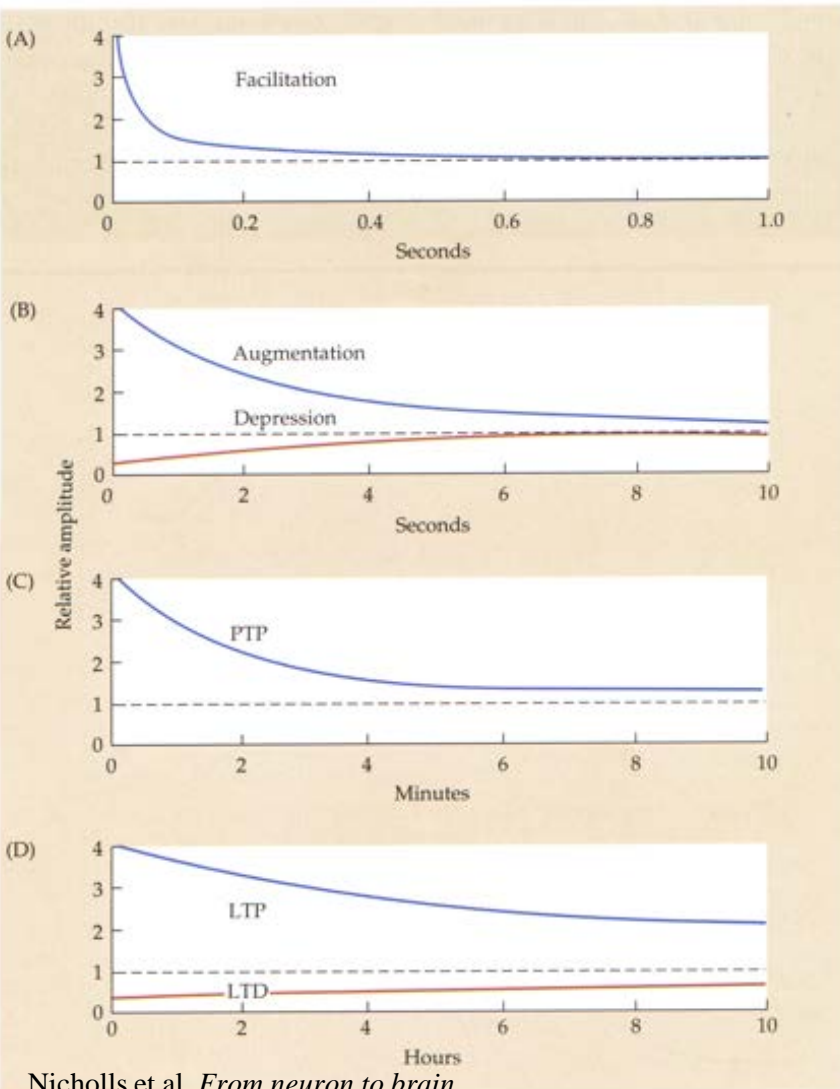


Plasticità sinaptica

- 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.

Plasticità sinaptica= variazione a breve e lungo termine nell'efficacia della trasmissione sinaptica indotta dal pattern di stimolazione.



Facilitazione sinaptica: aumento dell'ampiezza dell'EPSP durante un breve treno di stimoli. Dopo l'interruzione del treno l'EPSP rimane potenziato per qualche centinaio di ms

Facilitazione di lunga durata (augmentation): l'aumento di ampiezza dell'EPSP permane per secondi dopo il treno di stimoli.

