

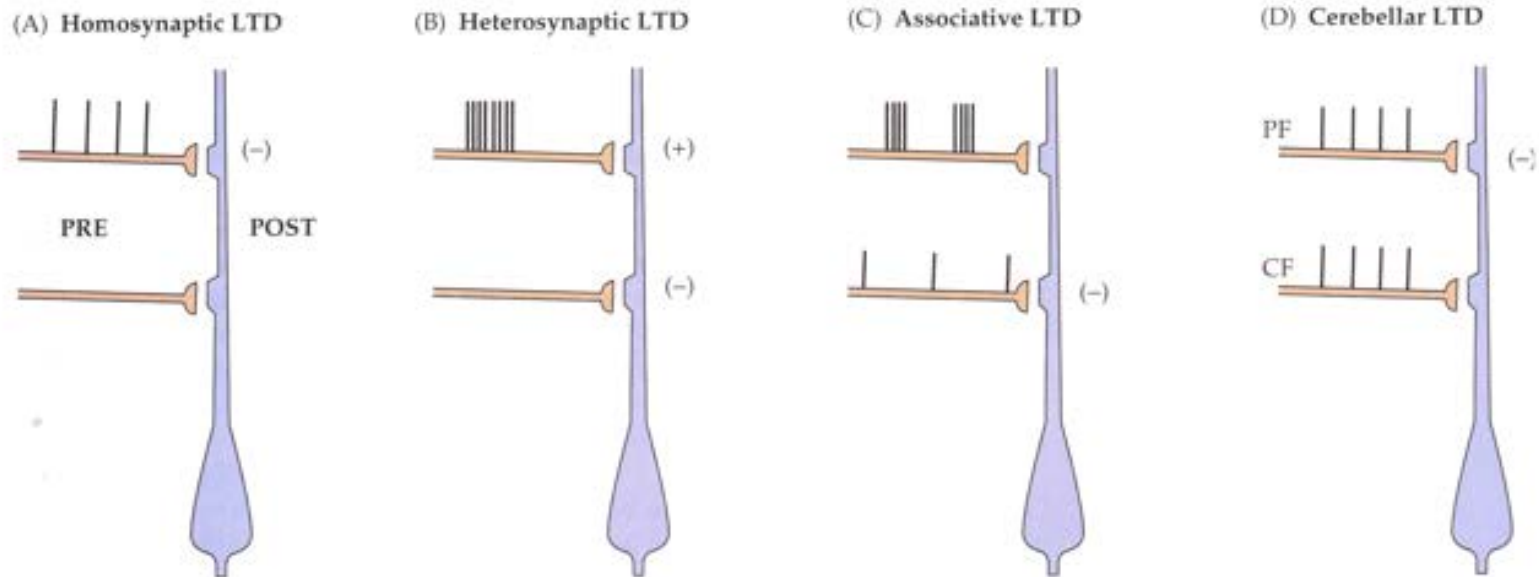
Plasticità sinaptica

- J. G. Nicholls, A. R. Martin, P. A. Fuchs, D.A. Brown, M.E. Diamond, D.A. Weisblat. *From neuron to brain*. Fifth Edition, Sinauer Associates, Inc.
- E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell. *Principles of neural science*. McGraw-Hill Companies, Inc.
- D. J. Aidley. *The physiology of excitable cells*. Cambridge University Press.
- E. D'Angelo, A. Peres. *Fisiologia. Molecole, cellule, sistemi*. Edi-Ermes, Milano.
- D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C. Hall, A.S. LaMantia, L.E. White. *Neuroscienze*. Zanichelli (quarta edizione italiana condotta sulla quinta edizione americana)
- S.-H. Shi, Y. Hayashi, R. S. Petralia, S. H. Zaman, R. J. Wenthold, K. Svoboda, R. Malinow. Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science* **284**, 1811-1816, 1999.
- M. C. Ashby, S. A. De La Rue, G. S. Ralph, J. Uney, G. L Collingridge, J. M. Henley. Removal of AMPA receptors (AMPA receptors) from synapses is preceded by transient endocytosis of extrasynaptic AMPARs. *J. Neurosci.* **24**, 5172-5176, 2004.
- G. Bi, M. Poo. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J. Neurosci.* **18**, 10464-10472, 1998.
- R. A. Nicoll. A brief history of long-term potentiation. *Neuron* **93**, 281-290, 2017.

