

Sinapsi

Comunicazione cellulare

tutta la materia vivente è in grado di mantenere
un alto livello di organizzazione
(tessuti, organi, apparati e sistemi)

**TUTTE LE CELLULE COMUNICANO
TRA DI LORO**

Esistono diverse modalità di **comunicazione cellulare**:

- **Autocrina**: la cellula produce una sostanza che agisce su se stessa
- **Paracrina**: la cellula produce una sostanza che agisce sulla cellula vicina
- **Endocrina**: la cellula produce una sostanza (ormone) che va in circolo e, attraverso il sangue, raggiunge la cellula bersaglio, che può essere lontana rispetto alla cellula che aveva prodotto l'ormone
- **Neuroendocrina**: una cellula nervosa produce delle sostanze chimiche che vengono riversate nel sangue raggiungendo poi la cellula bersaglio, che può anche essere distante
- **Sinapsi**: la comunicazione cellulare può avvenire tra un neurone ed un'altra cellula attraverso le sinapsi, che possono essere:
 - **Sinapsi elettriche**
 - **Sinapsi chimiche**

Sinapsi elettrica

Le **sinapsi elettriche** sono state riscontrate a livello del **tessuto nervoso** e del **tessuto muscolare**.

Il citoplasma della cellula pre-sinaptica e di quella post-sinaptica sono in contatto attraverso delle strutture proteiche chiamate **connessoni**.

Il connessone è costituito da **6 subunità** e si forma per giustapposizione delle subunità presenti a livello della membrana pre-sinaptica con quelle presenti a livello della membrana post-sinaptica.

All'interno del connessone si forma un **canale** che, quando aperto, consente il **passaggio di correnti ioniche** da una cellula all'altra. Il connessone infatti può essere **aperto o chiuso** ed il passaggio dallo stato chiuso a quello aperto è possibile grazie alla rotazione delle subunità.

Le sinapsi elettriche sono fondamentali perché consentono un'**attività sincronizzata** fra due elementi.

In un esperimento vi sono due cellule, A e B, che sono collegate mediante una giunzione elettrica, e due elettrodi di registrazione, uno a livello della cellula A e uno della cellula B.

Inizialmente inietto corrente (**impulso rettangolare**) nella cellula A ed in essa osservo una variazione di potenziale che induce una variazione di potenziale, leggermente minore, anche nella cellula B. Questo vuol dire che si ha avuto un flusso di cariche dalla cellula A alla cellula B attraverso il connesone.

Quindi quando due cellule sono collegate insieme da una sinapsi elettrica, **il potenziale d'azione si può propagare** dalla prima cellula alla seconda con una **differenza temporale minima** (1ms), per cui si ha **sincronicità**. Ma ogni membrana è diversa dall'altra, infatti non è detto che abbia lo stesso numero di canali o la stessa capacità di apertura. Infatti, in un secondo esperimento, possiamo osservare una situazione diversa.

Se inietto corrente nella cellula B, osservo la generazione di un potenziale d'azione. Anche in questo caso si ha un flusso di cariche dalla cellula B alla cellula A però la quantità di corrente che fluisce non è sufficiente per superare la soglia e a generare il potenziale d'azione nella cellula A, si genera infatti solo un potenziale locale.

Questo accade perché le due cellule hanno delle **caratteristiche elettriche diverse**, in particolar modo la cellula A ha delle resistenze maggiori rispetto alla cellula B.

Quindi se le due membrane sono differenti da un punto di vista della resistenza e quindi della **conduttanza**, cioè una conduce di più e una conduce di meno, non avremo una diffusione uguale nelle due direzioni attraverso il connesone.

Quindi le sinapsi elettriche in realtà possono essere delle **sinapsi bidirezionali** nel momento in cui le due membrane coinvolte presentano le stesse caratteristiche fisico-chimiche e bioelettriche, cioè le stesse conduttanze ioniche. Quando ciò non si verifica ci troviamo davanti ad una **sinapsi unidirezionale**, cioè ha una predisposizione nel trasferire il potenziale in una sola direzione.

Nella **sinapsi chimica**, a livello della membrana pre-sinaptica, che rappresenta la terminazione dell'assone, sono presenti delle **vescicole** contenenti sostanze chimiche, chiamate **neurotrasmettitori**. Quando il potenziale d'azione, generato a livello del cono di emergenza, giunge alla membrana pre-sinaptica, vengono aperti i **canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+}** , quindi il calcio entra ed induce la **fusione delle vescicole con la membrana pre-sinaptica**, rilasciando così il neurotrasmettitore nello spazio sinaptico.

