

LA TRASMISSIONE SINAPTICA

Il trasferimento di segnali elettrici tra cellule è effettuato da zone specializzate dette sinapsi; la cellula che invia il segnale è detta cellula presinaptica mentre quella che lo riceve è detta cellula postsinaptica. Lo spazio che separa le cellule sinaptiche è detto fessura sinaptica o spazio inter-sinaptico.

A seconda di come la trasmissione avvenga, le sinapsi sono divise in:

1. sinapsi elettriche: il potenziale d'azione passa direttamente dalla cellula presinaptica a quella postsinaptica
2. sinapsi chimiche: il potenziale d'azione causa l'esocitosi di vescicole contenenti il messaggero chimico: il neurotrasmettitore, che indurrà la cellula recettoriale a generare a sua volta un segnale elettrico

LE SINAPSI ELETTRICHE

Sebbene siano più presenti negli invertebrati, ne ritroviamo nell'uomo in alcune regioni del SNC, nel tessuto muscolare liscio e cardiaco e nei tessuti neuroendocrini.

Nella sinapsi elettrica le cellule sono così vicine tanto da considerare "virtuale" lo spazio inter-sinaptico (2-4nm); inoltre tra la cellula presinaptica e la cellula postsinaptica esiste una vera e propria continuità, garantita dalle giunzioni comunicanti (gap Junction). Per questo motivo il potenziale d'azione passa da una cellula all'altra come lungo le fibre nervose.

Le giunzioni comunicanti contengono particolari canali acquosi detti connessioni, presenti sia nella cellula presinaptica che in quella postsinaptica, e sono l'uno con l'altro giustapposti. I connessioni sono formati da 6 subunità proteiche dette connesine che delimitano un poro acquoso centrale. Sono delle vere e proprie porte stagne, la cui configurazione preferenziale è quella APERTA, e si aprono in seguito ad un cambio conformazionale di tutte le connesine, probabilmente una rotazione.

Quando nella cellula presinaptica si genera un potenziale d'azione, si creerà una forza elettromotrice tale da indurre correnti elettriche dalla cellula carica più positivamente verso quella carica meno positivamente, depolarizzandola. Se la depolarizzazione indotta dalle correnti di circuito locale supera il valore di soglia, la cellula postsinaptica genera un potenziale d'azione.

Poiché la direzione del segnale è imposta dalla cellula che per prima genera il potenziale d'azione, la sinapsi elettrica è detta non rettificante.

Tra i vantaggi di una sinapsi elettrica abbiamo la sua semplicità strutturale, la sua velocità di trasmissione e il basso consumo energetico; d'altra parte non è possibile elaborare il segnale.

SINAPSI CHIMICHE

Al contrario delle sinapsi elettriche, la fessura sinaptica nelle sinapsi chimiche è relativamente ampia (20-40nm) e si notano delle specializzazioni strutturali che permettono di distinguere la cellula presinaptica da quella postsinaptica. In particolare:

-la cellula presinaptica presenta un apparato esocitotico e vescicole sinaptiche

-la cellula postsinaptica presenta invece un apparato di molecole recettoriali per il neurotrasmettitore

Alla luce di ciò, proprio per la presenza di tali specializzazioni, la sinapsi chimica può procedere in un'unica direzione, e per questo è detta RETTIFICANTE.

Possiamo suddividere la trasmissione di una sinapsi chimica in 3 fasi:

1. esocitosi del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica
2. attivazione della membrana postsinaptica
3. rimozione del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica

L'esocitosi del neurotrasmettitore è causata dal potenziale d'azione della cellula presinaptica e dalla variazione intracellulare della concentrazione di Ca^{++} ; infatti i canali voltaggio-dipendenti del Ca^{++} si aprono causando l'ingresso di Ca^{++} nella cellula; come conseguenza abbiamo l'esocitosi del neurotrasmettitore contenuto nelle vescicole sinaptiche. L'esocitosi avviene in zone specializzate dette zone attive dove le vescicole sono concentrate.

IL POTENZIALE POSTSINAPTICO

La cellula postsinaptica si attiva nel momento in cui il neurotrasmettitore si lega alle sue molecole recettoriali; questo legame causa una variazione della permeabilità di membrana, quindi una variazione del potenziale di membrana della cellula postsinaptica, che viene definito potenziale postsinaptico.

In base al tipo di neurotrasmettitore e di molecole recettoriali dipende il meccanismo di generazione del potenziale postsinaptico. Alcuni neurotrasmettitori si legano al sito recettoriale di un canale ionico ligando-dipendente (recettore ionotropo/ionotropico); in questo caso la molecola attivata è la causa diretta della variazione di potenziale postsinaptico, e per questo è detta sinapsi chimica veloce o trasmissione diretta. In altre sinapsi il neurotrasmettitore si lega ad una molecola recettoriale legata ad una proteina G (recettore metabotropo o metabotropico) che regola l'attività di un canale ionico attraverso un secondo messaggero; per questo queste sinapsi sono dette sinapsi chimiche lente o trasmissioni indirette.

SINAPSI ECCITATORIE E SINAPSI INIBITORIE

Le caratteristiche elettriche del potenziale postsinaptico dipendono dalle caratteristiche dei canali ionici attivati dal neurotrasmettitore. Infatti canali con permeabilità prevalente per Na^+ e Ca^{++} renderanno più positivo l'interno della cellula, causando depolarizzazione. Viceversa, canali permeabili per il K^+ e selettivi per il Cl^- , per la fuoriuscita di cationi e l'ingresso di anioni renderanno meno positivo l'interno della cellula causando così iperpolarizzazione.

*Se il neurotrasmettitore causa depolarizzazione, la sinapsi, il potenziale d'azione ed il neurotrasmettitore sono detto eccitatori e causano un avvicinamento del potenziale postsinaptico al valore soglia.

