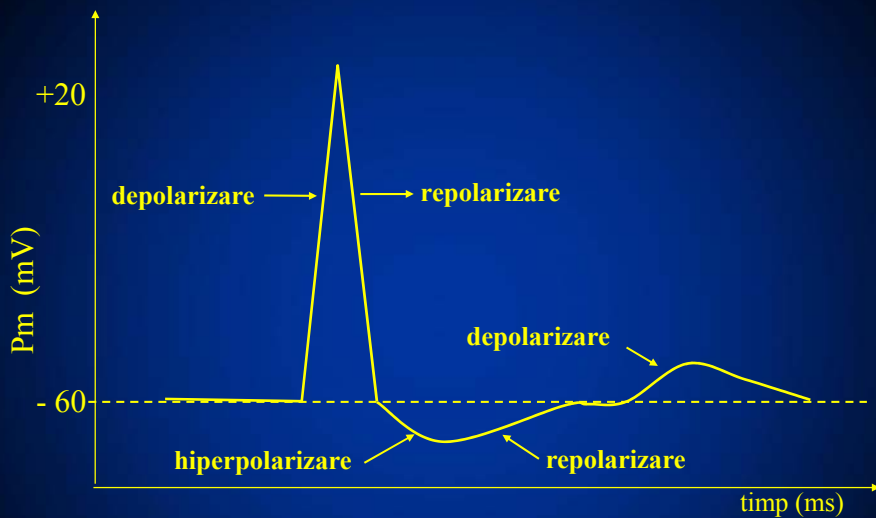


Generarea, transmiterea și procesarea semnalului în sistemul nervos



Variația potențialului de membrană în raport cu activitatea celulei nervoase

Generarea, transmiterea și procesarea semnalului în sistemul nervos

Repere istorice

L.Galvani 1791- 97-electricitatea animală

A.Volta-bateria electrică -1800

Ch. Sherrington 1897- Sinapsa

Otto Loewi-1920- Ach

Hodkin & Katz1949- PA / Na

Transmiterea și procesarea semnalului în sistemul nervos

I. Date generale

SNC - 10^{11} neuroni;

- 1000 sinapse/neuron

- neuron=microprocesor ?

- celule gliale - neuroglia

**ROBERT HOOKE. Micrographia
London 1665. Its substance, he
says, is wholly filled with air,
which " is perfectly enclosed in
little Boxes or Cells distinct from
one another."**

**Marcello Malpighi, 1675, Anatome
Plantarum, London, - utriculi**

**Nehemiah Grew, The Anatomy of
Plants, London, 2nd ed., 1682.
...those little Cells or Bladders
which contain the essential Oyl
of the fruit, " whilst, he says, in
other bladders, "lies the acid
juyce of the limon."**

**Leeuwenhoek. 1719. Epistolae
physiologicae -"globules"**

**Ludolph Cristian Treviranus
(1806). *Vom inwendigen Bau
der Gewächse* (About the
Internal Construction of Plants),
“plant cells were separable into
individual units by an
intercellular space”**

**Theodore Schwann- 1839,
Mikroskopische Untersuchungen,
"That there is one universal
principle of development for the
elementary part of organisms,
however different, and that this
principle is the formation of cells.
He entered into an elaborate
survey of cell-life both in animals
and plants, and founded on it a
theory of cells applicable to all
organisms..**

Martin Barry, Royal Society of London, May 7, 1840; January 7, 1841; June 17 and 23, 1841.

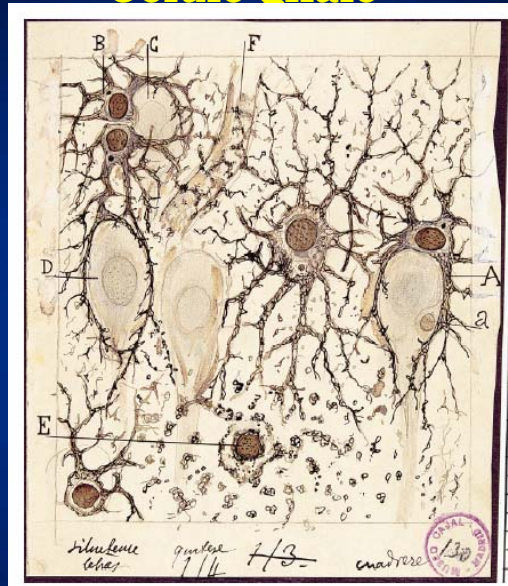
...illustrated with numerous beautiful figures, in which the division of the nucleus and the endogenous production of young cells are shown.

Robert Remak, Medicinische Zeitung, July 7, 1841.- cell division

Rudolf Virchow 1856- neuroglia

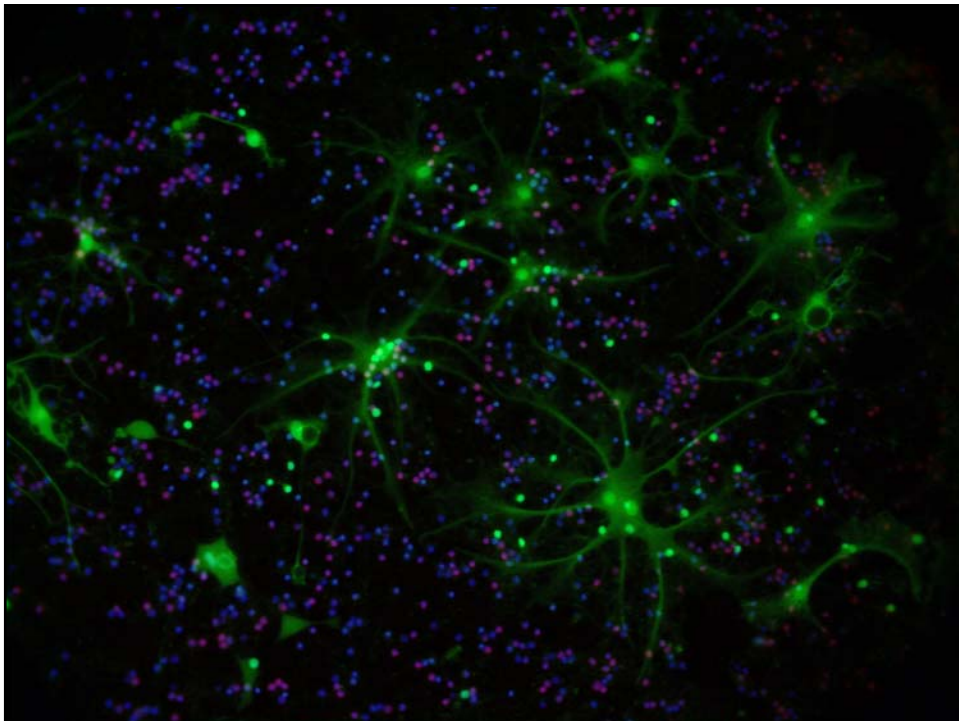
**1858, Cellular Pathology
“*Omnis cellula e cellula*”**