Depressione sinaptica: riduzione dell'ampiezza dell'EPSP durante un treno di stimoli. L'EPSP rimane ridotto per qualche secondo dopo l'interruzione del treno

Potenziamento post-tetanico (PTP): aumento dell'ampiezza dell'EPSP osservato pochi secondi dopo un treno relativamente lungo di stimoli. Durante il treno la risposta è depressa. La durata del PTP è dell'ordine dei minuti

Potenziamento a lungo termine (LTP) e depressione a lungo termine (LTD): rispettivamente aumento e riduzione dell'ampiezza dell'EPSP indotti da pattern di stimolazione diversi, si osservano nel SNC e la loro durata è dell'ordine delle ore o anche dei giorni

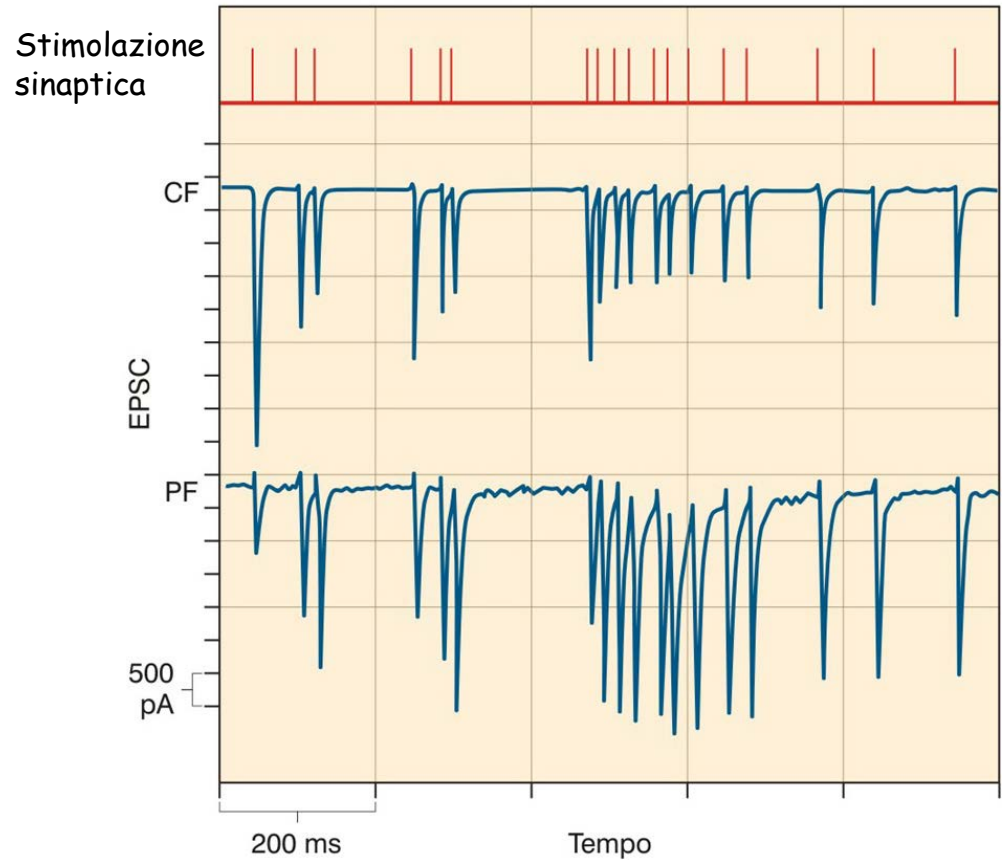
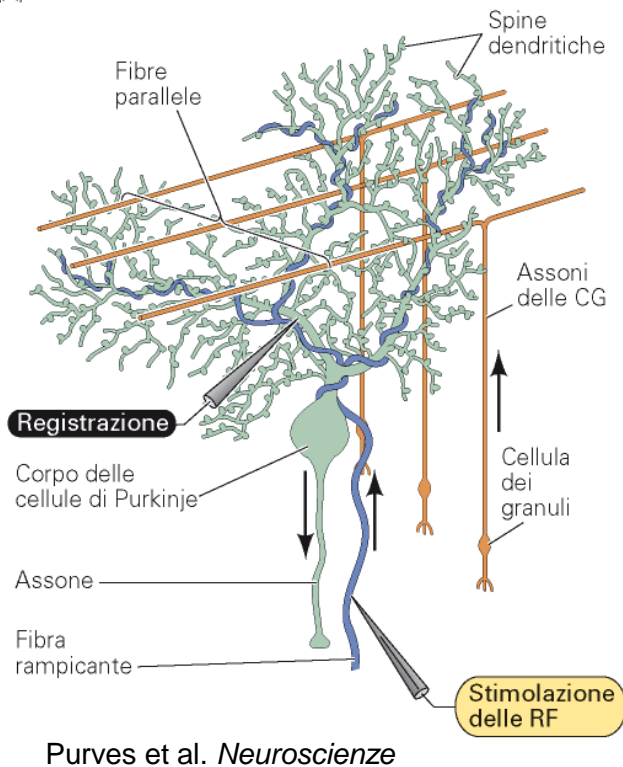
Caratteristica comune di questi fenomeni di regolazione sinaptica è la loro associazione a variazioni della $[Ca^{2+}]_i$