*Se il neurotrasmettitore causa iperpolarizzazione, la sinapsi, il potenziale d'azione ed il neurotrasmettitore sono detti inibitori e causano un allontanamento del potenziale postsinaptico dal valore soglia.

Il potenziale postsinaptico è molto differente dal potenziale d'azione; innanzitutto è evocato chimicamente: è un potenziale graduato la cui ampiezza sarà funzione della quantità di neurotrasmettitore rilasciato o di recettori disponibili. È un potenziale locale, quindi può essere misurato nella zona sinaptica, dove vi sono numerosi canali ionici; nelle zone limitrofe perde ampiezza. Ha minore ampiezza ma più durata del potenziale d'azione.

PROPRIETA' DELLE SINAPSI CHIMICHE

Le sinapsi chimiche hanno un limite detto affaticabilità della sinapsi chimica: questo si verifica quando la sinapsi è stimolata a frequenze così elevate da rendere la quantità di neurotrasmettitore disponibile insufficiente. Al di là di ciò troviamo diversi vantaggi.

Amplificazione del Segnale: ogni singola vescicola libera migliaia di molecole di neurotrasmettitore aumentando le probabilità di generare un potenziale postsinaptico anche in cellule notevolmente più grandi.

Mantenere o Invertire il Segno del potenziale: a seconda dei canali stimolati dal neurotrasmettitore, il potenziale può essere depolarizzante (eccitatorio) o iperpolarizzante (inibitorio)

MECCANISMI MOLECOLARI DEL RILASCIO DI NEUROTRASMETTITORE

L'arrivo di un potenziale d'azione causa la variazione di permeabilità di membrana nella cellula presinaptica, con successivo ingresso di Ca^{++} che porta le vescicole (insieme delle vescicole: "pool") ad esocitare il neurotrasmettitore: esse infatti si agganciano alla membrana presinaptica (fase di docking) per poi fondere le loro membrane e quindi secernere il neurotrasmettitore all'interno della fessura sinaptica.

FORMAZIONE DEL COMPLESSO SNARE

Nella fase di "priming" ovvero prima che le membrane vescicolari e della cellula presinaptica si fondano, si forma un complesso macromolecolare detto complesso SNARE, risultante dall'interazione di proteine provenienti dalle membrane delle vescicole e della cellula presinaptica.

NEUROTRASMETTITORI

I neurotrasmettitori sono i messaggeri della comunicazione chimica tra cellule eccitabili; essi soddisfano alcune proprietà fondamentali:

- *sono sintetizzati nel terminale presinaptico o nel corpo presinaptico, per poi essere trasportati nella terminazione nervosa
- *vengono impacchettati in vescicole e rilasciati per esocitosi
- *vengono rilasciati nello spazio inter-sinaptico e si legano ad appositi recettori
- *la loro azione è bloccata da antagonisti recettoriali specifici
- *la loro azione termina con la loro eliminazione: per diffusione, per recupero o per disattivazione enzimatica

RECETTORI IONOTROPI E RECETTORI METABOTROPI

Il legame tra neurotrasmettitore e molecole recettoriale causa una variazione di permeabilità di membrana, dunque una variazione di potenziale di membrana che causa direttamente o indirettamente l'apertura di canali ionici; l'apertura avviene in modo diretto nel caso di recettori ionotropi/ionotropici, in modo indiretto nel caso di recettori metabotropi/metabotropici.

1. I RECETTORI IONOTROPI possiedono sul lato extracellulare un sito di legame per il neurotrasmettitore, ed una regione transmembrana formata da 4 o 5 subunità proteiche che vanno a formare il poro acquoso del canale.
2. I RECETTORI METABOTROPI hanno sul lato extracellulare un sito di legame per il neurotrasmettitore, ma non possiedono un canale ionico; possiedono altresì un sito di legame per la proteina G sul lato intracellulare. Quando il recettore metabotropo forma un legame con un neurotrasmettitore la proteina G si attiva, attivando o inibendo un enzima che attraverso un secondo messaggero porterà all'apertura o alla chiusura del canale.

POTENZIALE DI MEMBRANA

Il potenziale di equilibrio di un dato ione corrisponde al valore del potenziale di membrana nella condizione di massima permeabilità di per quello ione. Le variazioni della permeabilità ionica, determinate dall'apertura o chiusura dei canali ionici in seguito al legame del neurotrasmettitore con il suo specifico recettore, determinano una variazione del potenziale di membrana della cellula post-sinaptica, detto potenziale post-sinaptico (PPS). Una depolarizzazione transitoria della membrana post-sinaptica (rende il potenziale di membrana a livello post-sinaptico meno negativo → avvicina il potenziale di membrana al valore di soglia per il potenziale d'azione) viene definita potenziale post-sinaptico eccitatorio, mentre un'iperpolarizzazione transitoria della cellula post-sinaptica (rende il potenziale di membrana a livello post-sinaptico più negativo → allontana il potenziale di membrana al valore di soglia per il potenziale d'azione) è chiamata potenziale post-sinaptico inibitorio.

Potenziale d'azione: è un potenziale post-sinaptico (potenziale graduato) che riesce a raggiungere il potenziale soglia creando così la depolarizzazione di membrana. Un singolo potenziale graduato non è in grado di generare un potenziale d'azione, ci riescono perché si sommano, e lo fanno in due modi. Con una sommazione temporale ed una spaziale.

SOMMAZIONE SPAZIALE E TEMPORALE

La sommazione spaziale di sinapsi è data dal n° e dalla disposizione delle sinapsi che si stabiliscono con la cellula postsinaptica.

La sommazione temporale invece tiene conto della frequenza di scarica del neurone presinaptico.