

# Neurotrasmettitori e recettori sinaptici

# Neurotrasmettitori

I neurotrasmettitori appartengono a due grandi categorie:

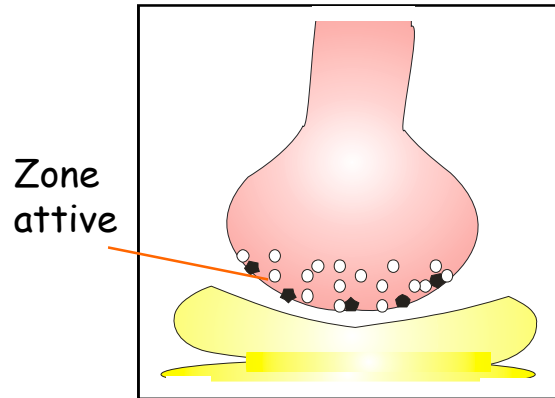
**Neurotrasmettitori classici: molecole a basso peso molecolare:**

- Acetilcolina
- Monoamine (dopamina, noradrenalina, istamina, serotonina)
- Aminoacidi (GABA, glicina, glutammato)
- ATP

**Neuropeptidi (almeno 50 identificati, tra cui):**

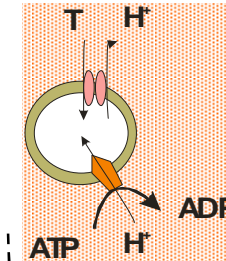
oppioidi, sostanza P, ormoni neuroipofisari, tachichinine, secretine, insuline, somatostatine, gastrine

# Sintesi dei neurotrasmettitori a molecola piccola

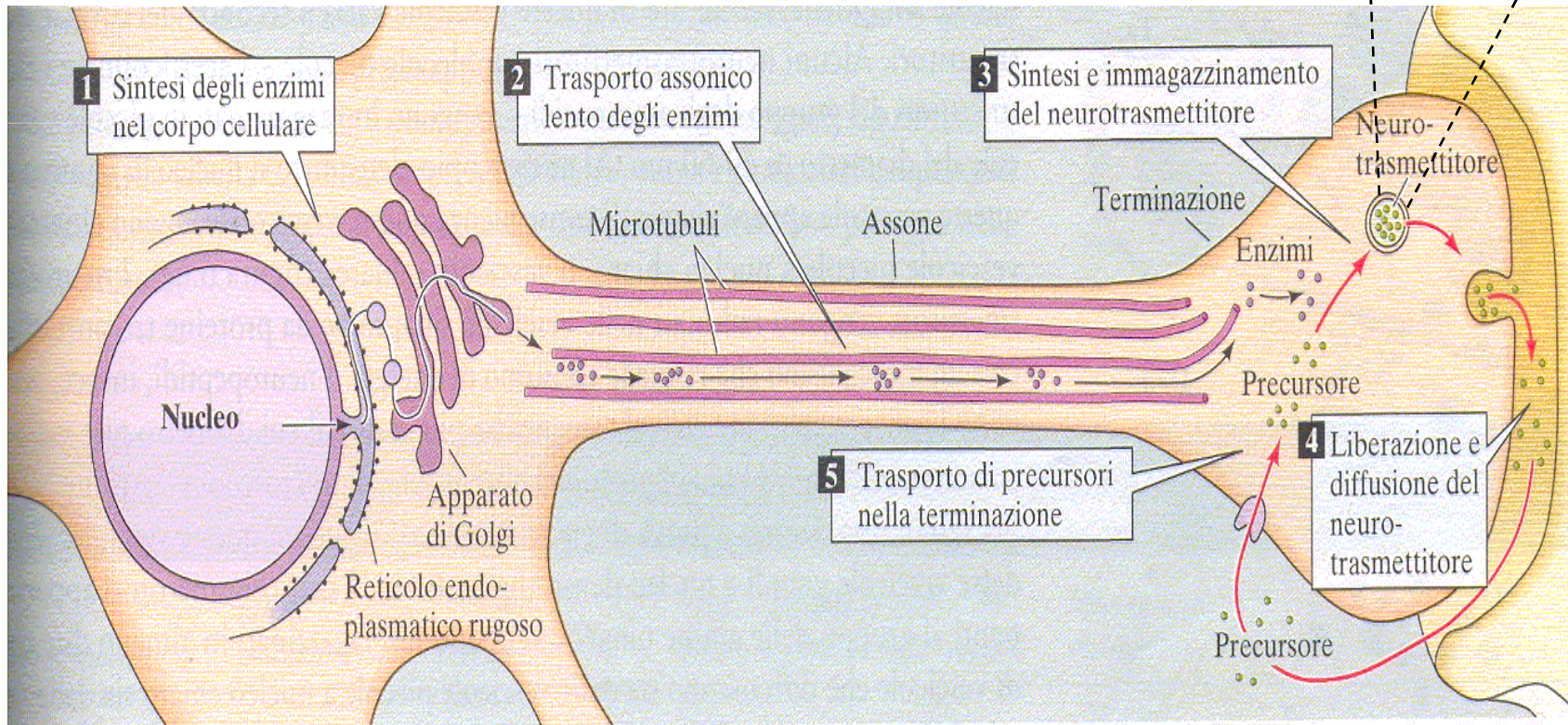


I trasmettitori a molecola piccola vengono sintetizzati nella terminazione sinaptica e immagazzinati in vescicole piccole (40-60 nm)