Cambiamenti di breve durata

Facilitazione, depressione e potenziamento post-tetanico

Facilitazione e depressione sinaptica

Registrazioni dalle sinapsi tra fibre parallele (PF) o fibre rampicanti (CF) e cellula di Purkinje del cervelletto.

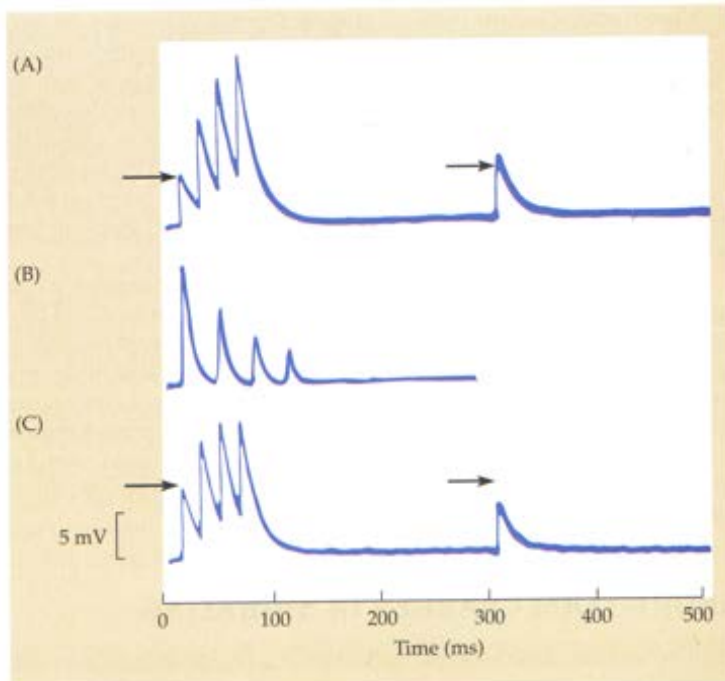


D'Angelo, Peres. *Fisiologia. Molecole, cellule, sistemi.*

Le correnti postsinaptiche eccitatorie (EPSC) alla sinapsi delle CF mostrano il fenomeno della depressione sinaptica

Le EPSC alla sinapsi delle PF mostrano il fenomeno della facilitazione sinaptica.

Facilitazione e depressione sinaptica



Nicholls et al. *From neuron to brain*

Registrazioni dalla giunzione neuromuscolare di vertebrato.

In presenza di **basso calcio** l'ampiezza dell'EPSP aumenta progressivamente durante un treno di quattro stimoli. La risposta ad un impulso test, 230 ms dopo il treno, è ancora facilitata (le frecce indicano l'ampiezza iniziale dell'EPSP).

In presenza di curaro e **concentrazione elevata di calcio**, il treno di quattro stimoli evoca EPSP di ampiezza progressivamente decrescente.

