda elevata), mentre il pda nasce nel cono d'emergenza dell'assone (zona **trigger**, soglia bassa).

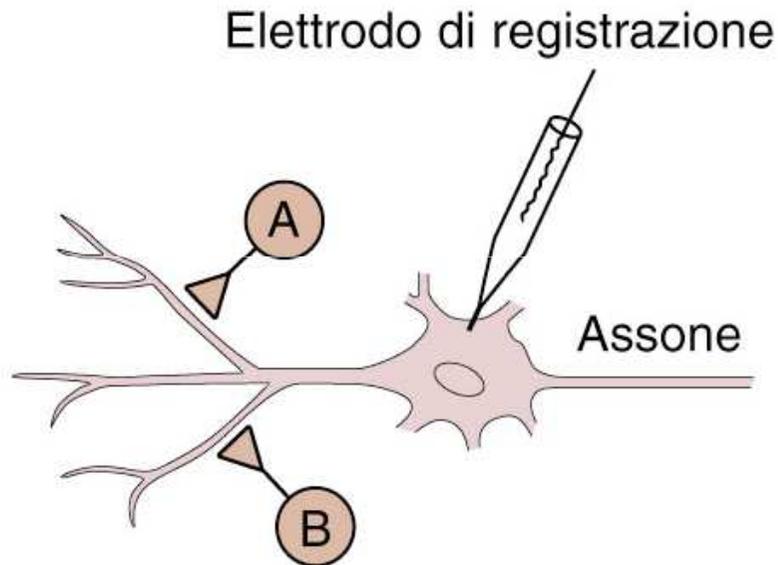
Gli **EPSP** (0.2-0.4 mV) si propagano con decremento e arrivano al cono d'emergenza sotto soglia.

Poichè la depolarizzazione necessaria al raggiungimento della soglia è  $\sim 10$ mV, sono necessari fenomeni di **sommazione sinaptica**.

# Sommazione spaziale

Attivazione contemporanea di sinapsi eccitatorie localizzate in punti diversi → sommazione correnti associate a EPSP. La corrente risultante è sufficiente a raggiungere la soglia. **Può generarsi il pda.**

## B Sommazione spaziale



La  $\tau$  e la  $\lambda$  influenzano il decorso spaziale delle correnti sinaptiche. Nei neuroni con maggiore  $\tau$  e  $\lambda$ , la sommazione spaziale è facilitata.

Corrente sinaptica



$12 \times 10^{-10}$  A

Potenziale sinaptico



$2$  mV

Costante di spazio lunga (1 mm)

$V_m$



$2$  mV

Costante di spazio corta (0,33 mm)

$V_m$

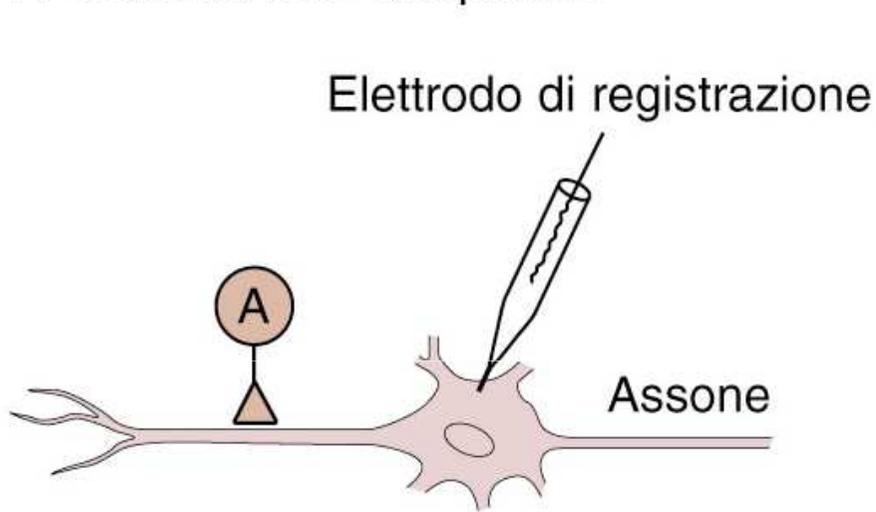


$2$  mV  
25 ms

# Sommazione temporale

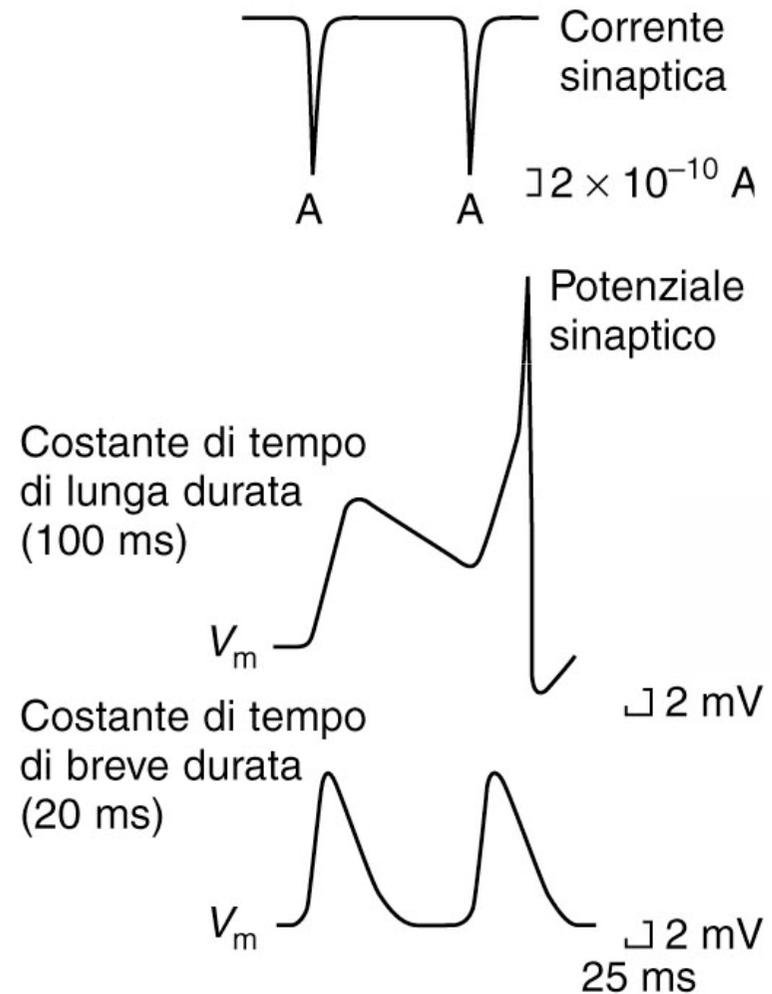
Singola sinapsi attivata ripetutamente → sommazione EPSP generati in successione. La corrente risultante è sufficiente a raggiungere la soglia. **Può generarsi il pda.**