Cambiamenti di lunga durata

Depressione a lungo termine

La depressione a lungo termine (LTD)



Nicholls. *From neuron to brain*.

LTD omosinaptica: prolungata depressione della trasmissione sinaptica prodotta dalla stimolazione ripetitiva a bassa frequenza della stessa via afferente

LTD eterosinaptica: prolungata depressione prodotta dalla stimolazione tetanica di una via adiacente che può essere potenziata dopo il treno di stimoli

LTD associativa: si osserva quando la stimolazione a bassa intensità e bassa frequenza della via test è associata ad una breve stimolazione tetanica a forte intensità **non in fase** della via condizionante.

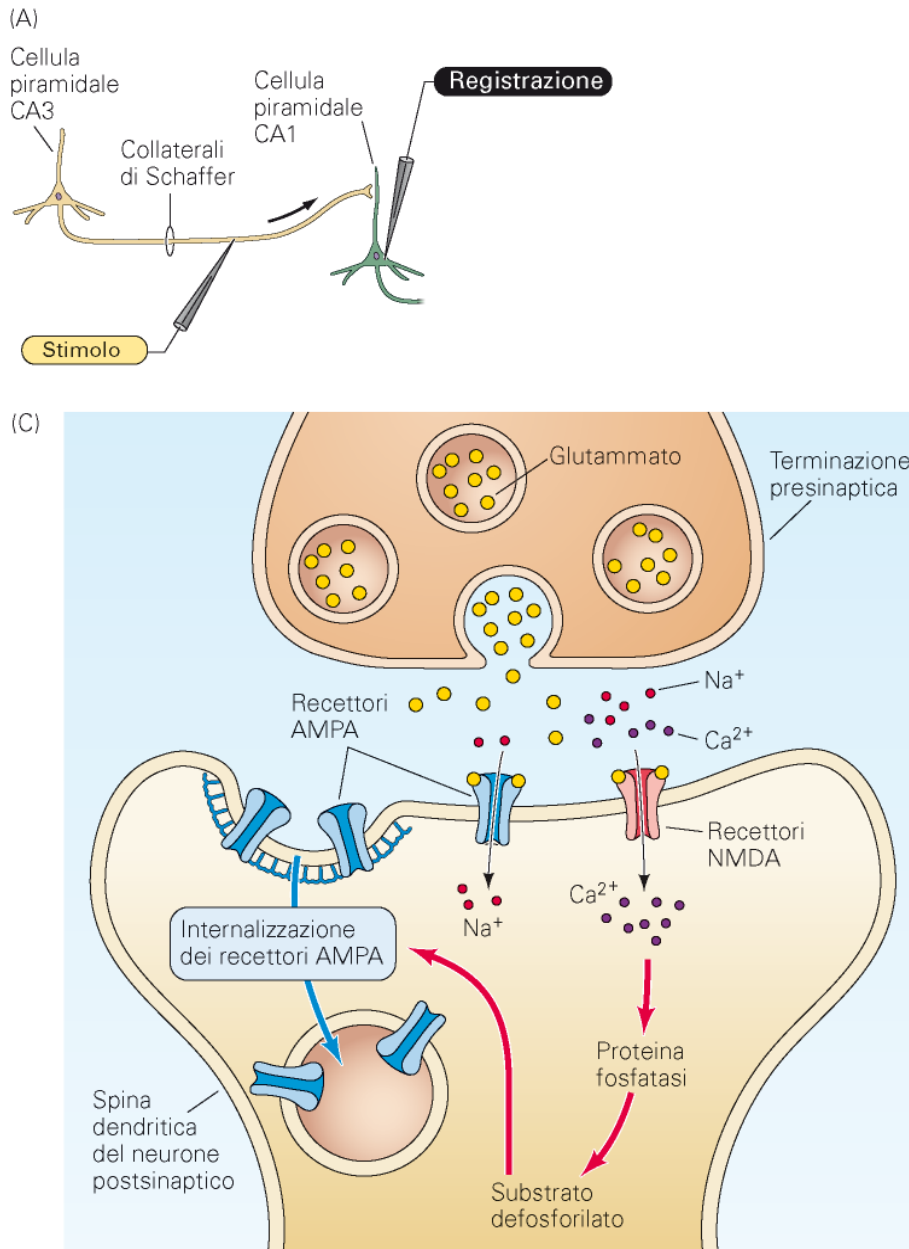
LTD cerebellare: depressione prolungata conseguente alla stimolazione coordinata a bassa frequenza delle fibre rampicanti e delle fibre parallele che entrano in contatto sinaptico con le fibre di Purkinje.