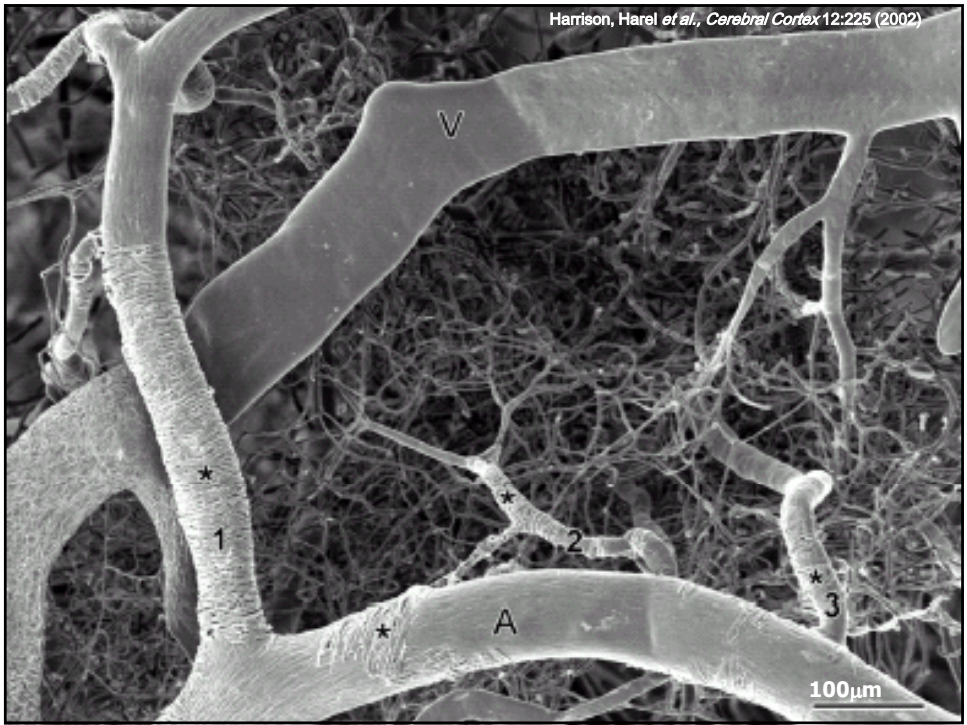
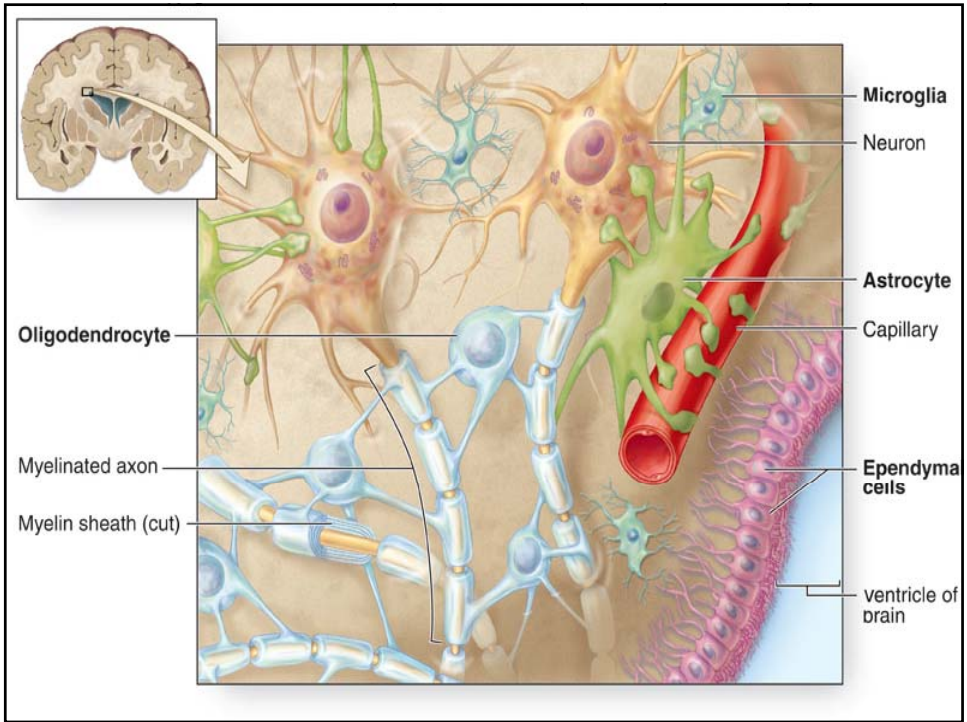
Celule gliale

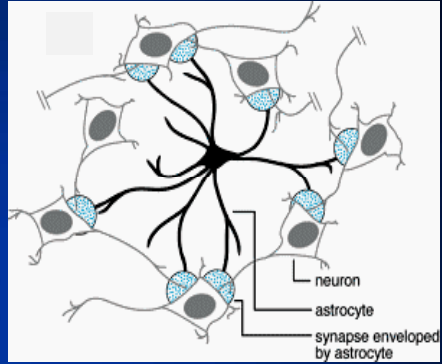
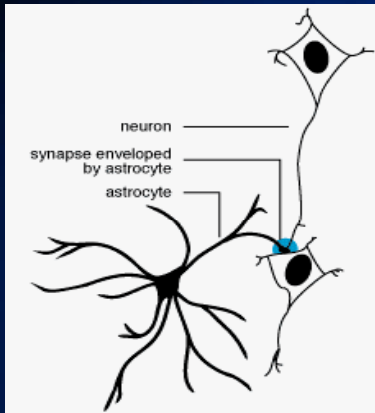


(Blocks of brain soaked in silver nitrate)