## A Sommazione temporale

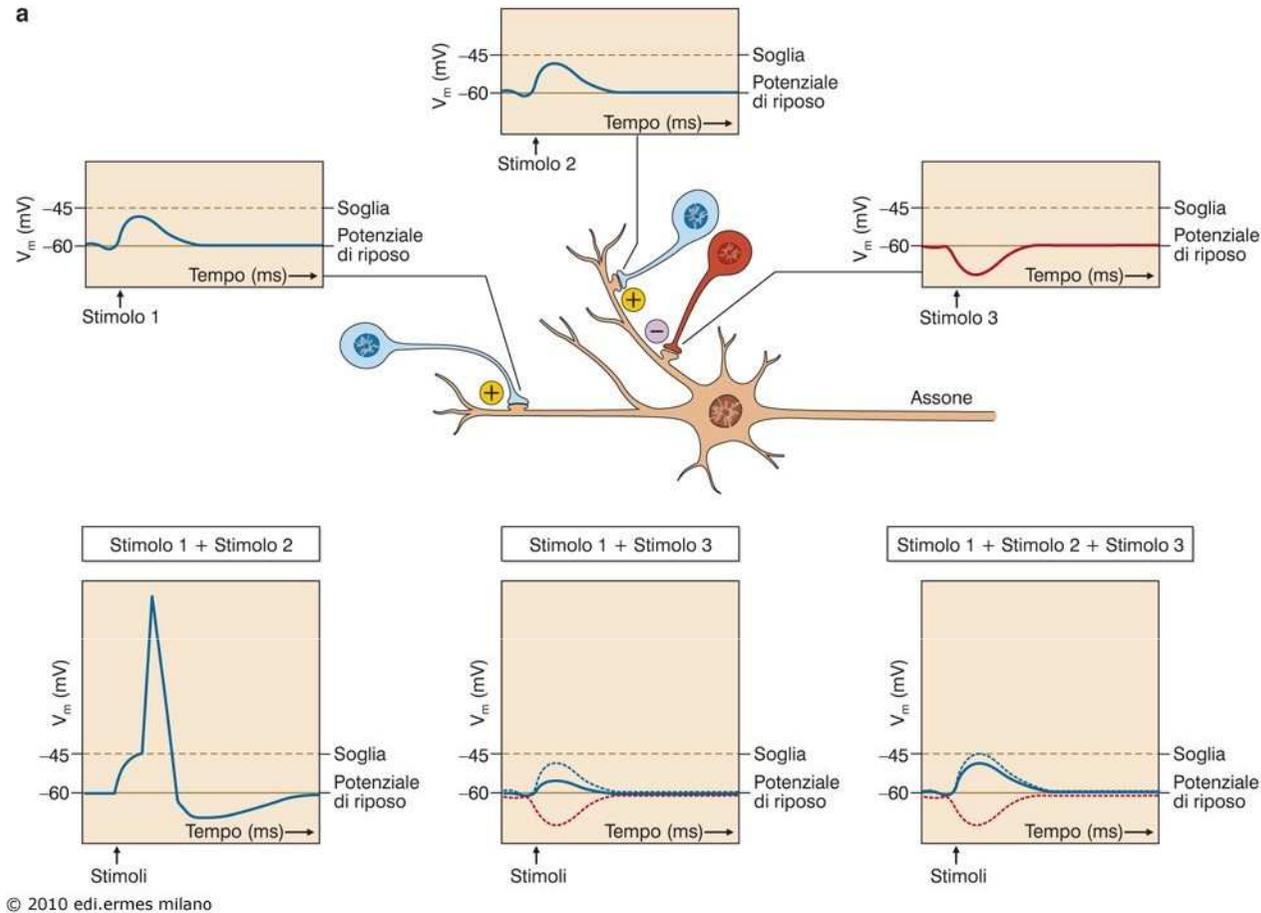


La  $\tau$  influenza l'andamento temporale delle risposte sinaptiche.

Nei neuroni con  $\tau$  maggiore, la sommazione temporale è facilitata, si può ottenere con frequenze di attivazione minori.