LTD omosinaptica, eterosinaptica e associativa implicano il coinvolgimento di **recettori NMDA, AMPA e mGlu**, mentre **nella LTD cerebellare i recettori NMDA sono completamente assenti**.

In tutti i casi l'induzione della LTD è associata ad un **aumento post-sinaptico della $[Ca^{2+}]_i$** .

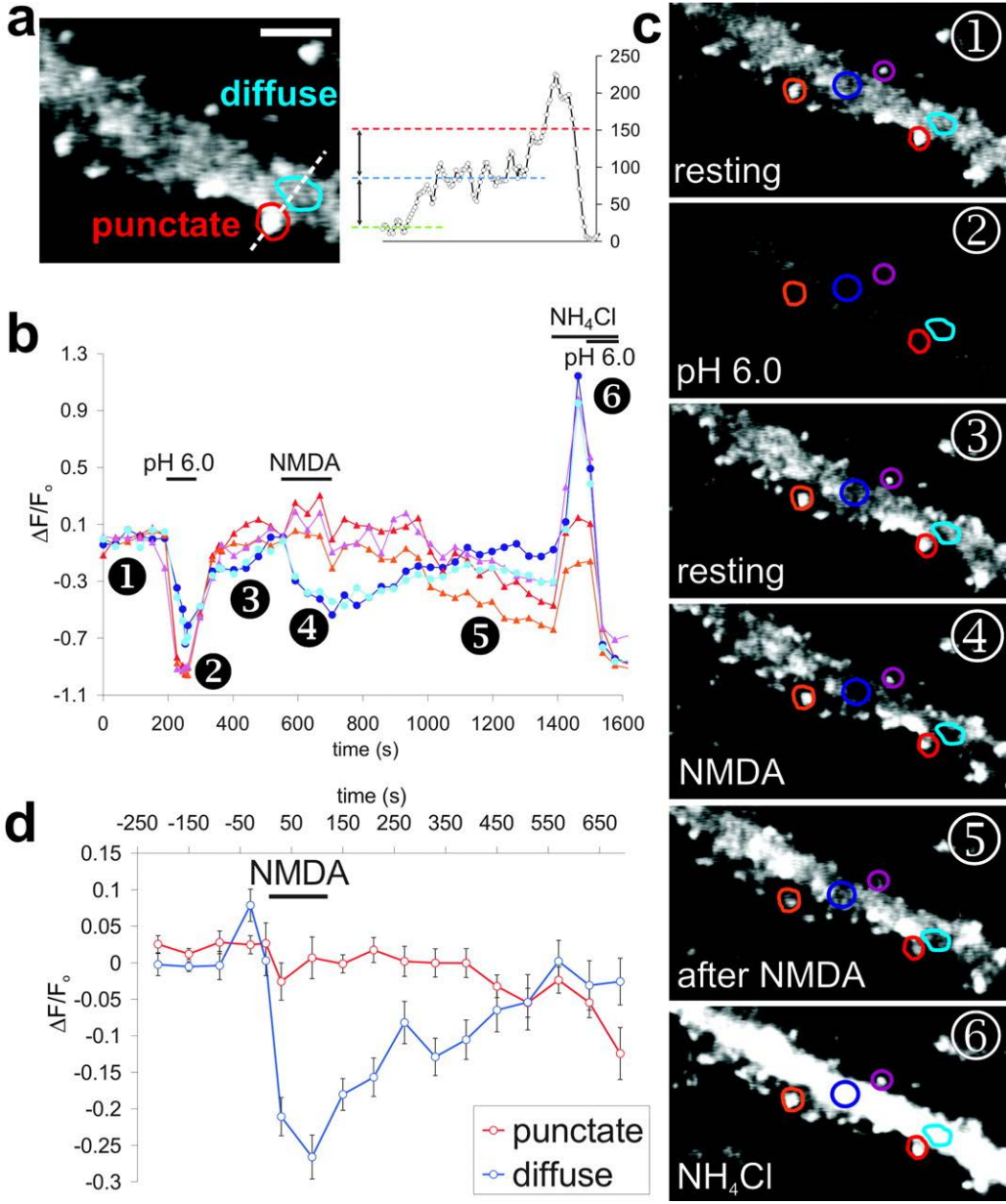
La LTD si esprime attraverso la riduzione della sensibilità post-sinaptica al Glu accompagnata dalla riduzione dell'ampiezza dei potenziali miniatura. Nell'ippocampo questi fenomeni sono attribuibili sia alla riduzione del numero dei canali AMPA che alla loro defosforilazione, che determina la riduzione della conduttanza di singolo canale; nel cervelletto l'internalizzazione degli AMPAR è conseguenza dell'attivazione della PKC causata dall'aumento della $[Ca^{2+}]_i$.