vescicola sinaptica



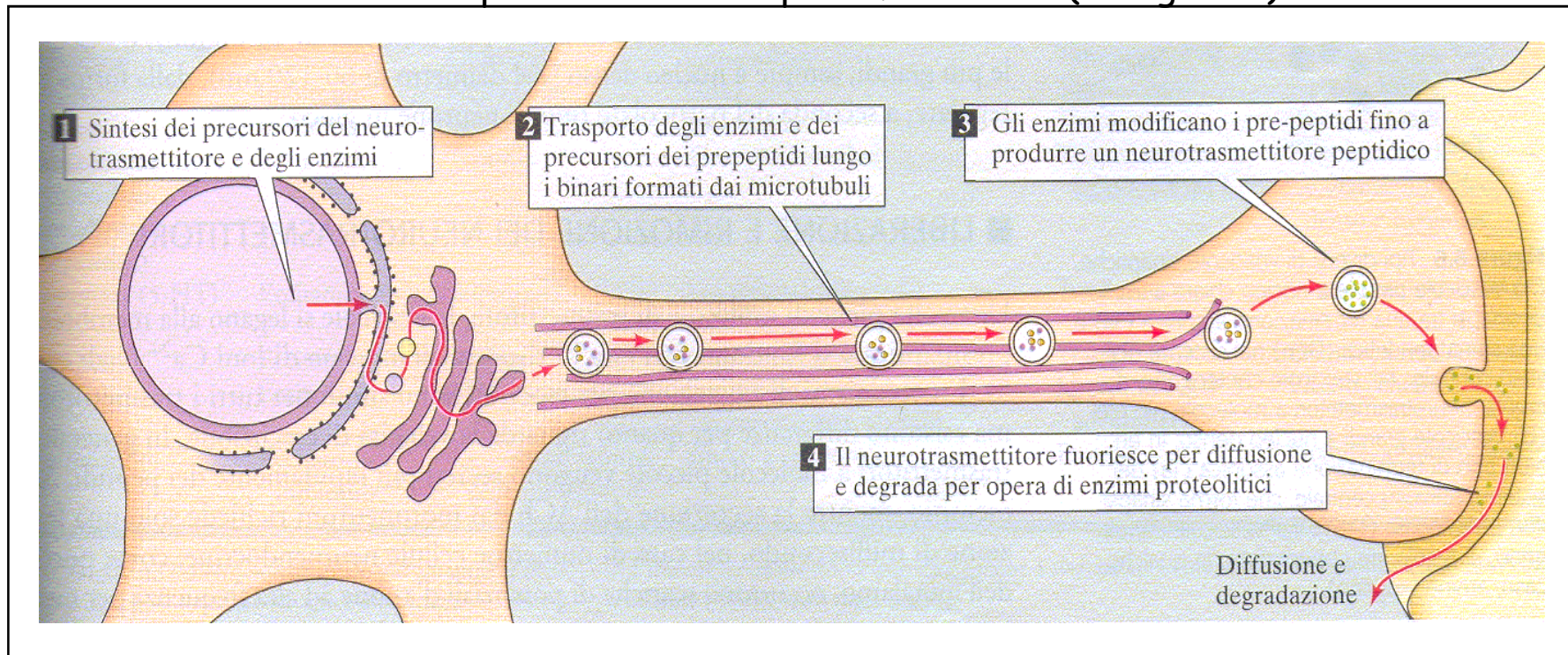
Trasporto assonico lento: 0.5 – 5 (mm/giorno)



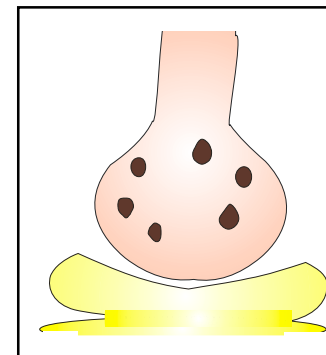
## Sintesi neurotrasmettitori peptidici

I precursori sono trasportati in vescicole lungo i microtuboli e trasformati nel neurotrasmettitore definitivo, da enzimi specifici.

Trasporto assonico rapido: fino a 400 (mm/giorno)