Se a livello della **membrana post-sinaptica**, che può essere di un neurone, di un muscolo o di una struttura ghiandolare, sono presenti dei **recettori** per il neurotrasmettitore si avrà il legame e la membrana post-sinaptica potrà cambiare le sue condizioni elettriche.

I recettori proteici vengono definiti **diretti** (se c'è un **canale**) o **indiretti** (se entrano in gioco le **proteine G** e quindi un secondo messaggero).

Membrana pre-sinaptica

I principali meccanismi che si verificano nella **membrana pre-sinaptica** sono:

- **Potenziale d'azione**
- **Ingresso di calcio**
- **Fusione delle vescicole con la membrana pre-sinaptica**
- **Rilascio del neurotrasmettitore**
- ***Reuptake* (ricaptazione)**: consiste nella riassunzione, mediante un meccanismo di **endocitosi**, di tratti di membrana e di piccole quantità del liquido del neurotrasmettitore o di variazioni metaboliche del neurotrasmettitore che sono state rilasciate nello spazio sinaptico. Questo meccanismo fa in modo che la **membrana pre-sinaptica mantenga costante la sua superficie**.

Una struttura fondamentale della membrana pre-sinaptica è la **rete citoscheletrica**, formata da filamenti di **actina** che muovono le vescicole.

Nell'ambito della membrana pre-sinaptica ci sono dei tratti definiti **zone attive**, cioè zone della membrana che presentano **proteine specifiche** che sono in grado di consentire il legame delle vescicole con la membrana pre-sinaptica, permettendo così il **rilascio del neurotrasmettitore**.

Ci sono due possibilità di secrezione, quella che viene definita **secrezione costitutiva**, cioè un legame tra le vescicole e la membrana pre-sinaptica che avviene costantemente nella cellula, con un continuo traffico cellulare, e quella che viene invece definita **secrezione regolata**, in cui la liberazione di neurotrasmettitori dipende dall'innalzamento dei livelli di Ca^{2+} .

Nell'ambito della membrana pre-sinaptica è possibile distinguere un ***pool* di vescicole di riserva**, che sono collegate alla rete citoscheletrica, ed un ***pool* di vescicole disponibili**, che sono già legate alla membrana pre-sinaptica.

Con l'uso di **tossine** che bloccano il funzionamento delle molecole coinvolte in questo processo, sono stati individuati tutti i meccanismi con cui si ha il rilascio del neurotrasmettitore. Se anche solo una delle proteine implicate non funziona, il neurotrasmettitore non viene rilasciato.

Ci sono le **sinapsine**, che sono proteine che interagiscono con il citoscheletro e che **regolano il traffico di vescicole**.

Ci sono proteine che determinano l'**accumulo del neurotrasmettitore** all'interno della vescicola e hanno funzione di pompa protonica e di trasportatori.

Ci sono proteine che permettono l'ancoraggio delle vescicole alla zona attiva e si chiamano **Rab 3, sinaptotagmina, csp, doc 2**. In particolare, Rab3 è una proteina G monometrica di basso peso molecolare che interagisce con Rim della zona attiva pre-sinaptica.

Ci sono proteine di fusione, che vengono definite proteine **SNARE**, come la **sinaptobrevina**.

Ci sono proteine che formano il poro di fusione sono le **sinaptofisine**.

Infine, ci sono sensori del calcio, cioè proteine che legando il calcio vengono attivate, tra queste abbiamo la **sinaptotagmina** e la **rabfillina**.

Ricaptazione

La vescicola contenente il neurotrasmettitore si fonde con la membrana pre-sinaptica e va incontro ad un meccanismo di ricaptazione o *reuptake*. Mediante utilizzo di altre proteine e di energia, le proteine di ancoraggio vengono staccate, mentre sulla vescicola che ha liberato il neurotrasmettitore si legano le molecole di **clatrina**, mentre la **dinamina** e l'**anfifisina** distaccano la vescicola dalla membrana pre-sinaptica. Quindi il processo di esocitosi è accompagnato da un processo di endocitosi che consente il riciclo delle vescicole.