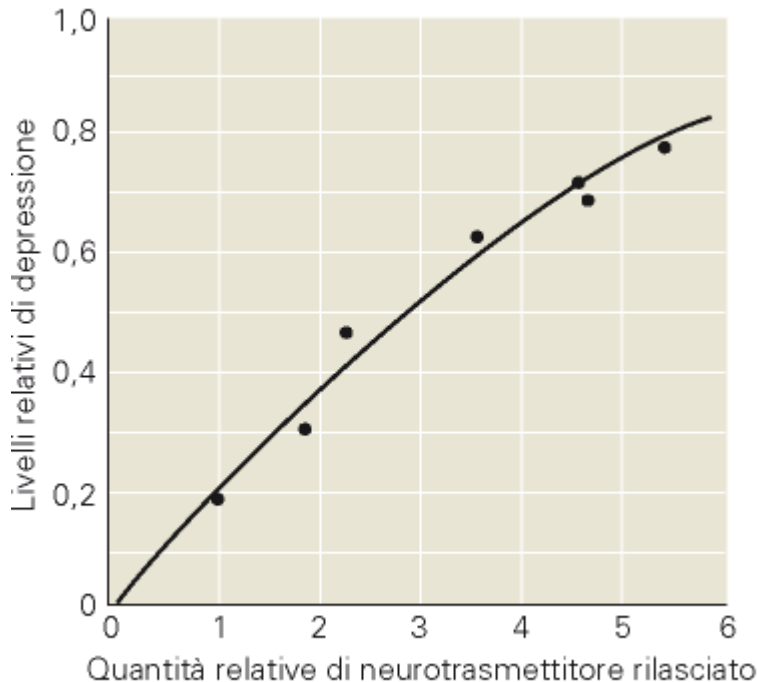
In presenza di curaro a **concentrazione fisiologica di calcio** si osserva l'interazione tra i due fenomeni di facilitazione e depressione sinaptica: il secondo EPSP è potenziato, ma i due successivi sono di ampiezza pressochè identica e 230 ms dopo il treno la risposta risulta depressa.

Facilitazione e depressione sono dovute rispettivamente all'aumento e alla diminuzione del numero medio di quanti secreti dalla terminazione presinaptica (mepps e correnti unitarie postsinaptiche sono inalterati).

Facilitazione: la rapida successione dei potenziali d'azione determina **accumulo progressivo di Ca^{2+}** nella terminazione presinaptica (il processo di rimozione è più lento rispetto all'ingresso attraverso i canali). Il Ca^{2+} residuo attiva processi biochimici che promuovono un **maggior rilascio quantale** con un meccanismo ancora non del tutto chiarito (parziale occupazione dei siti di legame del Ca^{2+} della **sinaptotagmina**, la proteina sensore del Ca^{2+} che regola il rilascio di NT?). Inoltre l'accumulo di Ca^{2+} durante il treno condizionante può causare una variazione nella sensibilità al voltaggio dei VOC del Ca^{2+} (la i_{Ca} aumenta progressivamente ad ogni impulso durante il treno).