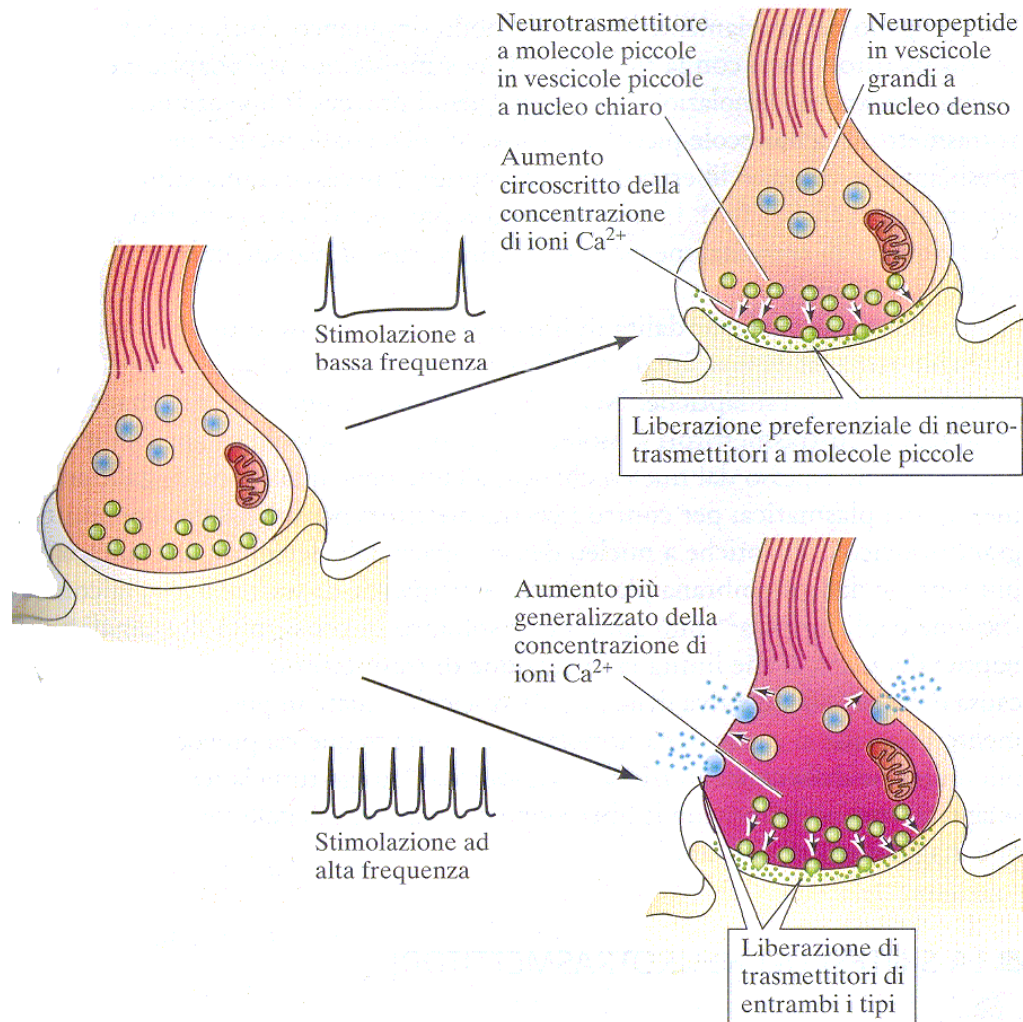


I neuropeptidi sono immagazzinati in vescicole più grandi (90 - 250 nm), le cui membrane, dopo endocitosi, sono di nuovo indirizzate verso il soma e riciclate (trasporto retrogrado).



# Le terminazioni nervose possono contenere entrambi i tipi di vescicole

Quando sono presenti trasmettitori diversi, le molecole in oggetto sono definite co-trasmettitori



I peptidi vengono rilasciati e rimossi più lentamente producendo perciò effetti prolungati associati a funzioni modulatorie.

# Allontanamento del neurotrasmettitore

Il neurotrasmettitore rilasciato viene rimosso dalla fessura sinaptica attraverso tre meccanismi:

1) Diffusione fuori dalla fessura sinaptica.

**Tutti i mediatori**

2) Degradazione enzimatica.

**Peptidi**

3) Ricaptazione nel terminale presinaptico.