Nobel Price in Medicine 1906



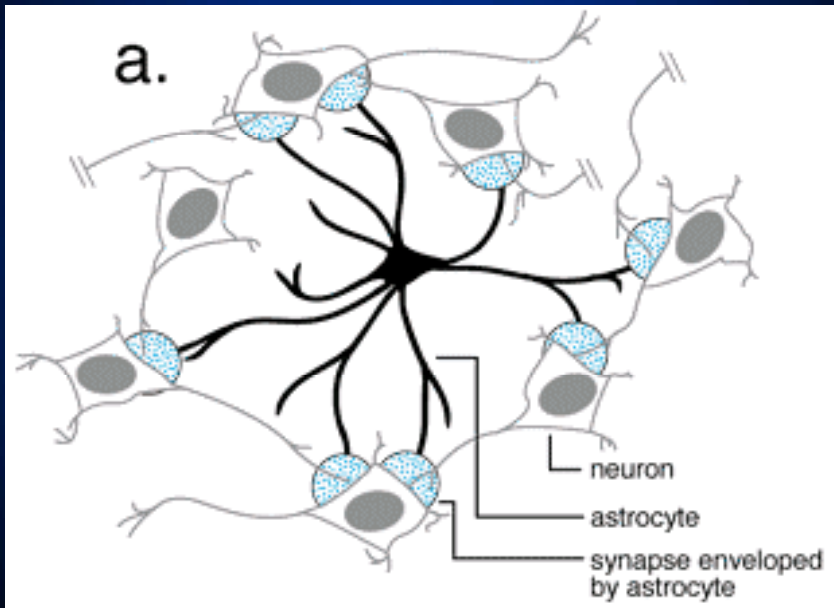




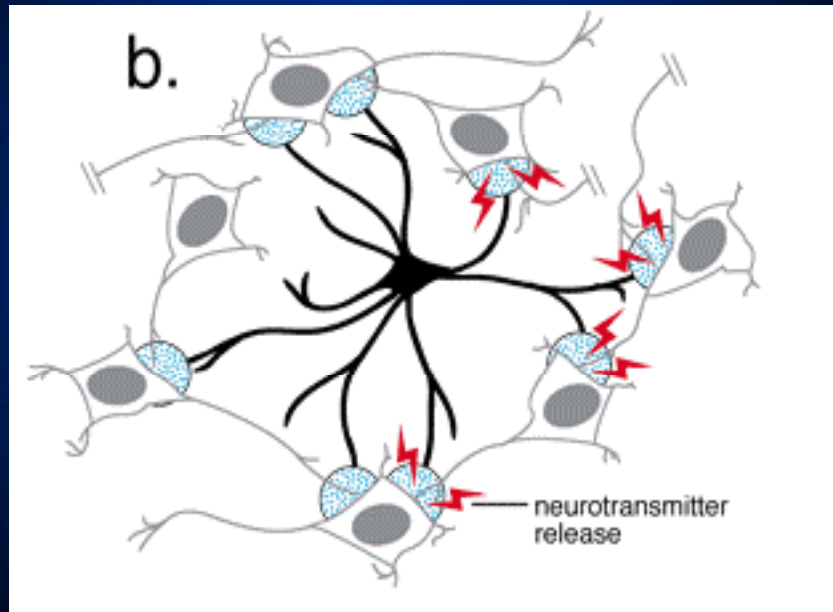
<http://www.antanitus.com/hypothesis/>

Amzica, 2000

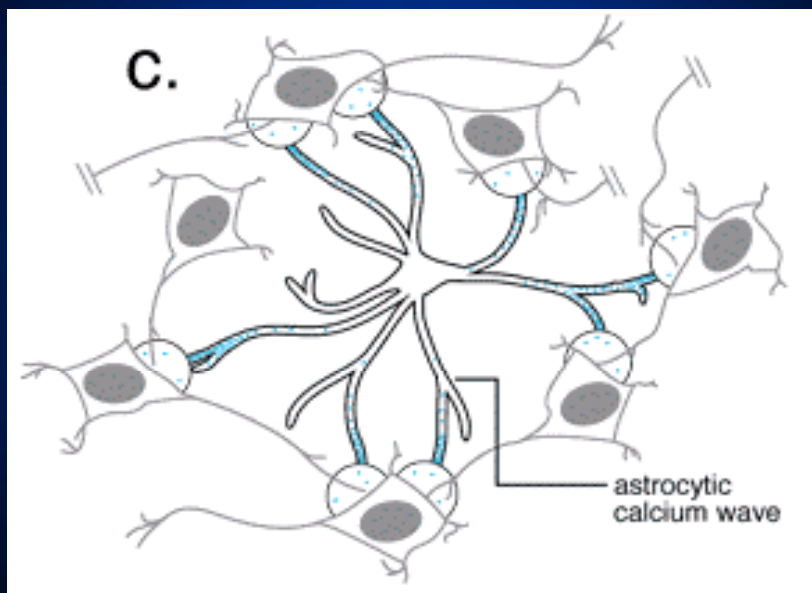
Synchronous Firing Groups – Astrocytic Regulation of Neural Networks



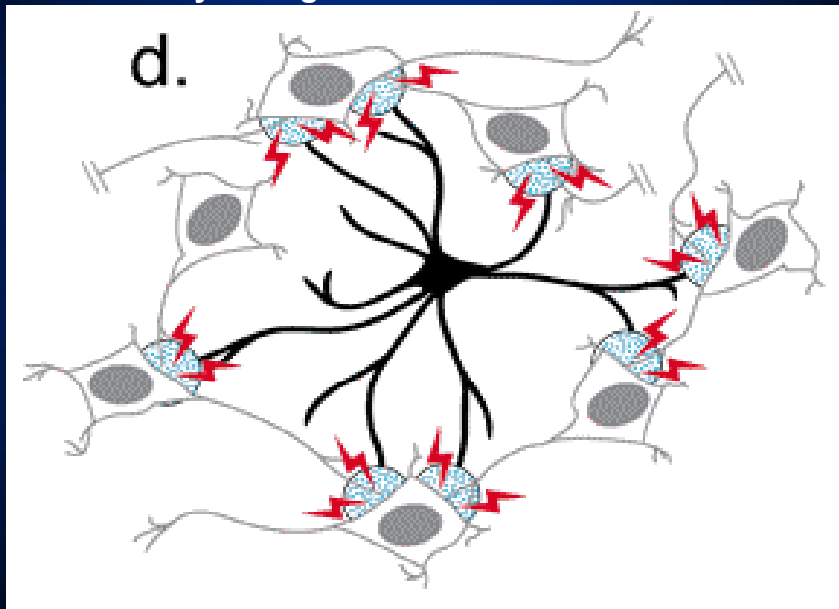
**Synchronous Firing Groups –
Astrocytic Regulation of Neural Networks**



**Synchronous Firing Groups –
Astrocytic Regulation of Neural Networks**

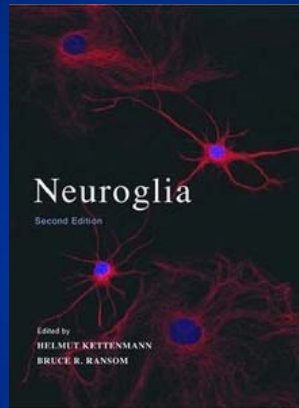


Synchronous Firing Groups –
Astrocytic Regulation of Neural Networks



Do astrocytes really exocytose neurotransmitters?