La depressione a lungo termine nell'ippocampo



La stimolazione a bassa frequenza (1/s), per un tempo sufficientemente lungo (fino a 900 stimoli), delle collaterali di Schaffer induce LTD. Un piccolo aumento della $[Ca^{2+}]$ nei neuroni postsinaptici CA1 attiva le protein fosfatasi postsinaptiche, che inducono l'internalizzazione dei recettori AMPA postsinaptici, diminuendo in tal modo la sensibilità al Glu rilasciato dalle terminazioni delle collaterali di Schaffer.

LTD dipendente dai recettori NMDA

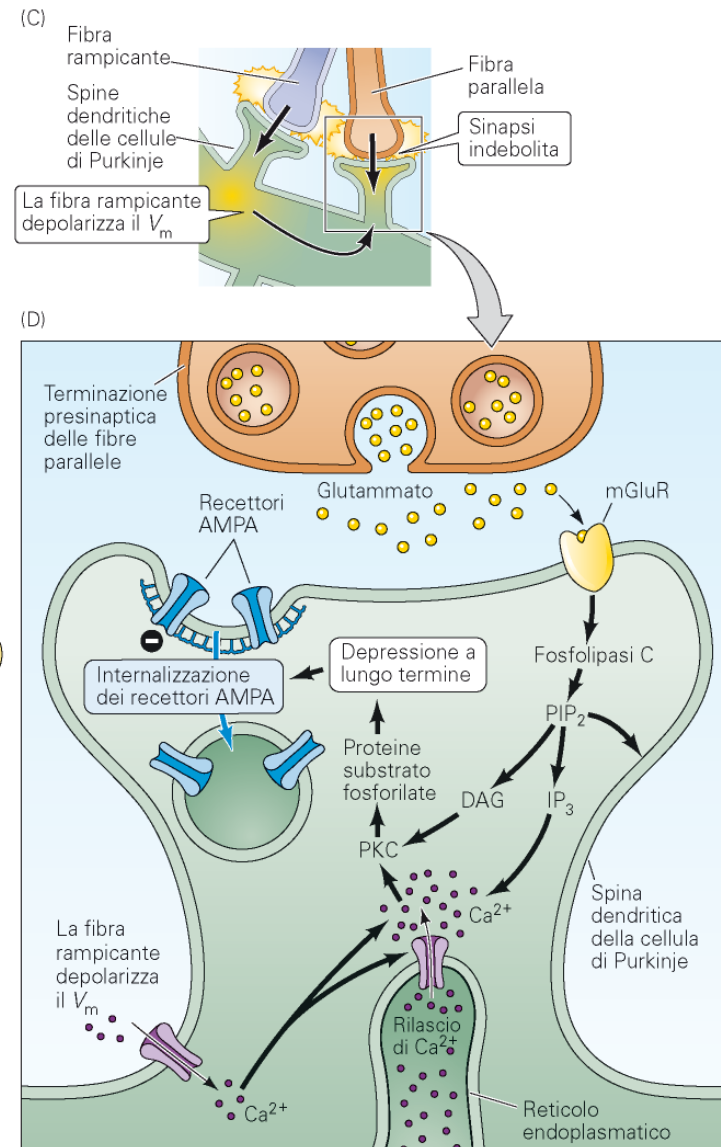
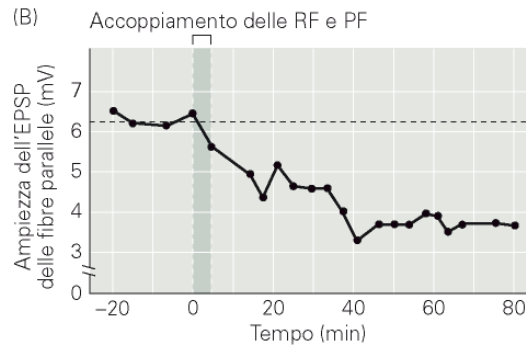
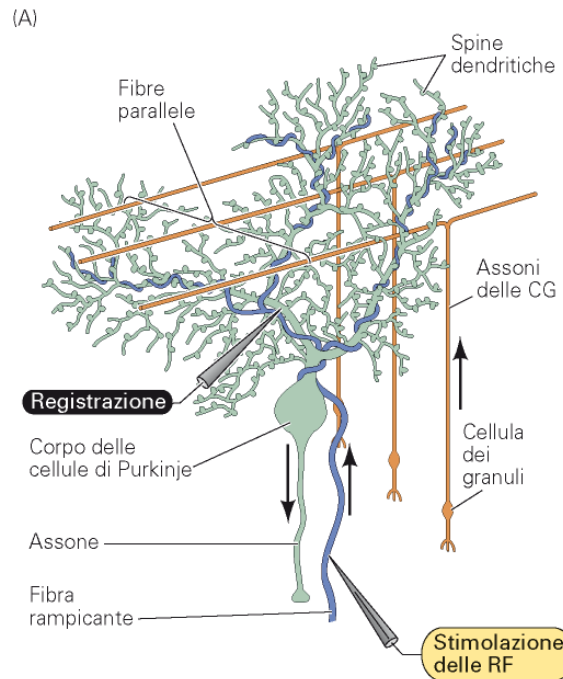