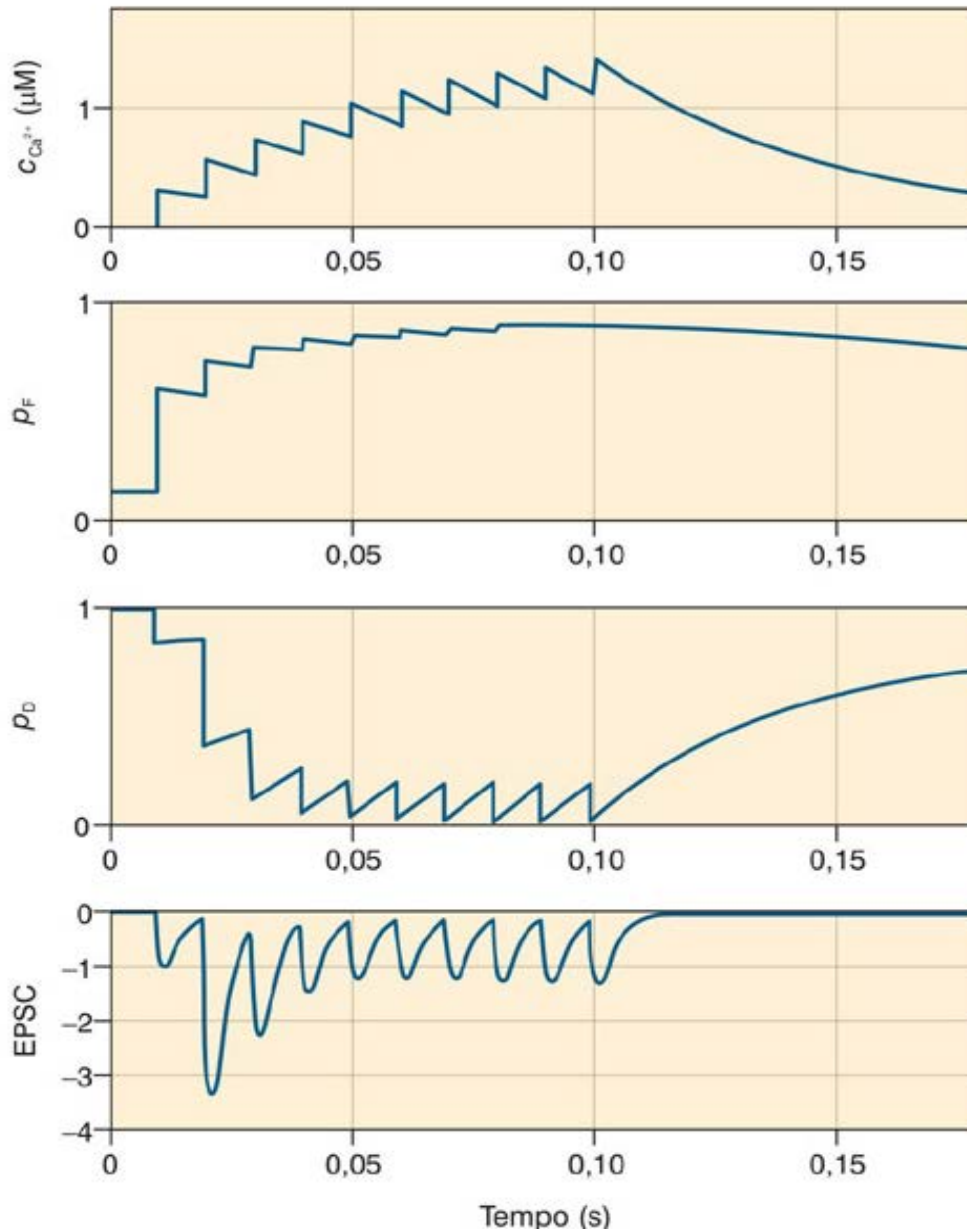
Facilitazione e depressione sinaptica

Depressione: quando l'ingresso di Ca^{2+} durante il PdA è elevato, lo svuotamento massivo delle vescicole non viene recuperato nell'intervallo di tempo tra due PdA successivi e il rilascio quantale si riduce (ipotesi della **deplezione delle vescicole**: la depressione è causata dalla diminuzione del numero di vescicole disponibili per l'esocitosi, non reintegrate attraverso la mobilizzazione di quelle del pool di riserva; se la sinapsina viene danneggiata il grado di depressione è maggiore).



La depressione sinaptica aumenta proporzionalmente alla quantità di neurotrasmettitore rilasciato

Interazione tra facilitazione e depressione sinaptica



Variazione della $[Ca^{2+}]_i$ presinaptica durante la stimolazione ripetitiva di una sinapsi. La $[Ca^{2+}]_i$ aumenta progressivamente per la differente velocità di ingresso e rimozione.