**Neurotrasmettitori a molecola piccola**

# Tipi di recettori

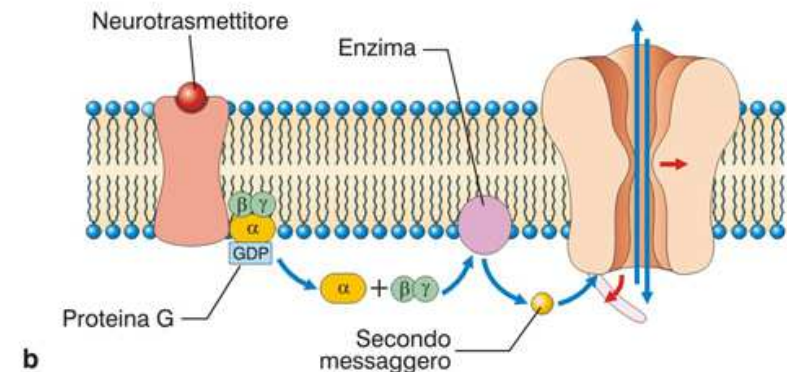
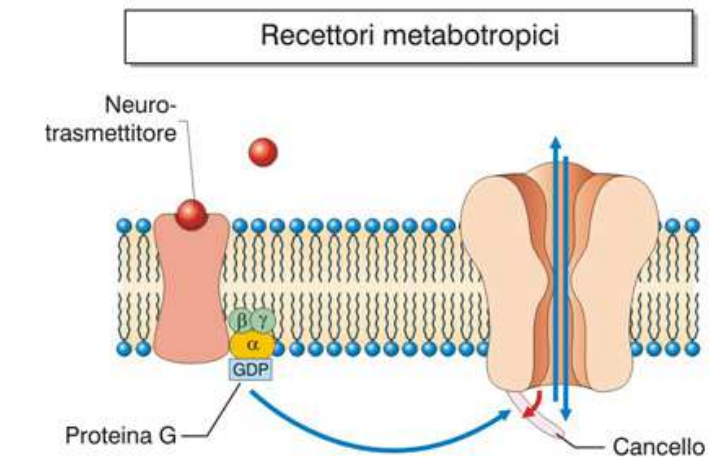
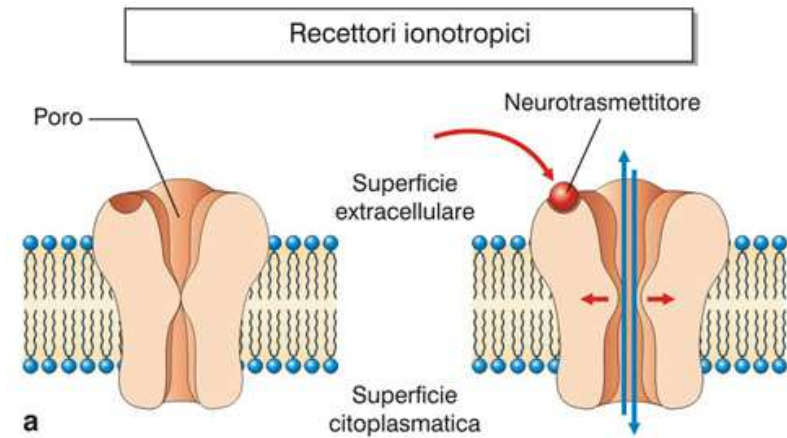
➤ **Ionotropici**- canali ionici non selettivi. Mediano risposte rapide e di breve durata.

➤ **Metabotropici**- associati ad attivazione di un secondo messaggero che modula l'attività di un canale ionico. Mediano risposte lente.

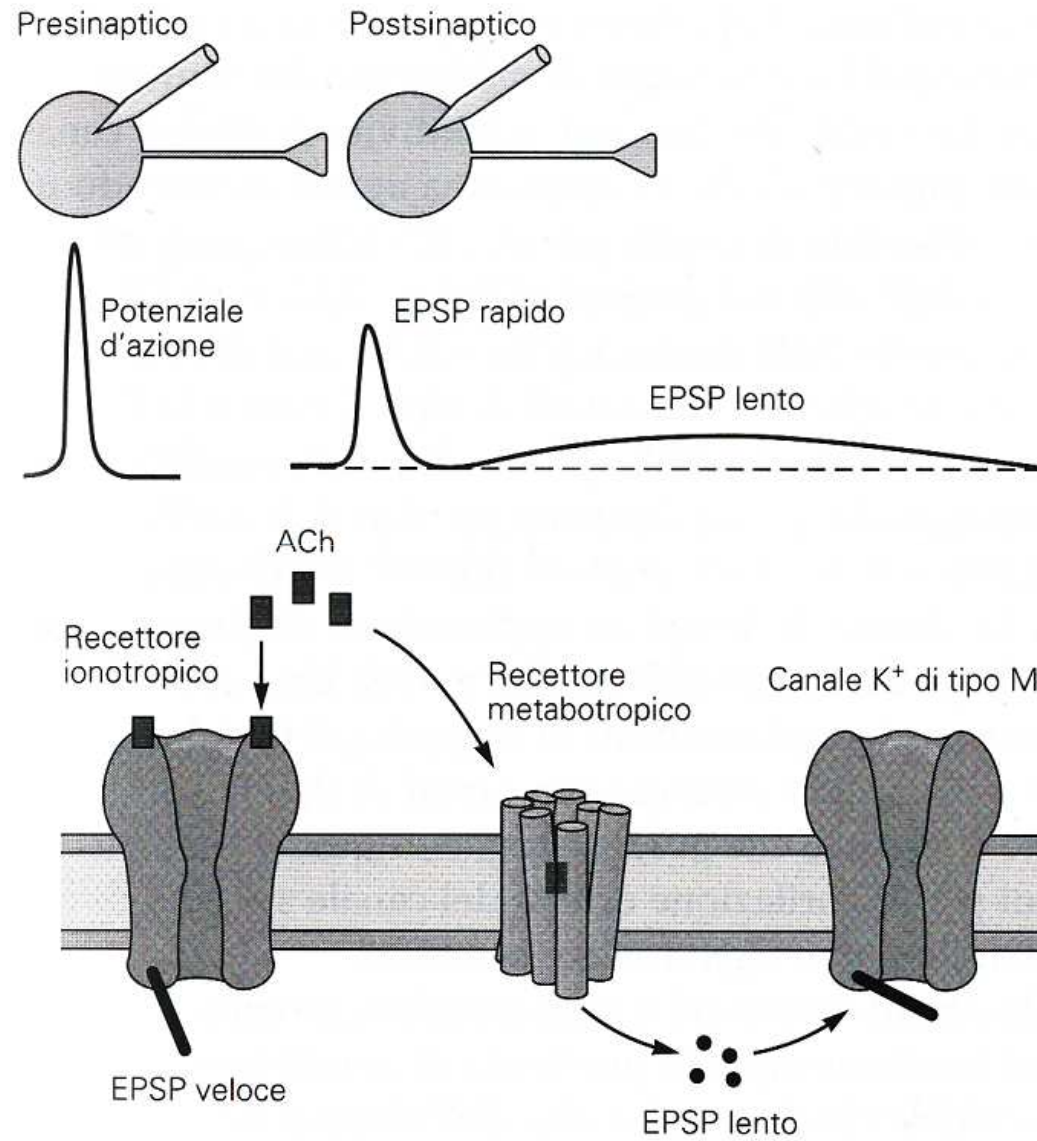
• **recettori accoppiati a proteina G** (di diversi neurotrasmettitori e neuropeptidi)