Visualizzazione della internalizzazione del recettore AMPA

La subunità GluA2 del canale AMPA viene marcata con GFP sensibile al pH (ecliptic pHluorin) in modo da visualizzare l'espressione del canale sui dendriti di neuroni dell'ippocampo. I cerchi blu indicano la fluorescenza diffusa dovuta a recettori AMPA extrasinaptici, i cerchi rossi indicano la fluorescenza puntiforme dovuta a recettori AMPA sinaptici, localizzati sulle spine dendritiche. L'applicazione di NMDA porta ad una riduzione transitoria di recettori extrasinaptici seguita dalla perdita di recettori sinaptici, suggerendo che il processo di internalizzazione dei recettori AMPA avviene in due fasi: 1) il recettore viene traslocato dalla sinapsi, 2) il recettore viene inglobato all'interno di vescicole citoplasmatiche.

La depressione a lungo termine nel cervelletto

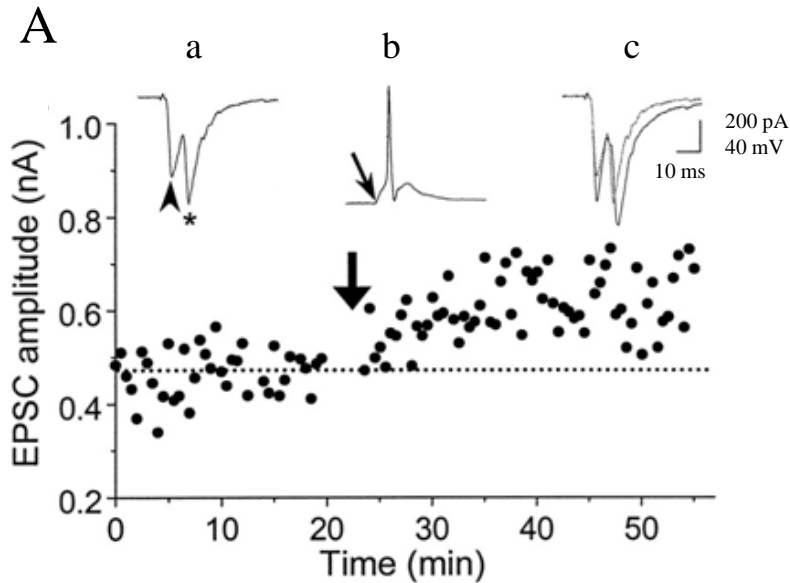
Gli EPSP sono registrati nelle cellule di Purkinje dopo stimolazione delle fibre parallele (FP) e rampicanti (FR). Perché si verifichi LTD occorrono sia la depolarizzazione delle cellule di Purkinje indotta dalle FR, sia i segnali generati dalle sinapsi attive delle FP. Il Glu rilasciato dalle FP attive agisce sia sui recettori AMPA che sui recettori mGlu. L'attivazione di questi ultimi induce la formazione di IP₃ e DAG; contemporaneamente si ha ingresso di Ca²⁺ attraverso i VOC attivati dalla propagazione elettrotonica dei segnali generati dall'attività delle FR. L'aumento del Ca²⁺ attiva la PKC che innesca l'internalizzazione dei recettori AMPA.



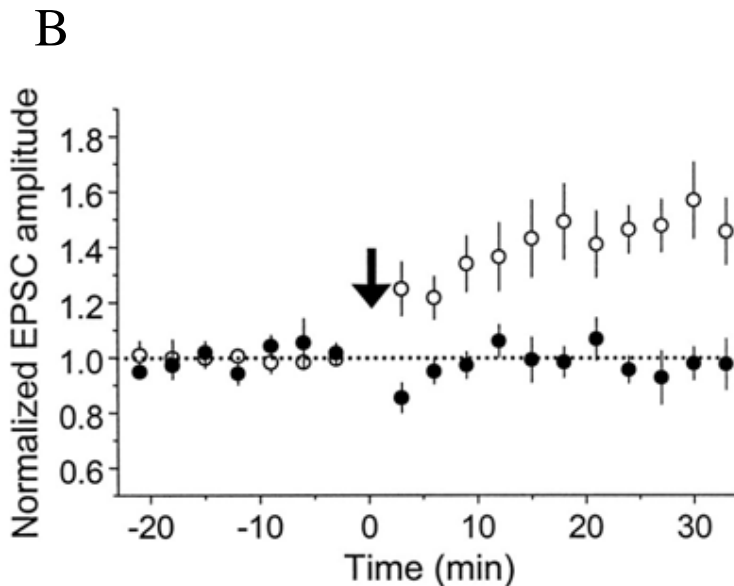
Cambiamenti di lunga durata

Plasticità sinaptica dipendente dalla distribuzione temporale degli impulsi (Spike Timing-Dependent Plasticity, STDP)

Potenziamento indotto da impulsi presinaptici che precedono quelli postsinaptici (sequenza Pre/Post)