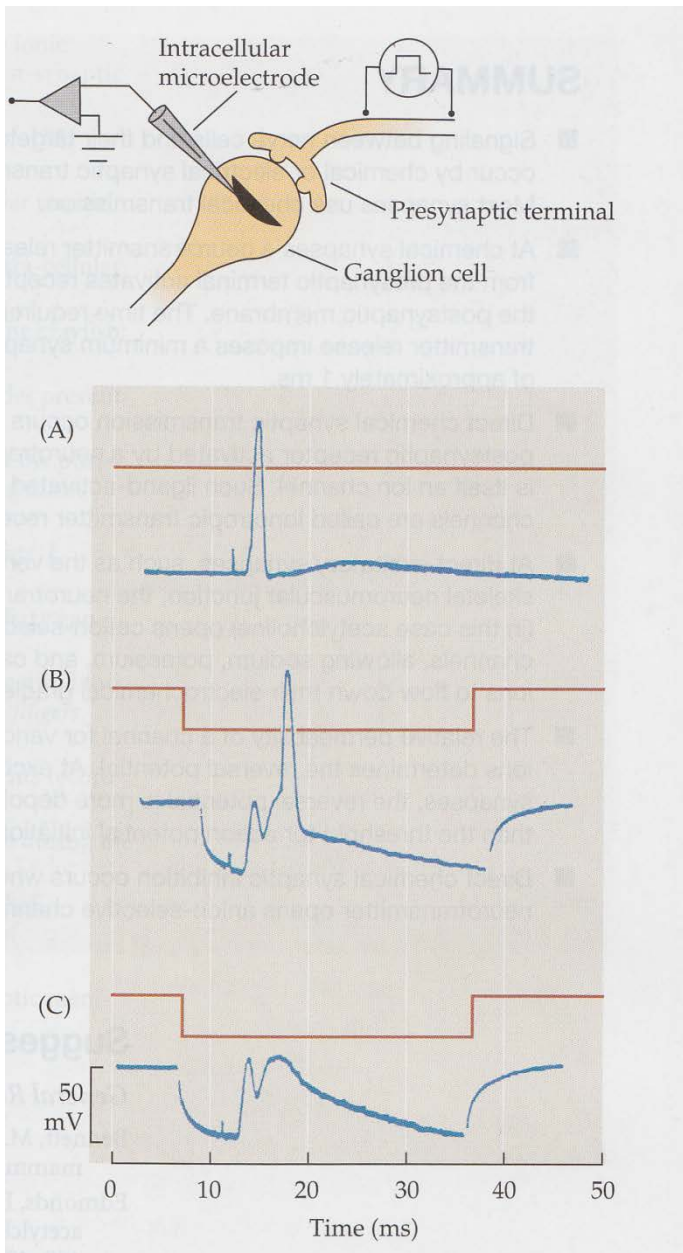
Probabilità p_F che una vescicola venga liberata. p_F aumenta in seguito alla stimolazione ripetitiva, con l'aumentare della $[Ca^{2+}]_i$ presinaptica e rappresenta il parametro responsabile della facilitazione.

Probabilità p_D che una vescicola sia disponibile alla liberazione. p_D diminuisce con l'aumentare della $[Ca^{2+}]_i$ ed esprime il parametro responsabile della depressione.

Correnti post-sinaptiche eccitatorie (EPSC) durante la stimolazione ripetitiva. Le EPSC mostrano inizialmente facilitazione e successivamente depressione. **L'ampiezza della EPSC dipende dal prodotto tra p_F e p_D .**