Nicola B. Hamilton and David Attwell. Nature reviews / Neuroscience. Vol. 11, 2010



- <http://www.ucl.ac.uk/npp/da.html>

Generarea, transmiterea și procesarea semnalului în sistemul nervos

I. Transmiterea sinaptică

Transmiterea sinaptică electrică

Transmiterea sinaptică chimică

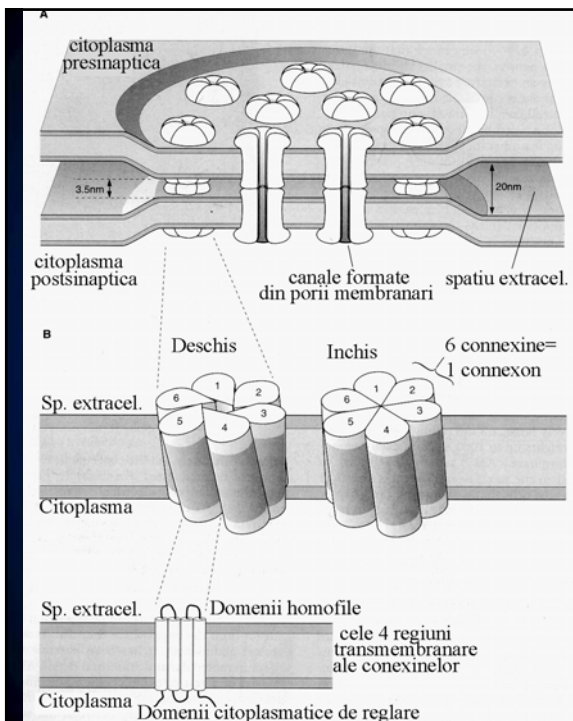
II. Transmiterea nonsinaptică

Transmiterea hormonală

Transmiterea auto- paracrină ↓

Transmiterea efaptică

Transmiterea sinaptică electrică



Model tridimensional al sinapsei electrice:

A. Secțiune prin sinapsă. Fiecare din cele două membrane conține câte o jumătate din canalul sinaptic.

B. Conformația conaxonului variază cu starea închis/ deschis.

C. Semnificație funcțională ?

Gap J.- unda de Ca - rețea astrocitară

Gap J.- K - rețea astrocitară

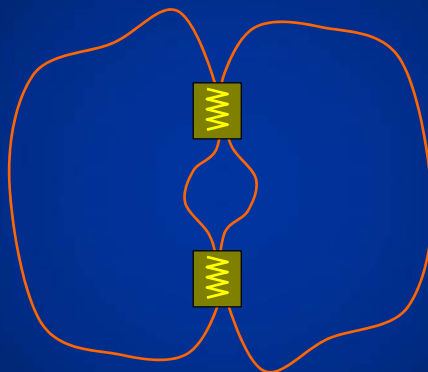
Gap J.- miocard, m. neted

Gap J.- ↓ pH, ↑ Ca

Gap J.- transport mesageri secunzi

Gap J.- teaca de mielina- B. Charcot-Marie-Tooth

Transmitere efaptică



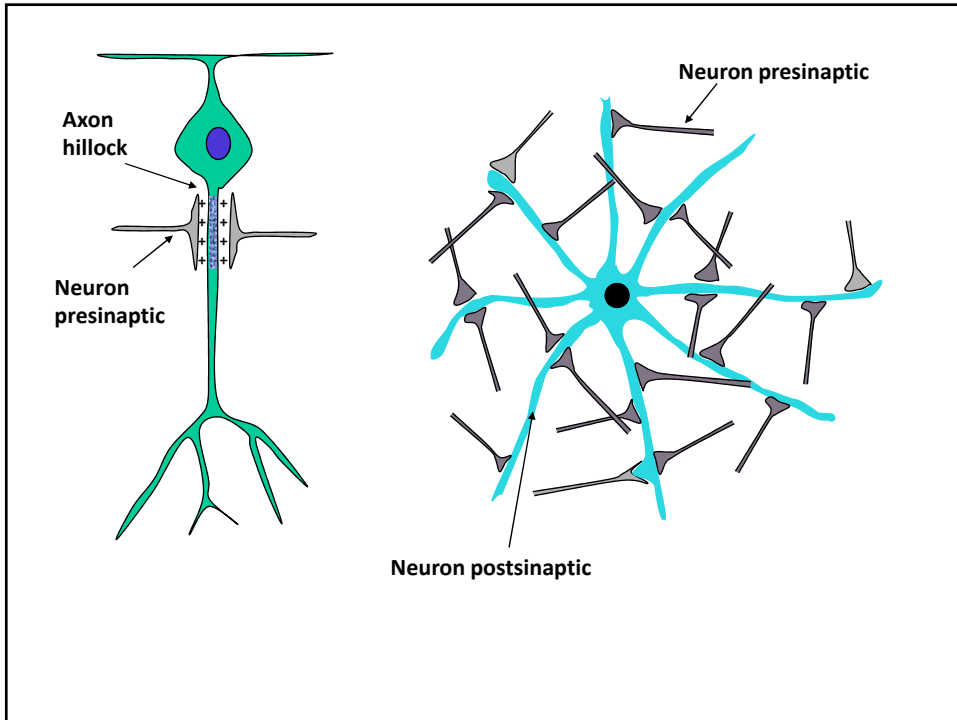
Bilateral processing in chemical synapses with electrical 'ephaptic' feedback: a theoretical model.

Savtchenko LP. Math Biosci. 2007

I propose therefore the mechanism of positive ephaptic feedback that acts between the postsynaptic and presynaptic cell contributing to the basal synaptic transmission at large central synapses.