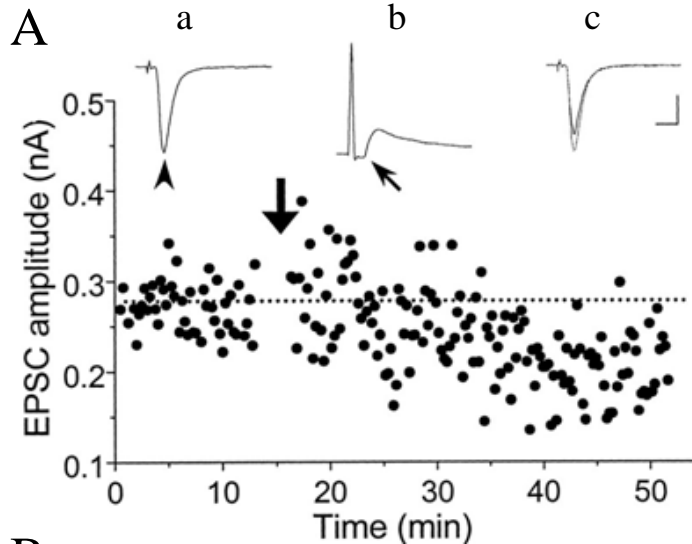


EPSC in risposta a singoli stimoli presinaptici in condizioni di controllo (a sinistra della freccia spessa, a) e dopo stimolazione ripetitiva a 1 Hz per 1 min (a destra della freccia spessa, c). Gli EPSP evocati durante la stimolazione ripetitiva (b) sono capaci di evocare la nascita di un PdA. Dopo la stimolazione ripetitiva si osserva un **aumento persistente dell'ampiezza dell'EPSC** (vedi anche cerchi vuoti in B). Lo stesso risultato si ottiene se la nascita del PdA nella cellula postsinaptica è evocata da uno stimolo elettrico sovrapposto ad un EPSP sottosoglia.

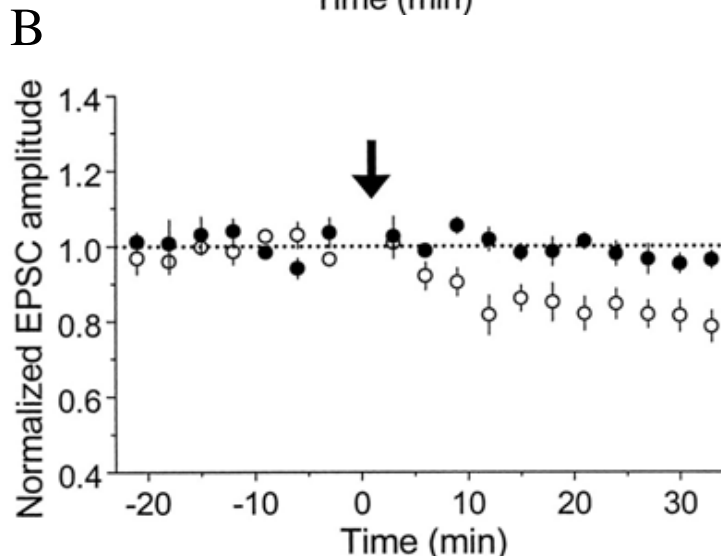


Quando l'esperimento è ripetuto in presenza di APV (non mostrato) non si osserva alcuna variazione dell'efficacia sinaptica, indicando che i **recettori NMDA sono implicati nella risposta**. L'inibizione dei canali L del Ca^{2+} non modifica significativamente il grado di LTP.

Depressione indotta da impulsi presinaptici che seguono quelli postsinaptici (sequenza Post/Pre)