• **recettori della tirosin-chinasi** (di ormoni, neuropeptidi, fattori di crescita)

I recettori per un neurotrasmettitore possono essere localizzati anche a livello pre-sinaptico dove funzionano da **autorecettori** e controllano il rilascio del neurotrasmettitore.



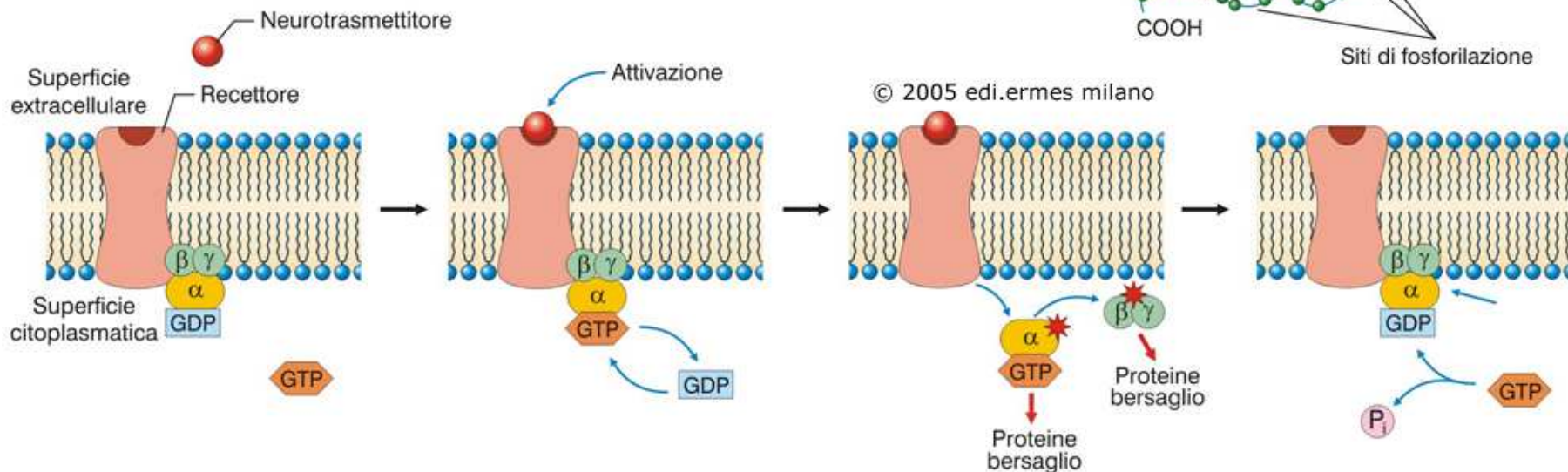
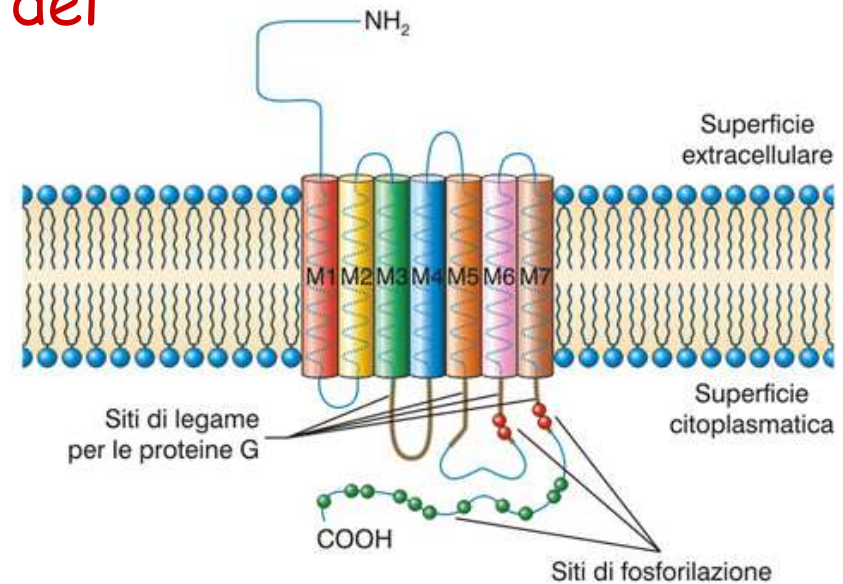
# Meccanismi di doppio controllo