Potenziamento post-tetanico

Trasmissione elettrica e chimica in un neurone del ganglio ciliare di pulcino

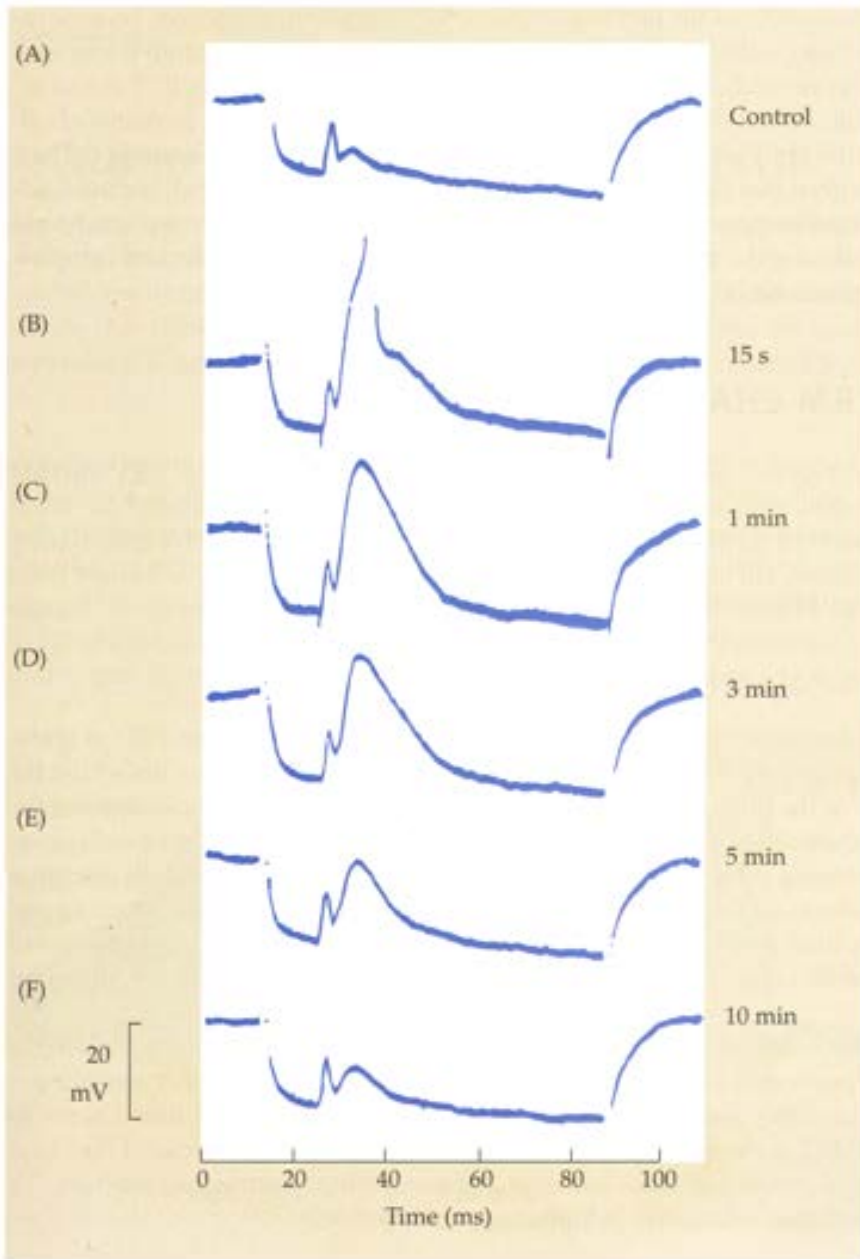


La stimolazione della cellula pregangliare determina la nascita di un PdA nella cellula gangliare

Se la membrana del neurone gangliare è iperpolarizzata, la cellula raggiunge la soglia più tardi rivelando una transiente depolarizzazione precoce. Questa depolarizzazione è dovuta alla presenza di una sinapsi elettrica che determina un flusso di corrente depolarizzante dalla terminazione presinaptica alla membrana postsinaptica. In A il potenziale sinaptico elettrico ha ampiezza sufficiente per raggiungere la soglia.

Una iperpolarizzazione ancora maggiore mette in evidenza l'EPSP impedendo il raggiungimento della soglia e mostra che il potenziale sinaptico chimico segue quello elettrico con un ritardo di circa 2 ms