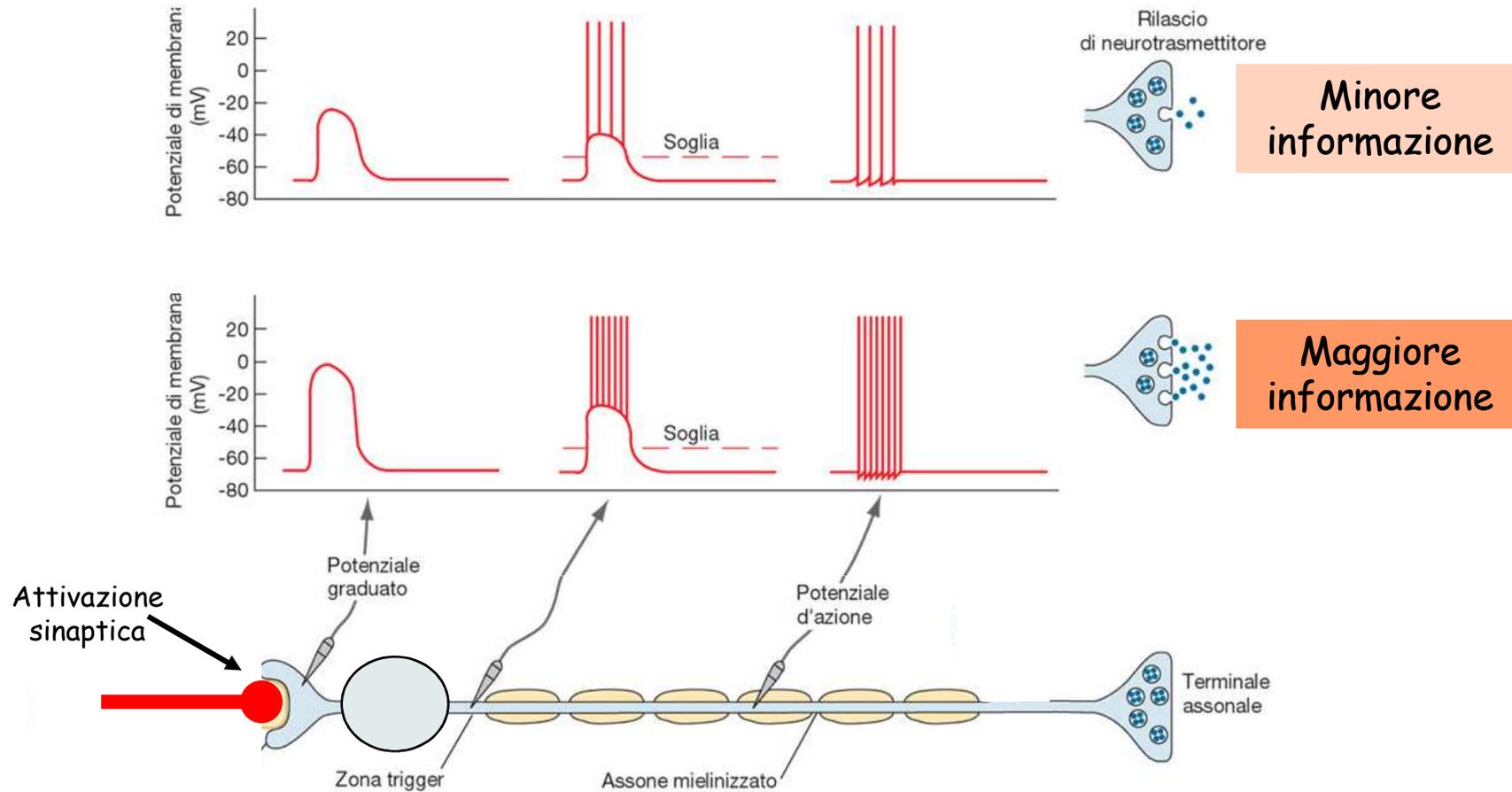


# Effetti competitivi



L'attivazione simultanea di sinapsi eccitatorie ed inibitorie porta a sommazione di EPSP e IPSP, il cui risultato dipende dall'entità dei segnali eccitatori ed inibitori. Le sinapsi inibitorie (principalmente sul soma) possono contrastare efficacemente fino ad annullare gli effetti eccitatori.

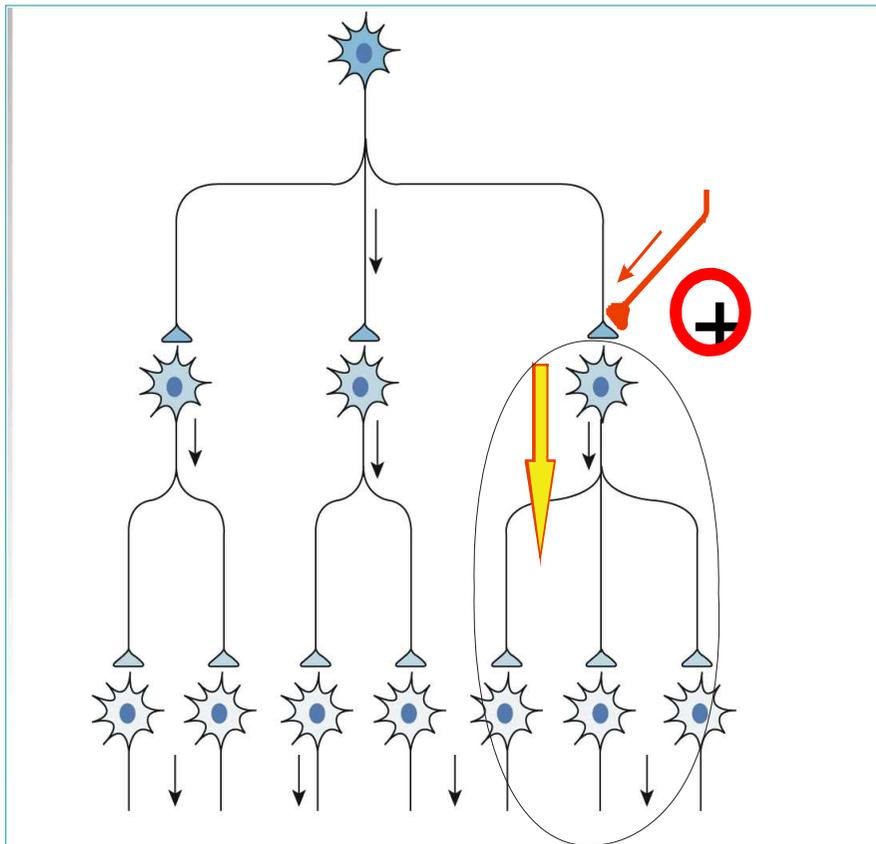
**La sommazione è la base dell'integrazione sinaptica, che permette al neurone, raggiunto da più segnali, di generare frequenze di pda, e quindi risposte, diverse.**



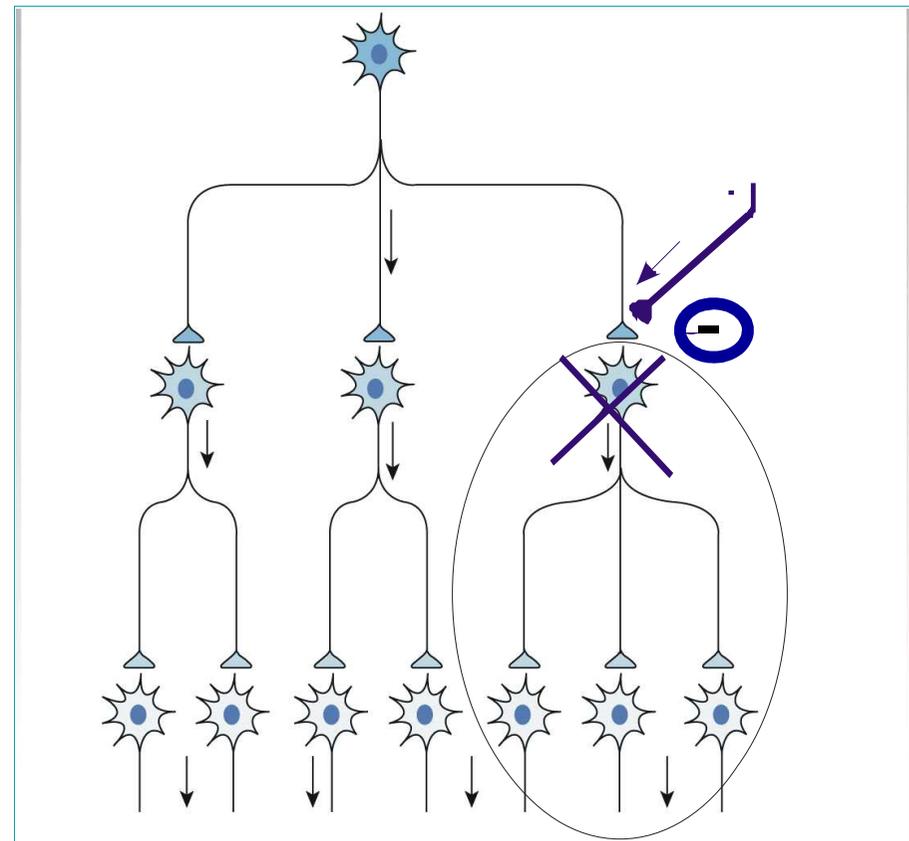
L'ampiezza della depolarizzazione, risultante dalla sommazione delle correnti sinaptiche, che raggiunge il cono d'emergenza, determina la **frequenza** dei pda generati dal neurone e trasmessi lungo l'assone:  
 $\uparrow$ depolarizzazione  $\rightarrow$   $\uparrow$ frequenza pda  $\rightarrow$   $\uparrow$ rilascio neurotrasmettitore a livello del terminale assonale  $\rightarrow$   $\uparrow$ informazione trasmessa.