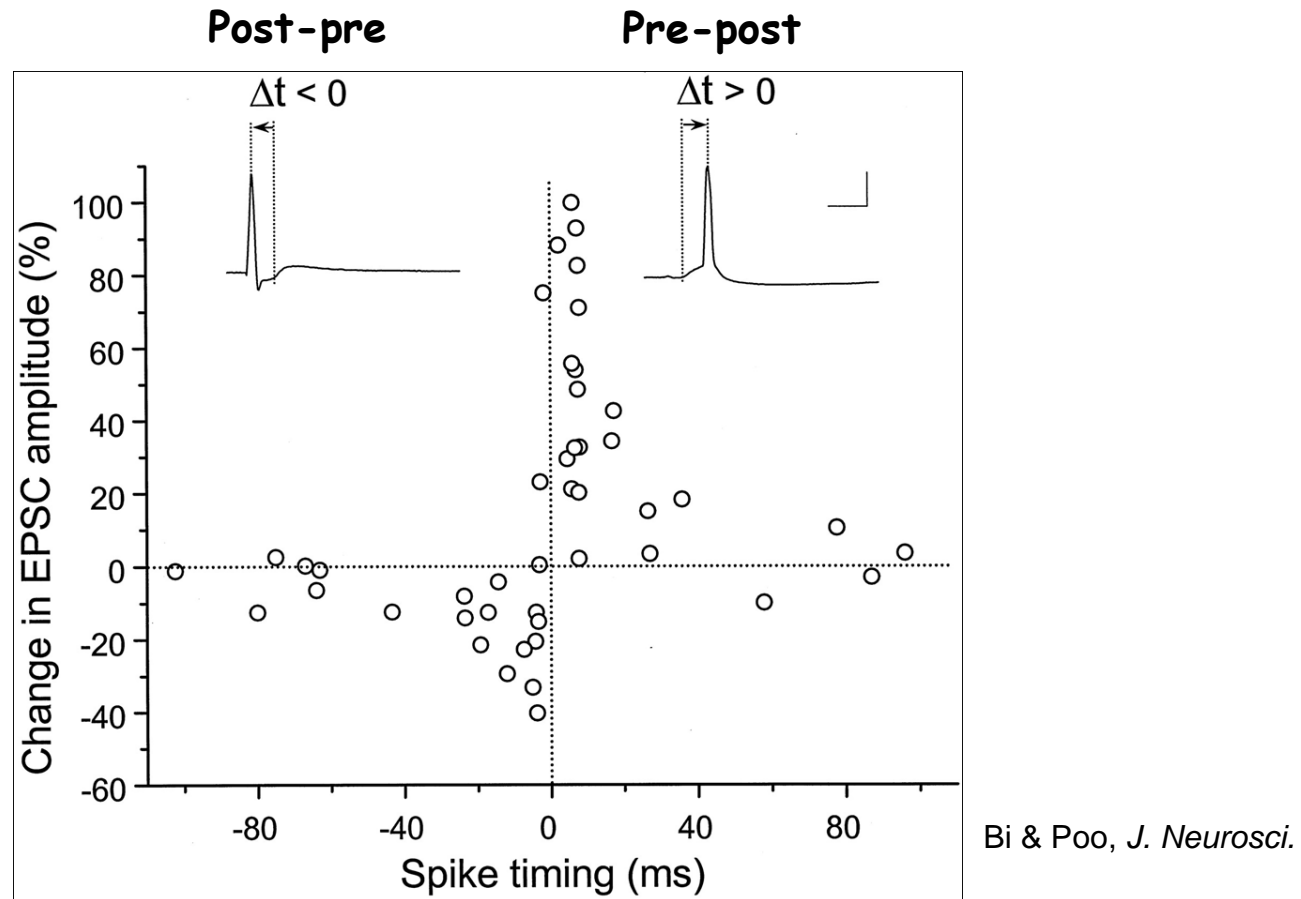


EPSC in risposta a singoli stimoli presinaptici in condizioni di controllo (a sinistra della freccia spessa, a) e dopo stimolazione ripetitiva a 1 Hz per 1 min (a destra della freccia spessa, c). Gli EPSP evocati durante la stimolazione ripetitiva (b) sono preceduti da un PdA generato con iniezione di corrente depolarizzante sopra soglia nella fibra postsinaptica. Dopo la stimolazione ripetitiva si osserva una **diminuzione persistente dell'ampiezza dell'EPSC** (vedi anche cerchi vuoti in B).



L'assenza della depressione in presenza di APV (cerchi pieni in B) indica che anche questa risposta implica il **coinvolgimento dei recettori NMDA**. L'inibizione dei canali L del Ca^{2+} annulla l'LTD (non mostrato), indicando che l'ingresso di Ca^{2+} attraverso questi canali è essenziale per l'instaurarsi della depressione.

Esistenza di una finestra temporale critica per la STDP



La variazione dell'intervallo di tempo tra stimolazione presinaptica e PdA postsinaptico sia nella sequenza Pre/Post che in quella Post/Pre mostra che il fenomeno della **STDP si verifica entro una finestra temporale ristretta.**

LTP si osserva solo se il PdA post-sinaptico nasce entro **20 ms dopo** la nascita dell'EPSP, mentre LTD è presente se il PdA postsinaptico nasce **20 ms prima** della nascita dell'EPSP. La transizione da LTD a LTP avviene nello stretto intervallo temporale di circa 5 ms.

Meccanismi cellulari della STDP

LTP

Il PdA che segue un EPSP genera una depolarizzazione sufficiente a rimuovere il Mg^{2+} dai recettori NMDA causando un intenso flusso di ioni Ca^{2+} nel citosol che induce LTP.

LTD

Il PdA che precede l'EPSP determina una depolarizzazione limitata della membrana che causa un'apertura parziale dei recettori NMDA con conseguente influsso limitato di Ca^{2+} e comparsa di LTD.