# Struttura-meccanismo d'azione del recettore metabotropico

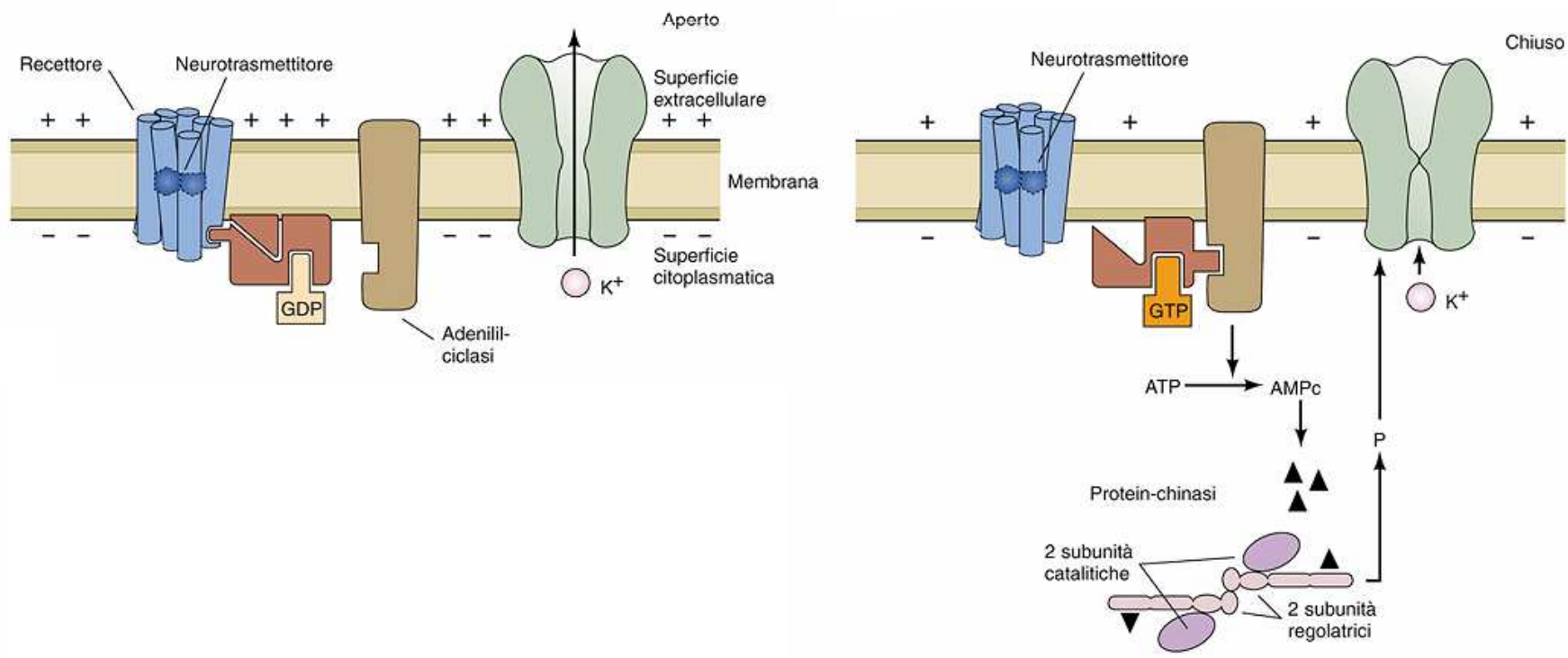
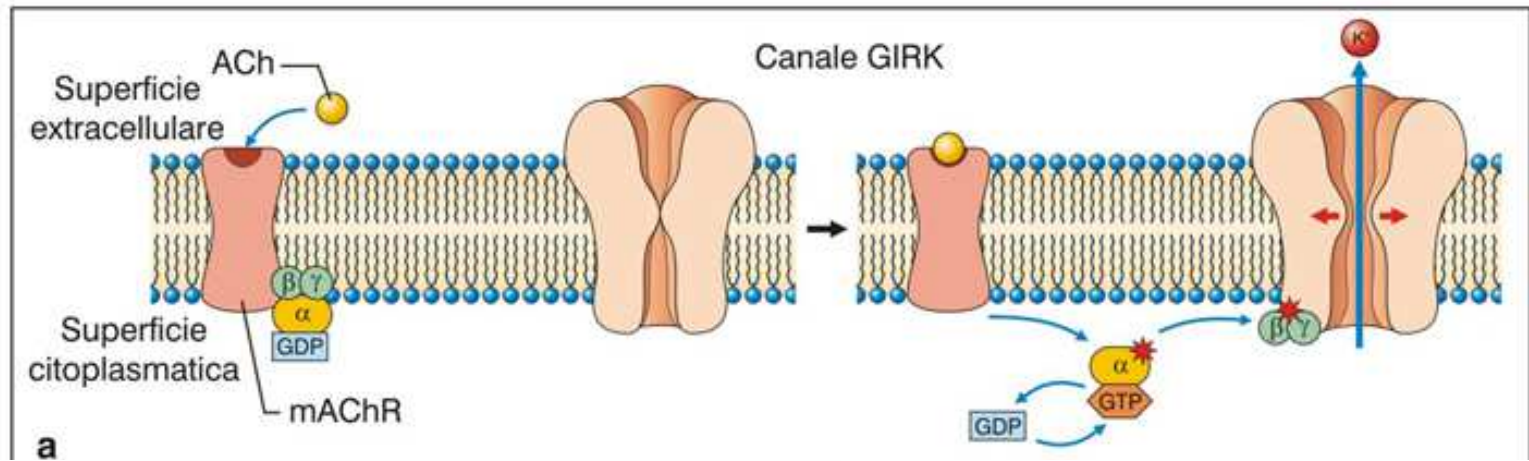
Sette segmenti transmembrana (M1-M7). Il secondo e terzo anello citoplasmatico tra M3-M4 e M5-M6 contengono i siti di legame per le proteine G.