# Modulazione presinaptica

## Facilitazione



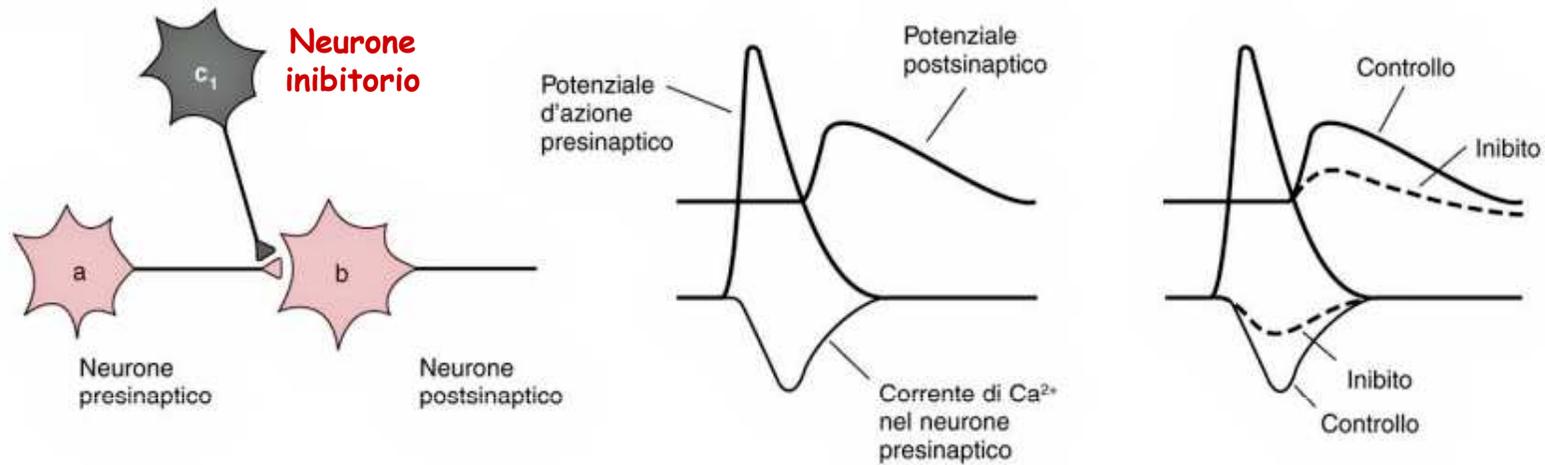
## Inibizione



# Sinapsi asso-assoniche

L'attività modulatoria viene esplicata regolando l'ingresso di  $Ca^{2+}$  nel terminale del neurone a, pre-sinaptico a b.

A Inibizione presinaptica



## Plasticità sinaptica:

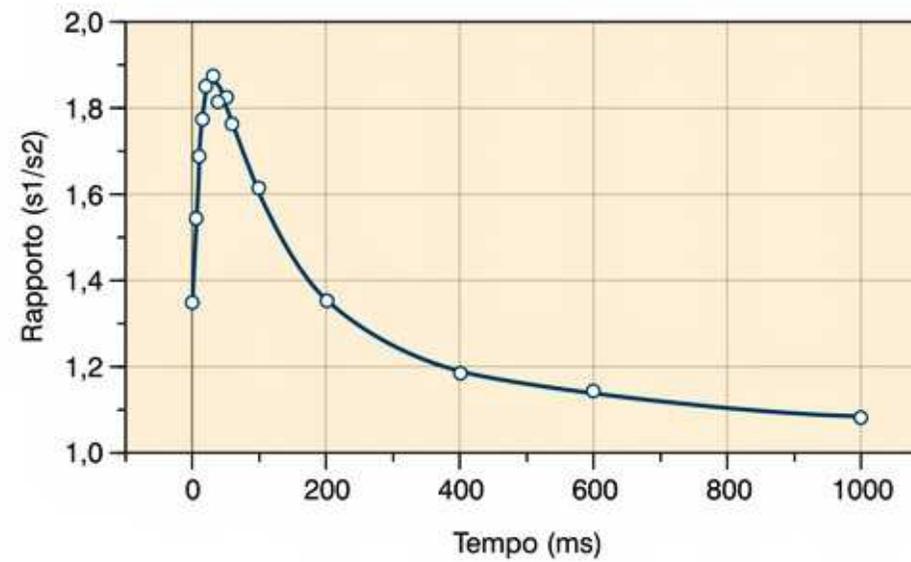
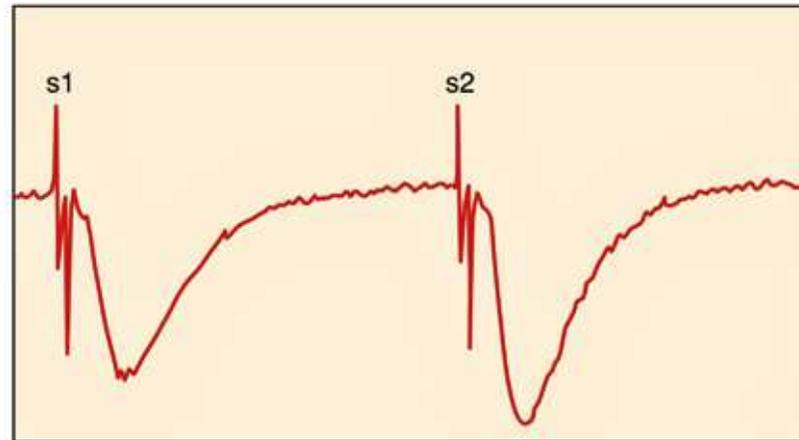
- Sinaptogenesi
- Rimodellamento sinaptico:  
strutturale e funzionale

# Fenomeni di plasticità sinaptica funzionale

L'efficacia di una sinapsi (entità della risposta sinaptica) può variare in relazione alla frequenza degli impulsi nervosi che la interessano.