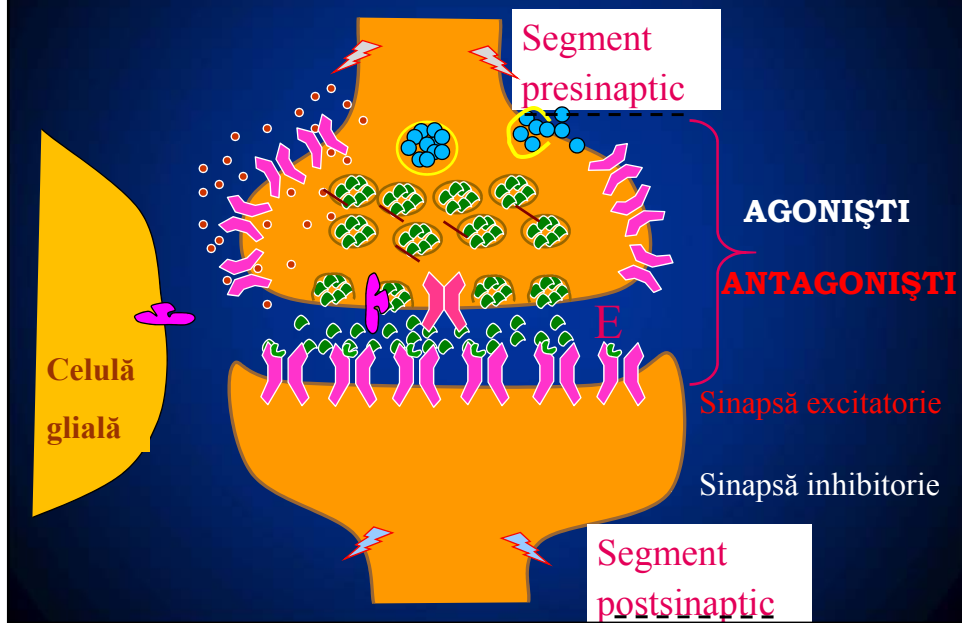
Rhythmic neuronal discharge in the medulla and spinal cord of fetal rats in the absence of synaptic transmission. Ren J, Momose-Sato Y, Sato K, Greer JJ. J Neurophysiol. 2006

We propose that nonsynaptically mediated conductances, potentially by extracellular ionic flux and/or ephaptic and electrotonic interactions mechanisms, act in concert with neurochemical transmission and gap junctions to promote the diffuse spread of rhythmic motor patterns in the developing nervous system.



Transmiterea sinaptică chimică

Sinapsa chimică



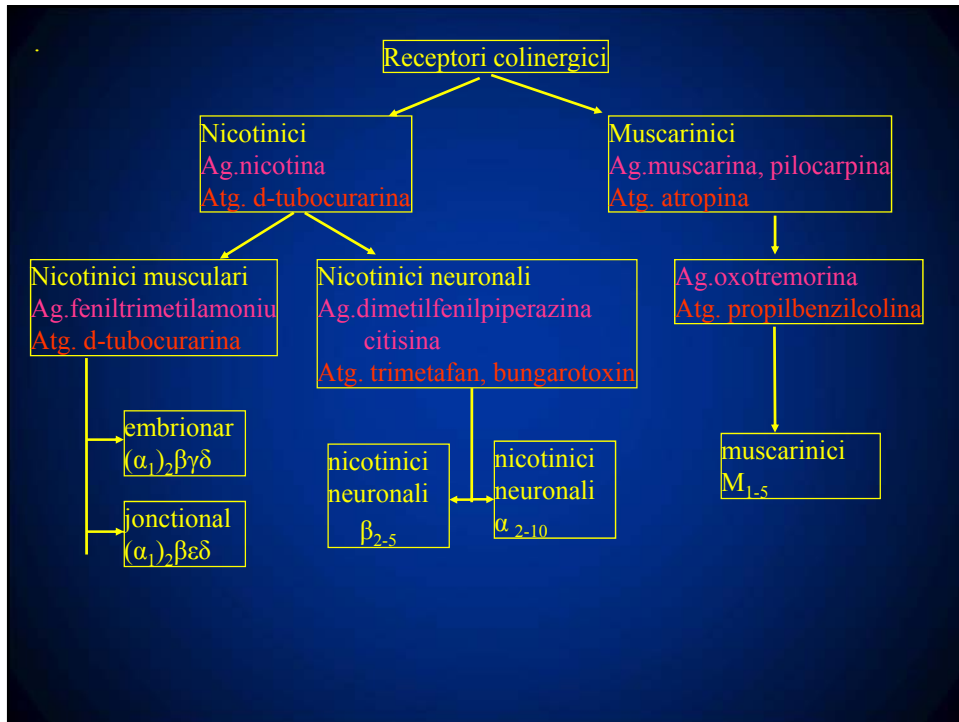
Neurotransmițători cu moleculă mică și enzimele lor de biosinteză

Neurotransmițător	Enzime	Activitate
ACETIL COLINĂ	Colin acetiltransferază	Specifică
AMINE BIOGENE		
Dopamină	Tirozin hidroxilază	Specifică
Epinefrină	Tirozin hidroxilază și dopamin b hidroxilază	
Norepinefrină	Tirozin hidroxilază și dopamin b hidroxilază	Specifică
Serotonină	Triptofan hidroxilază	Specifică
Histamină	Histidin decarboxilază	Specificitate incertă
AMINOACIZI		
GABA	Glutamat decarboxilază	Specificitate probabilă
Glutamat	Enzime din metabolismul general	Cale specifică nedeterminată
Glicină	Enzime din metabolismul general	Cale specifică nedeterminată

Peptide cerebrale neuroactive clasificate după localizarea tisulară

Categoria	Peptide
HORMONI ELIBERATORI HIPOTALAMICI	TRH, GnRH, Somatostatin, CRH, GH-RH
HORMONI NEUROHIPOFIZARI	Vasopresină, Oxitocină
PEPTIDE HIPOFIZARE	ACTH, B-endorfină, A-MSH, Prolactină, LH, GH, TSH
PEPTIDE GASTROINTESTINALE	VIP, CCK, Gastrină, Neurotensină, Met- Enkefalină, Leu-Enkefalină, SP, Insulină, Glucagon, Bombezină, Secretină, SST, TRH, Motilină
PEPTIDE CARDIACE	PAN
ALTELE	Angiotensina II, Bradikinină, Calcitonină, CGRP, NPY, Galanină, Substanța K (Neurokinina A), Peptide de somn

sinapsa colinergică



R. MUSCARINICI

Muscarinici M1

pirenzepin

Muscarinici M2

metoctramină

Muscarinici M3

hexahidrosiladifenidol

Muscarinici M4

himbacină

Muscarinici M5

?