© 2005 edi.ermes milano

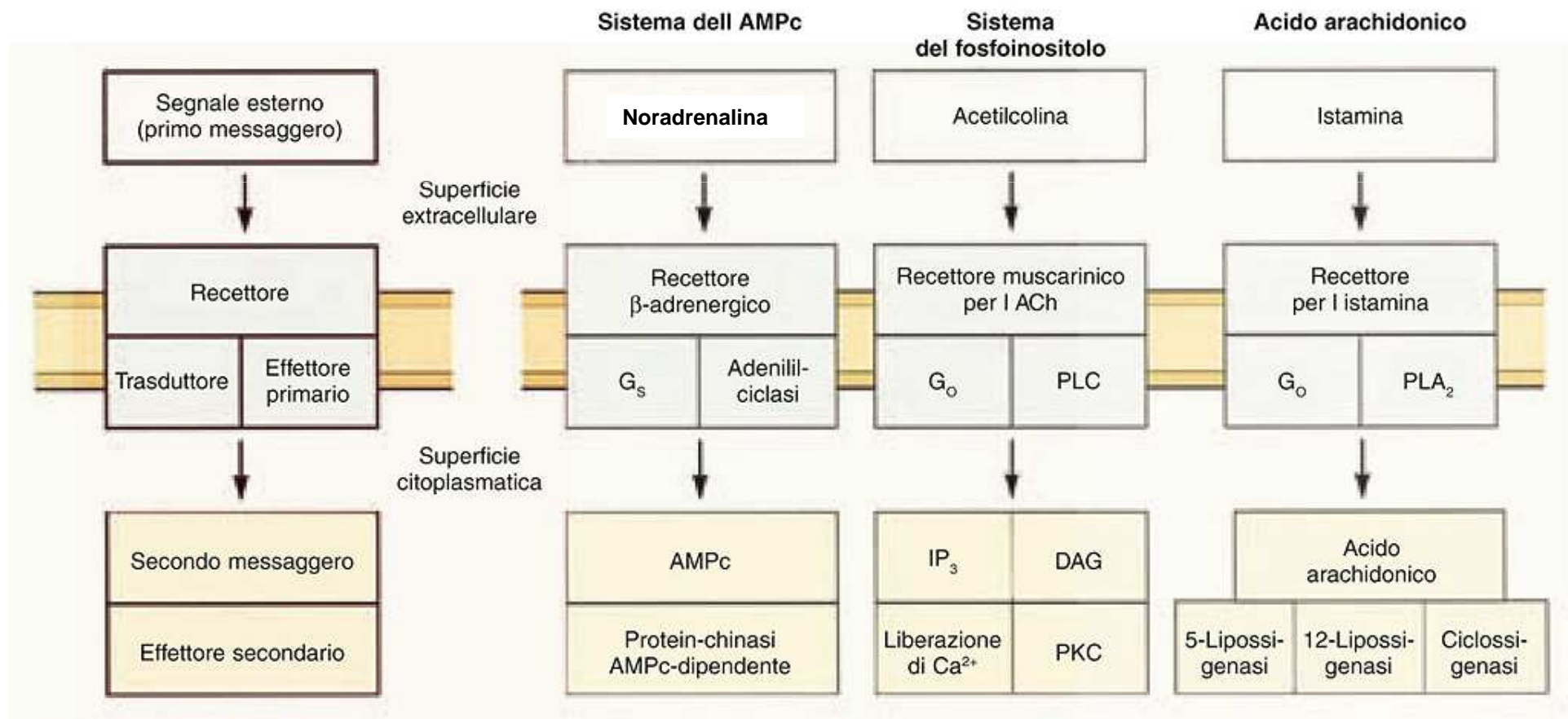
- NT + R → attivazione proteine G, (trimeri: subunità  $\alpha$ +GDP,  $\beta$  e  $\gamma$ ) → scambio GDP-GTP → Complessi GTP- $\alpha$  e  $\beta$ - $\gamma$  si dissociano e agiscono su proteine bersaglio (enzimi che producono un secondo messaggero).
- GTP idrolizzato a GDP + fosfato ( $P_i$ ), le tre subunità si ricombinano con il recettore

Le proteine G e i secondi messaggeri possono determinare apertura o chiusura di canali ionici, o regolare lo stato di apertura di canali ionici voltaggio-dipendenti per  $K^+$ ,  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$ .