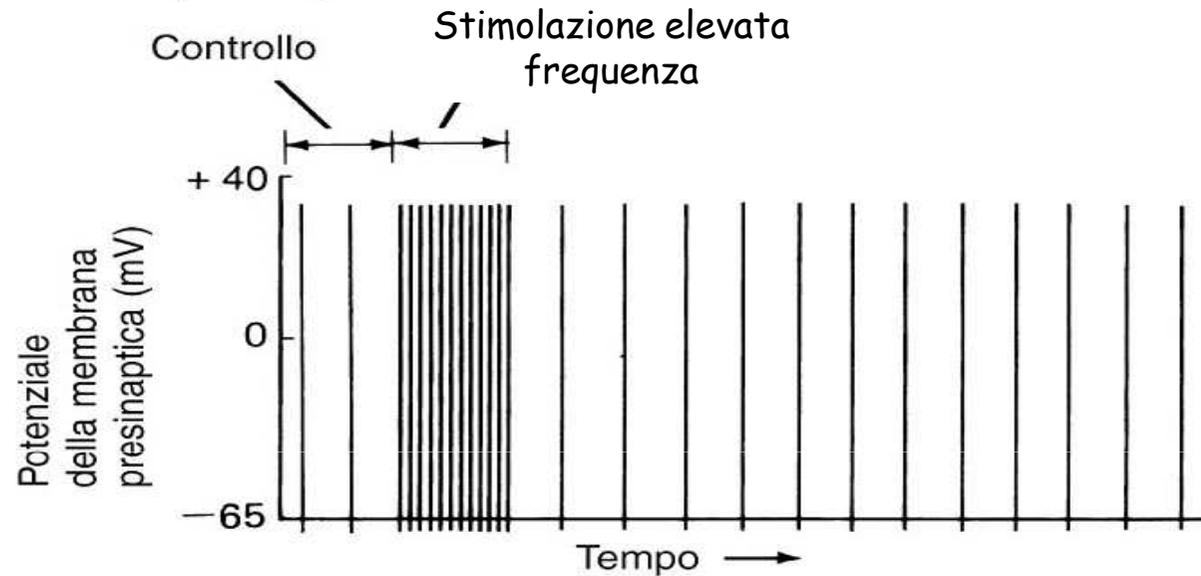
- **Fenomeni a breve termine** (durata 1 ms - 5 min) dovuti a modificazione della liberazione di neurotrasmettitore.
- **Fenomeni a lungo-termine** (30 min - settimane) associati a modificazioni funzionali e strutturali dell'elemento post- e pre-sinaptico.

# Facilitazione sinaptica (breve termine)

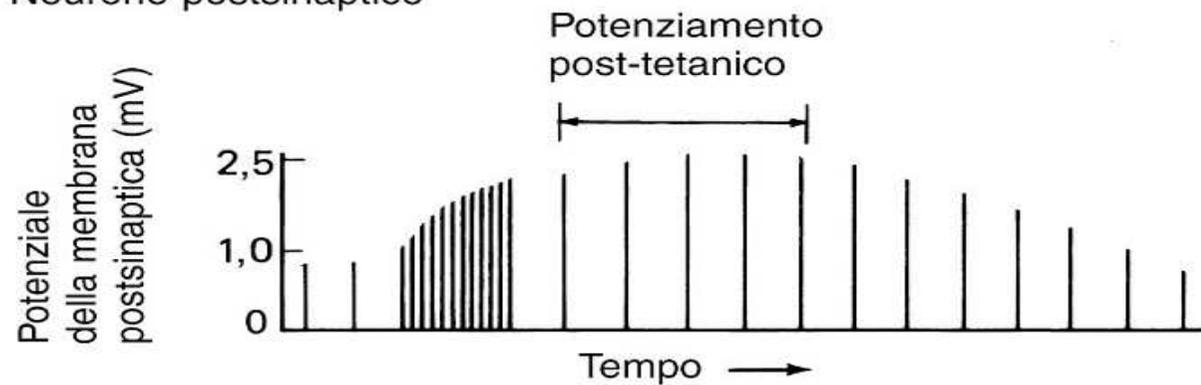


# Potenziamento post-tetanico (breve termine)

Neurone presinaptico



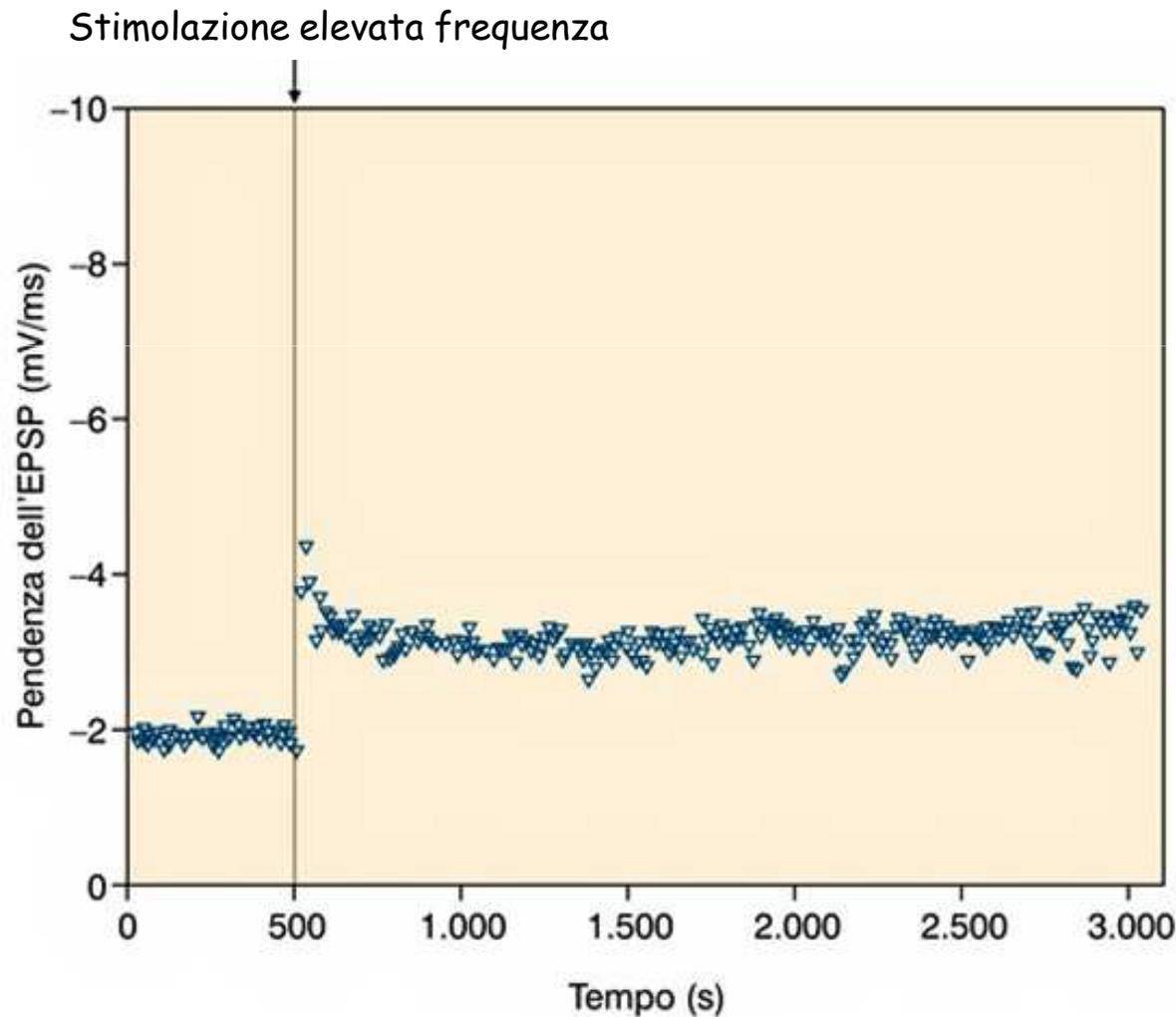
Neurone postsinaptico



L'attivazione di una terminazione nervosa con stimoli ripetuti, ad elevata frequenza, determina un aumento di ampiezza dell'EPSP postsinaptico, che perdura per un certo tempo dopo la stimolazione.