Distribuția receptorilor colinergici

I. Distribuția periferică

- m.scheletic (N)
- s n v (N+M)

II. Distribuția centrală – SNC (N+M)

III. Alte roluri

- | | | |
|---------------------|---|--------------|
| orgs. unicelulare | } | dezvoltare |
| orgs. pluricelulare | | diferențiere |

I. Distribuția receptorilor colinergici

Receptorii nicotinici musculari embrionari

- pe toată suprafața fibrei musculare neinervată sau denervată
- au o rată mare a turnoverului

Receptorii nicotinici musculari joncționali

- la nivelul joncțiunii neuromusculare
- au o rată mică a turnoverului

I. Distribuția receptorilor colinergici

Receptorii nicotinici neuronali

- sp. și psp. din creasta neurală, au proprietăți identice
- gg. postsinp. sp., psp. și MS.

Receptorii muscarinici neuronali

- postgg. psp.- m.n. visceral, miocard, glande secretorii
- postgg. sp.- piloerecție, sudorație

II. Distribuția receptorilor colinergici

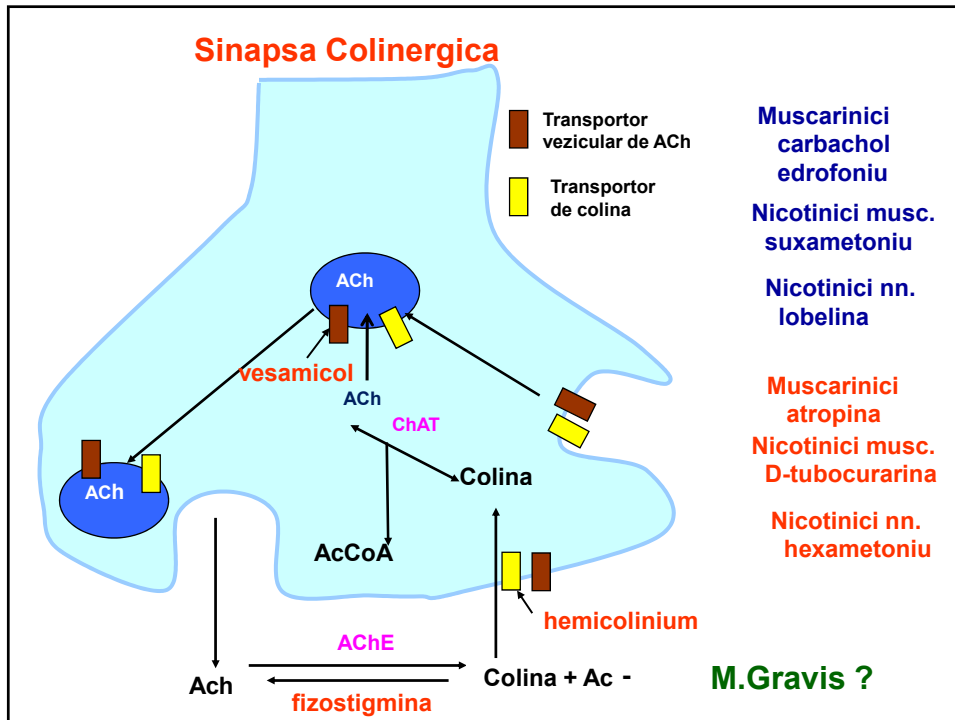
- interneuronilor-corpul striat- controlul motor extrapiramidal și memorie

- neuronilor de proiecție:

din nc. bazali, conectați cu hipocampusul, bulbul olfactiv și cortex. (Meynert- b. Alz.)

- din tr. cerebral, conectați cu talamusul, nc. interpeduncular, coliculi. sup

- cel. Renshaw



Transportor de colina (ChT)

- 13 segmente transmembranare
- grad mare de conservare filogenetică
- in alte țesuturi, ($K_m = 10-100 \mu \text{ mol/L}$)
- in neuron, Na dependent, situsuri de fosforilare, ($K_m = 1-5 \mu \text{ mol/L}$)
- co-localizat în membr. veziculară cu VAChT și în membrana sinaptică

Trasportor de colina (ChT)

- blocarea endocitozei colinei ? →
- ↑nr. și activității ChT din membrana sinaptică
- stimularea sintezei și elib. ACh ? →
- ↑nr. și activității ChT din membrana sinaptică
- captarea Ch = factor de control al biosintezei și eliberării ACh
- tratamentul cu hemicolină ⇌

Transportor vezicular de acetilcolina (VACHT)

- 12 segmente transmembranare
- gena localizată pe Cr.X in apropierea genei de sinteza a ChAT
- este un antiporter H^+ / ACh, ATP dependent
- este inhibat selectiv de vesamicol

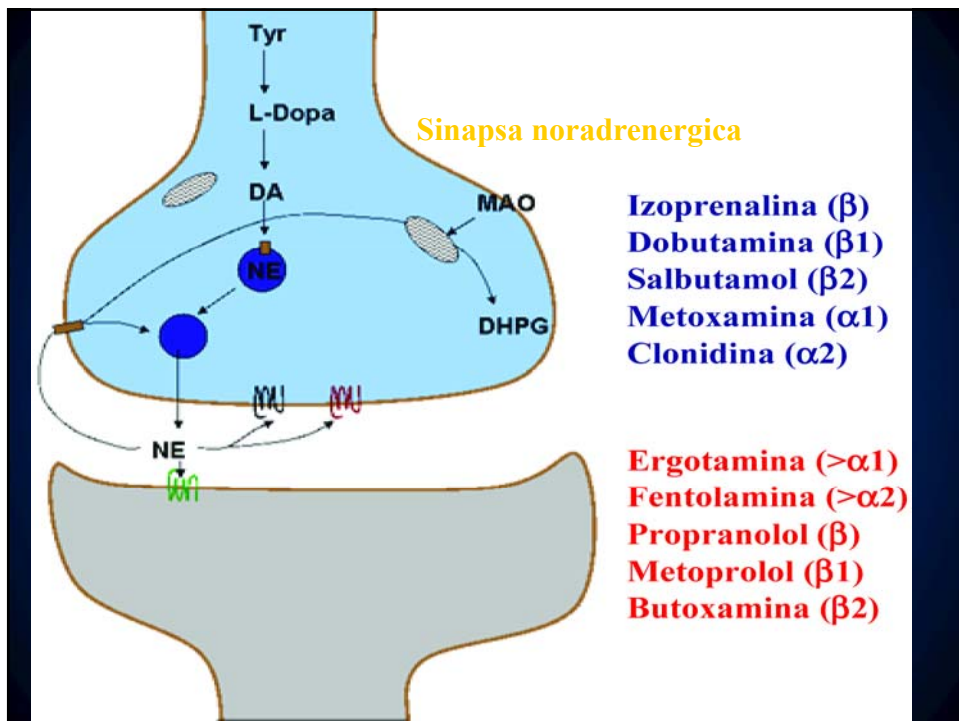
Acetilcolinesteraza (AChE)