Le vescicole riportate all'interno possono essere nuovamente riempite di neurotrasmettitore grazie alla **pompa ATPasi-vacuolare (VNT)**, che fa entrare all'interno della vescicola **ioni H⁺**, modificando così il **pH** e determinando l'ingresso di **cloro**. Il neurotrasmettitore, sintetizzato all'esterno, viene trasportato all'interno della vescicola mediante **trasporto attivo secondario** in scambio con gli ioni H⁺.

Neurotrasportatori

Quando i neurotrasmettitori vengono rilasciati nello spazio sinaptico, la loro **ricaptazione** richiede l'intervento dei **neurotrasportatori** localizzati a livello della membrana pre-sinaptica.

Esistono due famiglie di neurotrasportatori:

- **Na⁺-dipendenti**: tra cui i trasportatori per il **glutammato**, presenti in varie forme
- **Na⁺/Cl⁻-dipendenti**

Tra questi ultimi abbiamo diversi neurotrasportatori, ognuno specifico per ogni neurotrasmettitore:

- **NET** per la noradrenalina e per l'adrenalina
- **DAT** per la dopamina (la cocaina e gli antidepressivi sono agonisti della dopamina)
- **SERT** per la serotonina
- **GAT** per il GABA
- **Trasportatori per la colina**

Tutti questi neurotrasportatori sono presenti in misura diversa e con funzioni differenti nelle **cellule gliali** oltre che a livello delle sinapsi. La presenza di questi trasportatori nelle cellule gliali significa che la cellula gliale entra in gioco nel regolare la quantità di neurotrasmettitore che rimane a livello dello spazio sinaptico o comunque all'interno della membrana del neurone. Quindi la glia non ha solo la funzione trofica ma entra in gioco anche nella funzionalità dei neuroni proprio perché ha la possibilità di regolare la quantità di neurotrasmettitore che viene rilasciato a livello sinaptico.

Rilascio del neurotrasmettitore

Sono state proposte due diverse ipotesi funzionali riguardanti il rilascio del neurotrasmettitore:

- Ipotesi **Kiss and Run** secondo cui il poro di fusione si stabilisce per un periodo molto breve e solo una parte del neurotrasmettitore viene rilasciato all'esterno.
- Altri sostengono che la fusione si verifica per un periodo più lungo e tutto il contenuto viene riversato all'esterno.

Fino a qualche tempo fa si pensava che in ogni vescicola ci fossero 5 mila molecole di neurotrasmettitore, oggi invece si sa che il numero di molecole è variabile.

Entrambe le ipotesi sono sufficientemente valide perché per il trasferimento dell'informazione potrebbe essere necessaria e sufficiente una piccola quantità di neurotrasmettitore o tutto il neurotrasmettitore.

Quindi il meccanismo funzionale della sinapsi è variabile e dipende da diversi fattori, si parla infatti di **plasticità sinaptica**.

Le vescicole impiegano 1-2 minuti per ritornare nel *pool* disponibile, ovvero un tempo piuttosto lungo.

Una volta che il mediatore chimico viene rilasciato nello spazio sinaptico entrano in gioco dei canali nella membrana post-sinaptica e appena il neurotrasmettitore si lega a questi recettori si genera un effetto nella membrana post-sinaptica. Naturalmente anche in questo caso ci troviamo di fronte a possibilità diverse:

- Nella **trasmissione veloce**, a livello della membrana post-sinaptica ci sono dei **recettori diretti o ionotropici** che sono dei **canali ligando-dipendenti** (cioè canali che si aprono quando legano una molecola chimica e nel nostro caso specifico quando legano il neurotrasmettitore). Nel momento in cui il canale ligando-dipendente si lega al neurotrasmettitore, essendo esso stesso un canale, si apre, permettendo l'ingresso di Na^+ , il quale modifica le condizioni elettriche della membrana post-sinaptica, determinando una variazione di potenziale elettrico.

- Nella **trasmissione veloce**, a livello della membrana post-sinaptica ci sono dei **recettori diretti o ionotropici** che sono dei **canali ligando-dipendenti** (cioè canali che si aprono quando legano una molecola chimica e nel nostro caso specifico quando legano il neurotrasmettitore). Nel momento in cui il canale ligando-dipendente si lega al neurotrasmettitore, essendo esso stesso un canale, si apre, permettendo l'ingresso di Na^+ , il quale modifica le condizioni elettriche della membrana post-sinaptica, determinando una variazione di potenziale elettrico.