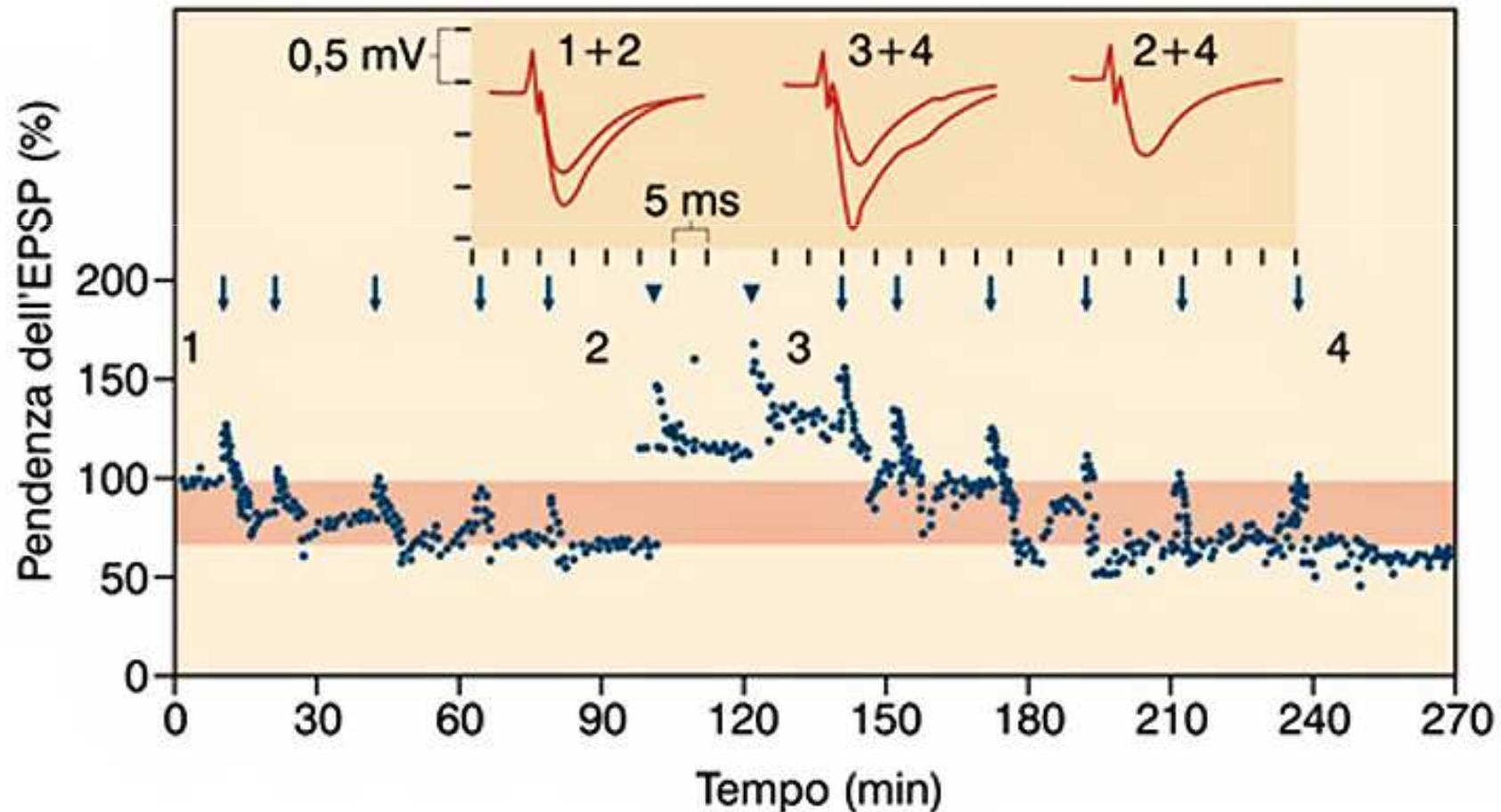
## Long-term potentiation (LTP) processo di memorizzazione

La stimolazione ad elevata frequenza di una terminazione nervosa determina un aumento di ampiezza dell'EPSP post-sinaptico, che perdura per lungo tempo dopo la stimolazione.