Potenziamento post-tetanico

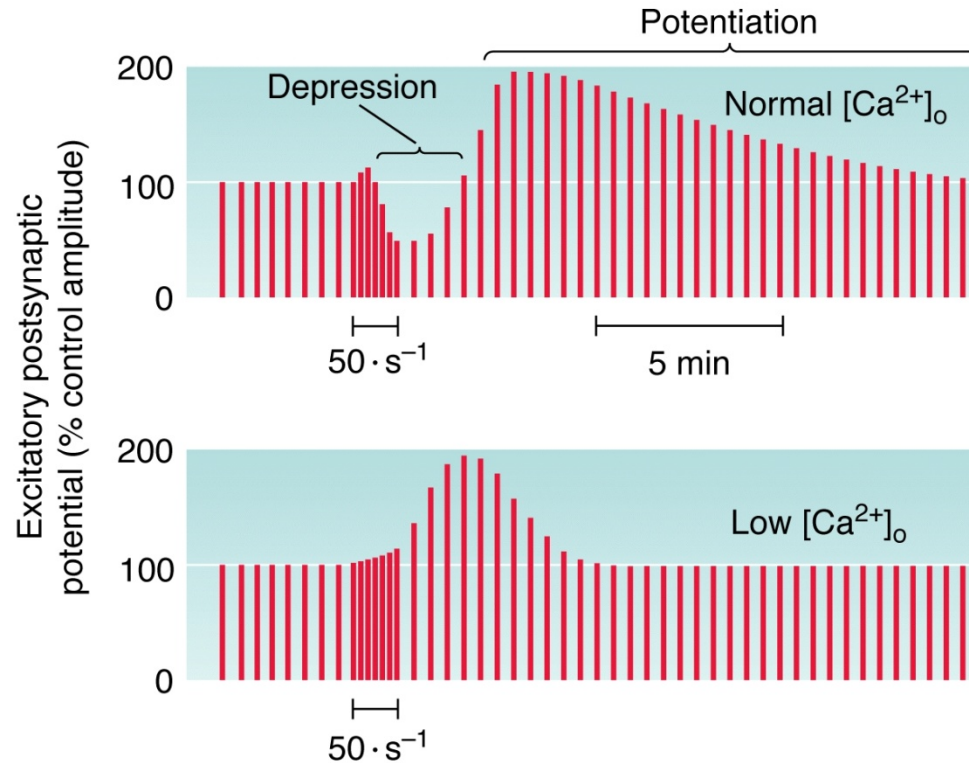


Registrazioni intracellulari da cellula del ganglio ciliare di pulcino curarizzata e iperpolarizzata. La registrazione di controllo mostra il potenziale dovuto all'accoppiamento elettrico seguito da un piccolo EPSP. La risposta 15 s dopo un treno di 1500 stimoli (frequenza 100/s) applicati al nervo pregangliare è potenziata al punto che l'EPSP (sei volte più grande del controllo) raggiunge la soglia per la nascita del PdA. L'EPSP rimane potenziato per molti minuti ancora; a 10 min dal treno di stimoli è ancora il doppio del controllo.

Il PTP è dovuto ad un'**umentata liberazione di quanti di neurotrasmettitore** conseguente al lento rilascio nel citosol del Ca^{2+} accumulato nella terminazione sinaptica durante la stimolazione tetanica (il Ca^{2+} attiva una PKC che aumenta il numero di vescicole liberate aumentando la probabilità di rilascio e/o le dimensioni del RRP; il Ca^{2+} promuove l'aumento della dimensione del quanto di NT attraverso la fusione delle vescicole mediata dalla sinaptotagmina). Quando la stimolazione tetanica avviene in assenza di Ca^{2+} , non si osserva PTP. Il PTP è invece presente quando la i_{Na} è bloccata con TTX e l'ingresso di Ca^{2+} è ottenuto con impulsi di corrente depolarizzante. Il blocco della pompa Na/K prolunga il PTP perché l'accumulo di Na^+ riduce lo scambio Na/Ca. Trattamenti che interferiscono con lo scambio di Ca^{2+} tra citoplasma e compartimenti intracellulari modificano l'ampiezza e la durata del PTP.

Potenziamento post-tetanico

Le varie forme di plasticità a breve termine si integrano fra loro in modo complesso facendo sì che l'efficacia sinaptica cambi dinamicamente in conseguenza della storia recente dell'attività sinaptica.



Risposte alla stimolazione tetanica di un motoneurone registrate a livello di una placca motrice curarizzata a due diverse [Ca²⁺]_o

La stimolazione tetanica in Ringer normale produce prima depressione (per deplezione delle vescicole) e poi potenziamento (per accumulo di Ca²⁺ che viene rimosso lentamente). A bassa [Ca²⁺]_o durante il tetano non si ha deplezione delle vescicole e l'accumulo di Ca²⁺ è minore per cui non si osserva depressione e la durata del PTP è inferiore