- Este un important factor de control al transmiterii sinaptice**
- animale knock out prezinta un tremor continuu, dezvoltare deficitara, disfunctii neurologice**
- Inhibitori AChE: sarinul, compusi organofosforici induc fibrilatii musculare, blocarea activitatii musculare**

Acetilcolinesteraza (AChE)

- succinilcolina blocant muscular competitiv - miorelaxant**
- anticolinesteraze - tratament pentru miastenia gravis, B.Alzheimer**
- inhibitori reversibili: edrofonium, galamina**

sinapsa noradrenergică



Subtipuri de receptori α_1 -adrenergici

	α_1A	α_1B	α_1D
Aminoacizi	430-476	515	560
Cromosom	8	5	20
Cale efectoare	$\uparrow Ca^{2+}$, PKC	$\uparrow Ca^{2+}$, PKC \uparrow	Ca^{2+} , PKC
Distributie	inimă, ficat, cerebellum, cortex cerebral, vase sanguine	splină, rinichi, creier fetal vase sang	aorta, cortex cerebral

Subtipuri de receptori α_2 -adrenergici

	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
Aminoacizi	450	450	461
Cromosom	10	2	4
Cale efectoare	$\downarrow cAMP$	$\downarrow cAMP$	$\downarrow cAMP$
Distribution	pancreas, intestin subțire, locus ceruleus, hipocampus	ficat, talamus	inimă, plămân, aorta, hipocampus, bulb olfactiv,

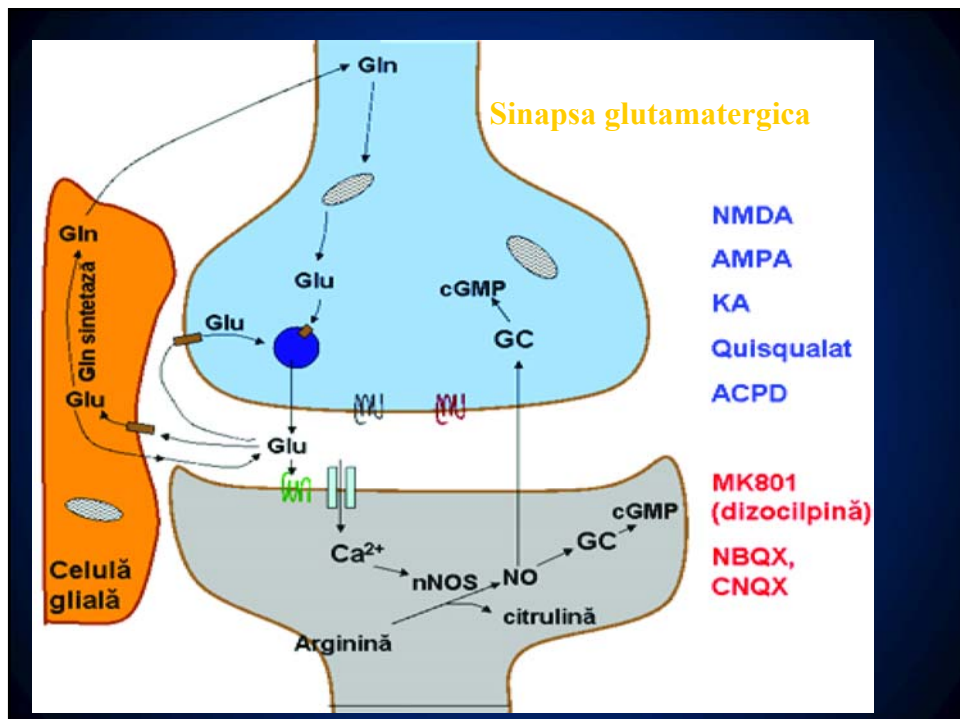
Subtipuri de receptori β -adrenergici

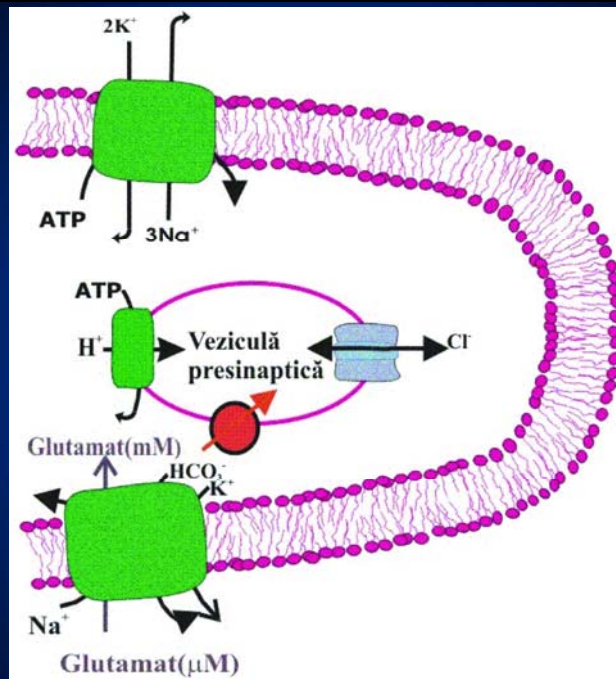
	$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 3$
Aminoacizi	477	413	402/408
Cromosom	10	5	8
Cale efectoare	\uparrow cAMP	\uparrow cAMP	\uparrow cAMP
Distributie	inimă, rinichi, cortex cerebral, hipotalamus	plămân, ficat cerebellum, hipocampus, cortex cerebral, muschi neted, bulb olfactiv	creier, țesut adipos

Caracteristici ale șoarecilor knockout pentru receptori catecolaminergici

Knockout	Fenotip
Receptor adrenergic 1A	Scăderea presiunii arteriale
Receptor adrenergic 1B	Scăderea presiunii arteriale și a răspunsului la stimulenții SNC
Receptor adrenergic 1D	Scăderea presiunii arteriale
Receptor adrenergic 2A	Creșterea activității simpatice, tahicardie
Receptor adrenergic 2B	Scăderea răspunsului vasoconstrictor la agoniștii $\alpha 2$
Receptor adrenergic 2C	Fără un fenotip evident
Receptor adrenergic $\beta 1$	Majoritatea mor prenatal
Receptor adrenergic $\beta 2$	Modificări de tonus vascular și de metabolism energetic în stres
Receptor adrenergic $\beta 3$	Modificarea concentrațiilor de leptină și insulină după tratamentul cu agoniști