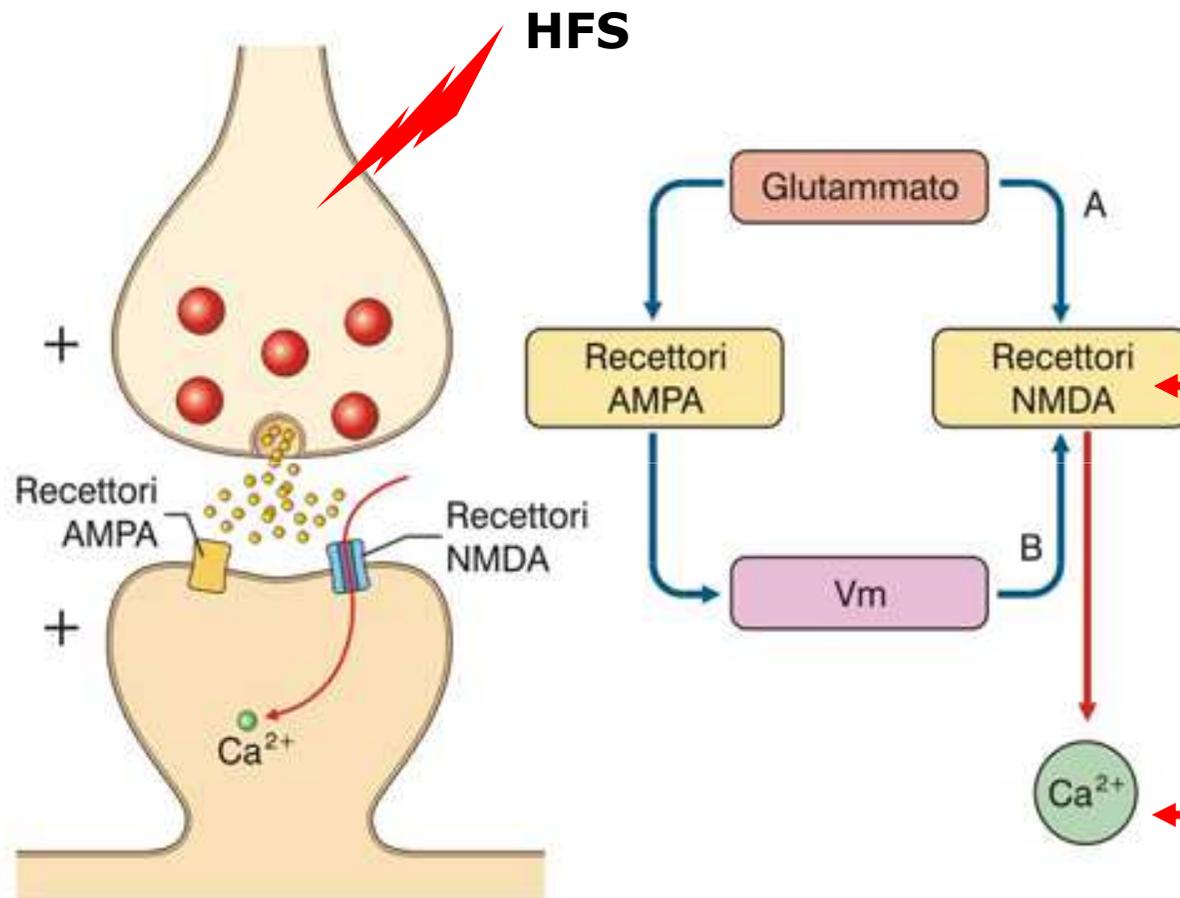


## Long-term depression (LTD) processo di cancellazione

Una stimolazione a bassa frequenza determina una diminuzione dell'EPSP post-sinaptico, che perdura per lungo tempo dopo la stimolazione. La stimolazione a bassa frequenza, applicata dopo aver indotto un potenziamento sinaptico, può provocare cancellazione del potenziamento.



# Il recettore NMDA come molecola associativa



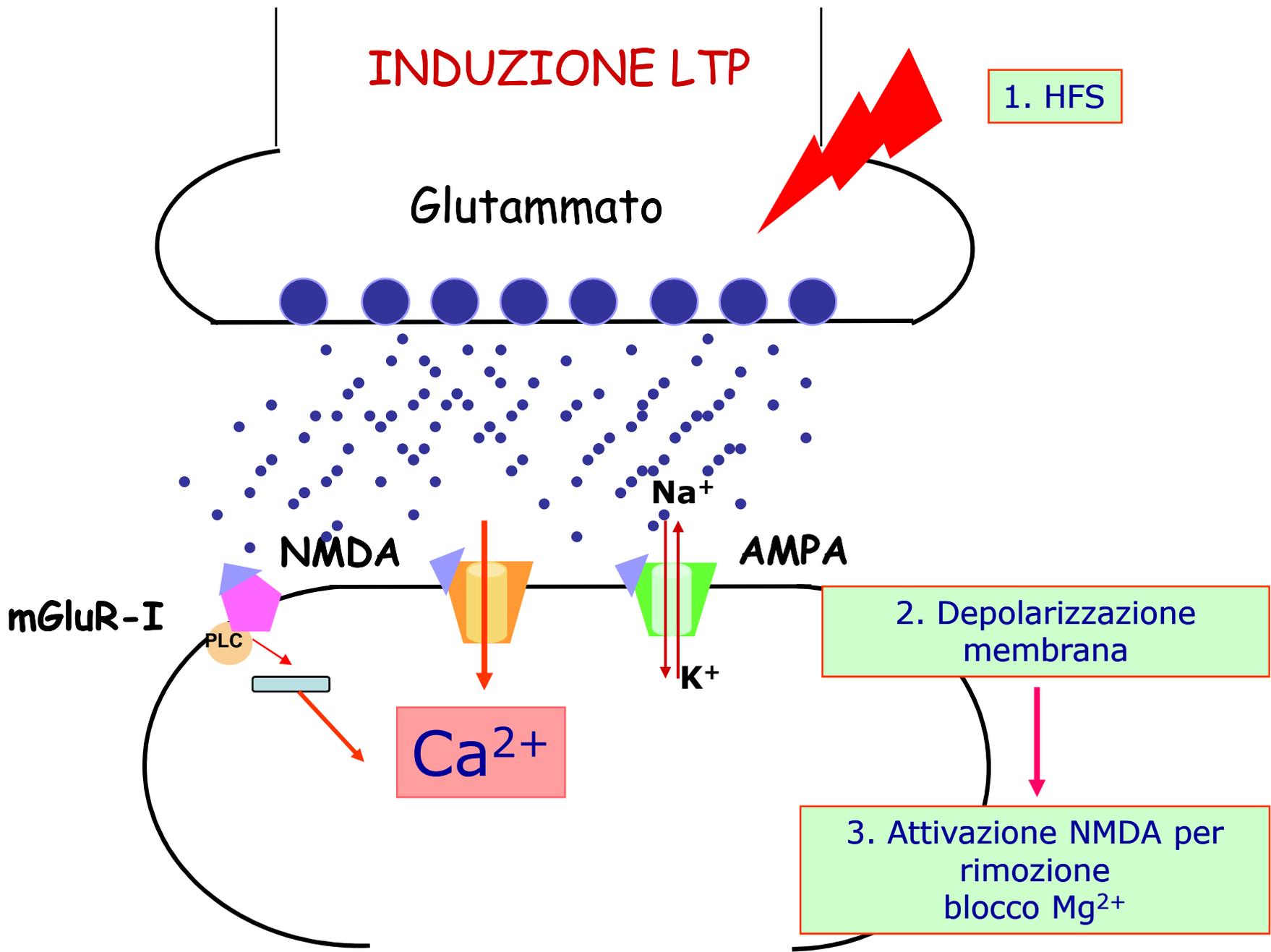
Interruttori molecolari della plasticità sinaptica  
Rilevatori di coincidenza:  
Attivati da:  
depolarizzazione + legame glutammato

Mediatore delle modificazioni sinaptiche a breve e lungo termine

# INDUZIONE LTP

1. HFS

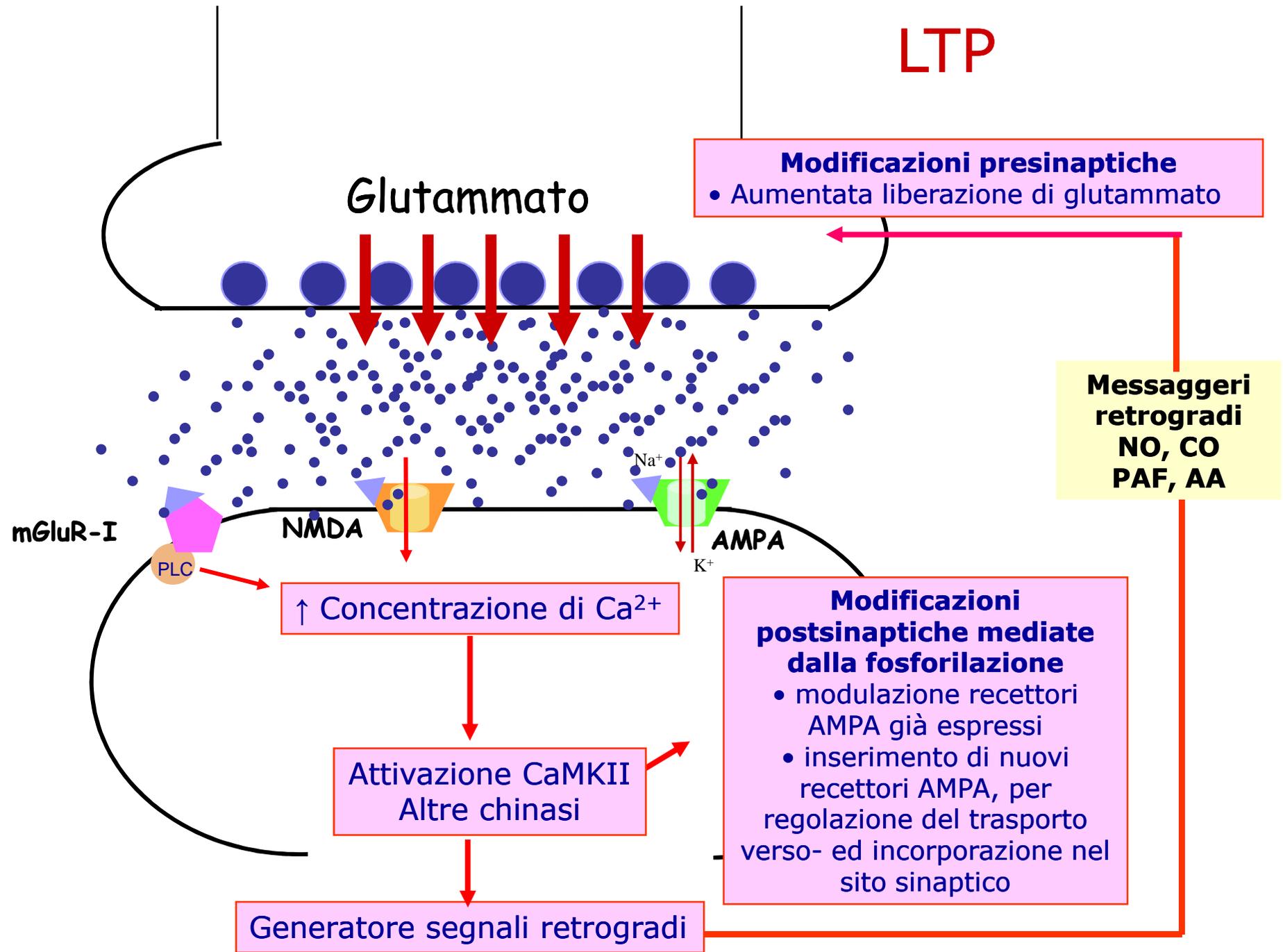
Glutammato



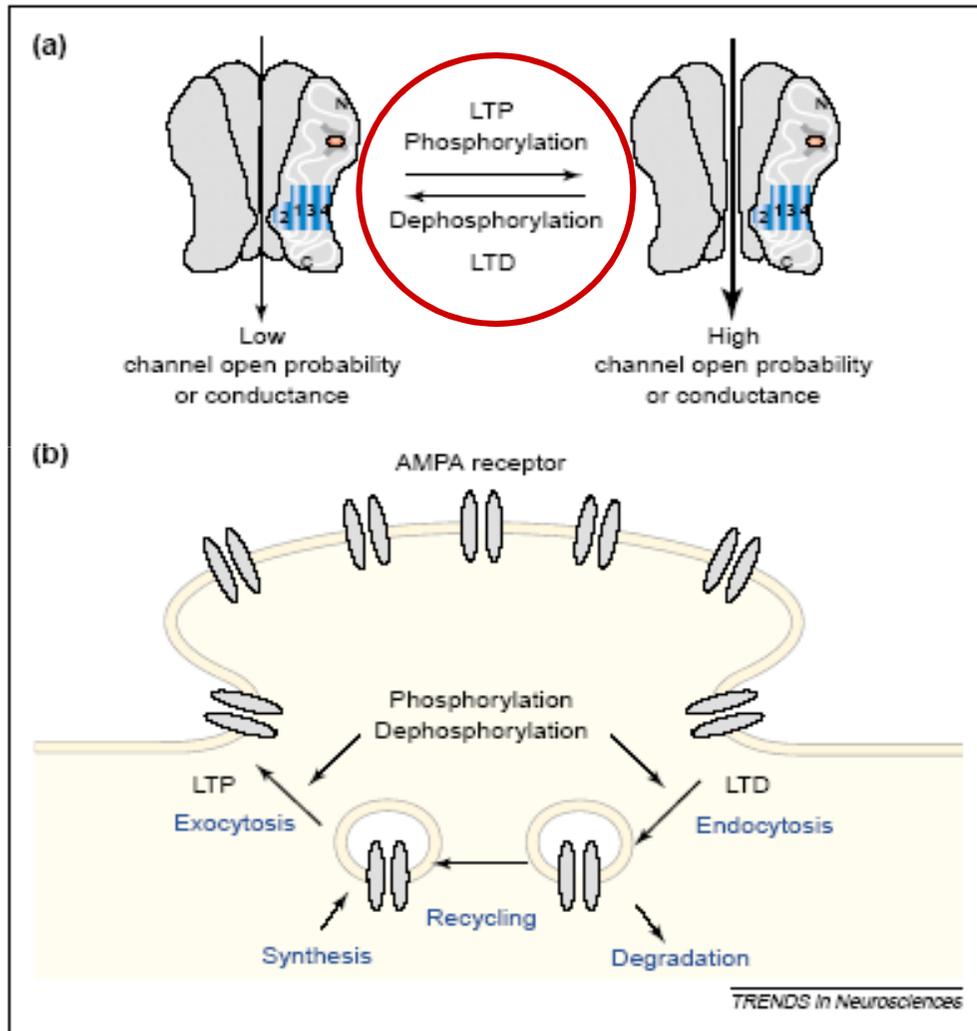
2. Depolarizzazione membrana

3. Attivazione NMDA per rimozione blocco  $\text{Mg}^{2+}$

# LTP



# Meccanismi alla base dell'espressione di LTP e LTD



Cambiamenti postsinaptici:

- Fosforilazione (LTP) e Defosforilazione (LTD) di recettori AMPA già presenti.
- Esocitosi (LTP) di recettori AMPA ed endocitosi (LTD) di recettori AMPA.

Cambiamenti pre-sinaptici nell'LTP:

- Aumentata liberazione di glutammato (mediata da messaggeri retrogradi: PAF, NO, CO, AA)

# Specificità e associatività