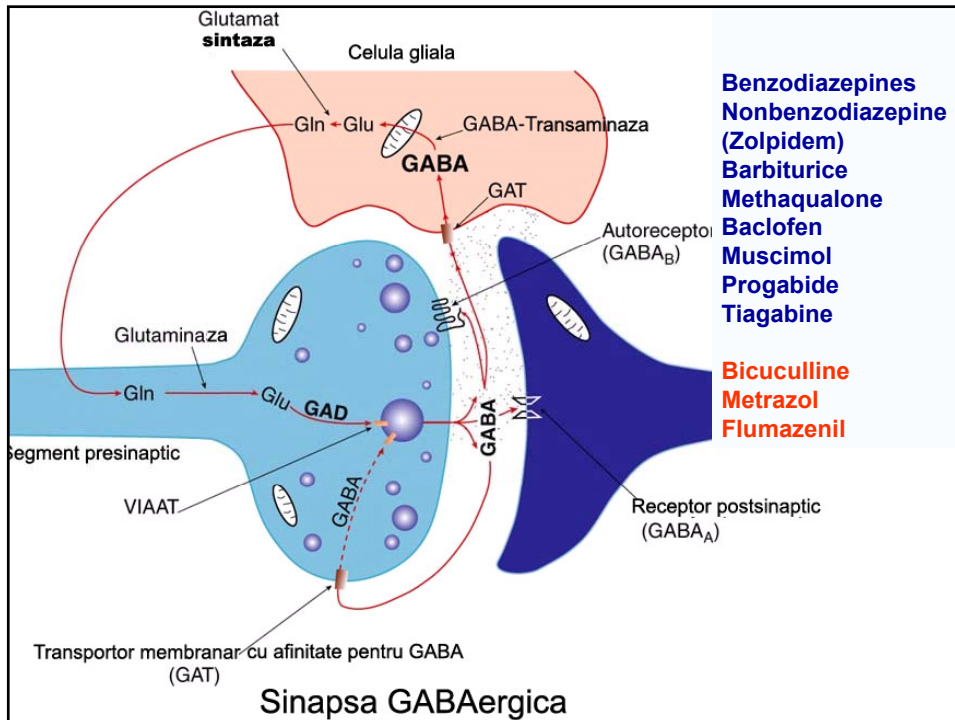
sinapsa glutamatergică





Transportori sinaptici

sinapsa GABAergică



Conducerea, transmiterea și procesarea semnalului în sistemul nervos

II. Transmiterea nonsinaptică

Transmiterea hormonală

Transmiterea auto- paracrină ↓

Transmiterea efaptică

STEROIDOGENIC ACUTE REGULATORY PROTEIN IN THE BRAIN E. Lavaque, A. Sierra, I. Azcoitia and L M. Garcia-Segura
Neuroscience 138 (2006) 741-747

Steroidogenic acute regulatory protein is regulated in the nervous system by different physiological and pathological conditions and may play an important role during brain development, aging and after injury

Nonsynaptic Chemical Transmission Through Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Balazs Lendvai and E. Sylvester Vizi. Physiol Rev 88: 333-349, 2008;*

Assuming that nAChRs in human subjects are ready to receive long-lasting messages from the extracellular space because of their predominantly nonsynaptic distribution, they offer an ideal target for drug therapy at low, nontoxic drug levels.

Gonadotropin-releasing hormone receptor system: modulatory role in aging and neurodegeneration
Liyun Wanget al. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010

GnRH ligands and receptors are found throughout the brain where they may act to control multiple higherfunctions such as learning and memory function and feeding behavior.

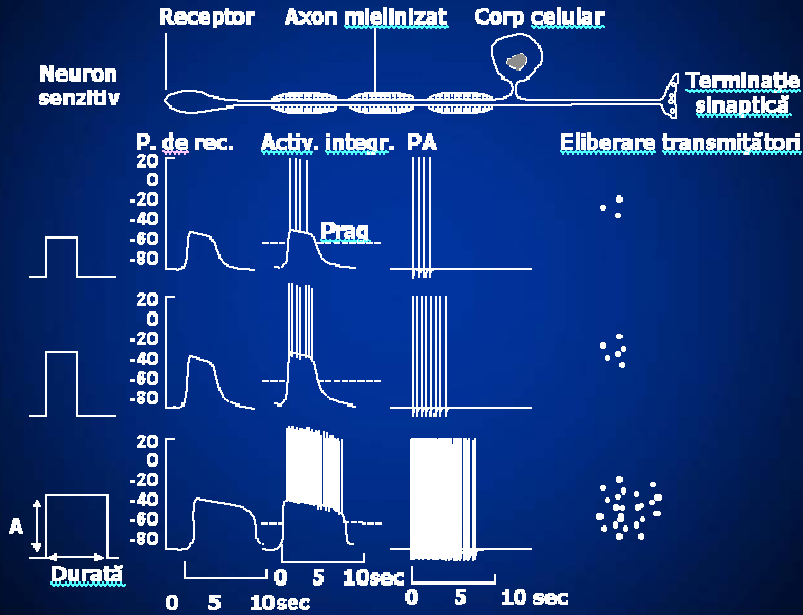
The actions of GnRH in mammals are mediated by the activation of a unique rhodopsin-like G protein-coupled receptor that does not possess a cytoplasmic carboxyl terminal sequence.

Central nitrenergic system regulation of neuroendocrine secretion, fluid intake and blood pressure induced by angiotensin-II. Wilson A Saad et al *Behavioral and Brain Functions* 2010

Nitric oxide (NO) is a lipophilic gas whose synthesis is catalyzed by the enzyme nitric oxide synthase (NOS) from the amino acid L-arginine [1,2]. In the central nervous system, studies have shown that NO plays an important role in neuroendocrine responses, hydromineral balance, and cardiovascular regulation. It may also modulate vasopressin (VP) and oxytocin (OT) release, water and sodium intake/excretion, and arterial blood pressure homeostasis by osmotic and volumic changes.

**Modularea transiterii
semnalului**

Componenta trigger si de conducere



Canale de Na^+ voltaj- dependente Modularea activității