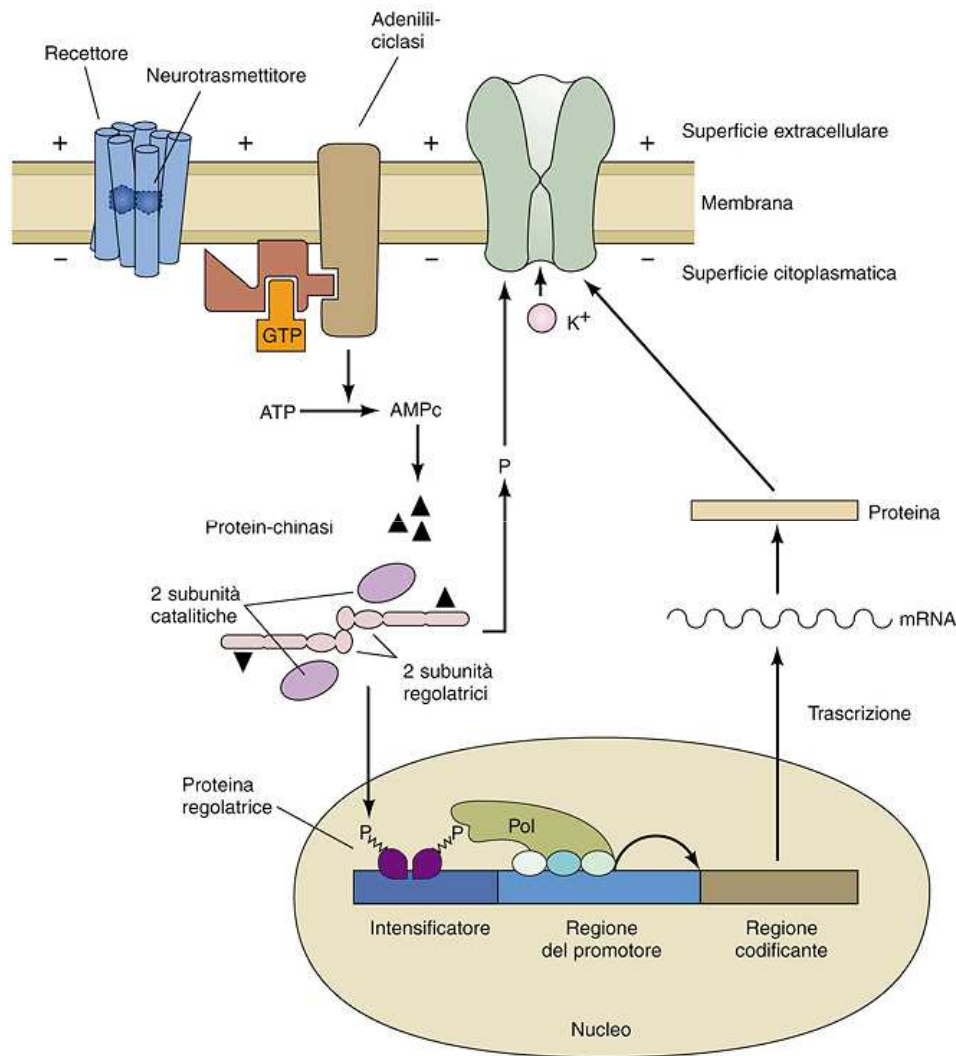


# Meccanismo del secondo messaggero

Le proteine G possono agire sui canali ionici attraverso diversi enzimi (adenilato ciclasi, fosfolipasi C, fosfolipasi A2) con formazione di secondi messaggeri → attivazione di protein-chinasi → fosforilazione di proteine bersaglio.



# Azione a lungo termine



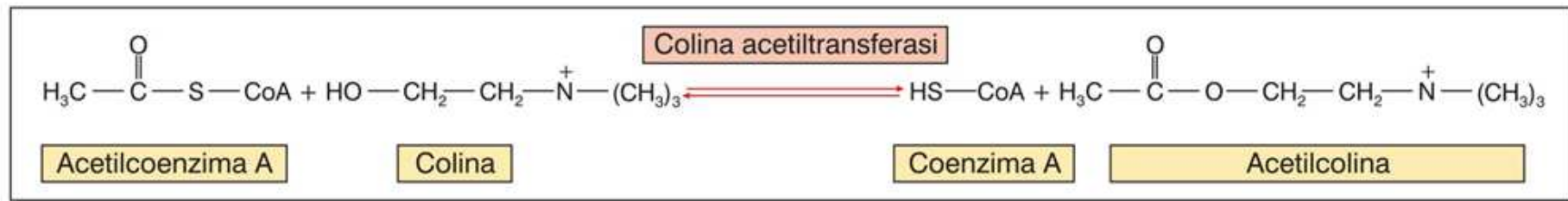
PK attivate dai secondi messaggeri possono:

- produrre modificazioni di proteine già esistenti
- indurre sintesi di nuove proteine, modificando l'espressione genica.

Questo tipo di attività può innescare modificazioni di lunga durata, importanti nei processi di sviluppo neuronale e della memoria a lungo termine.

# I principali neurotrasmettitori e recettori sinaptici

# Acetilcolina (ACh)



© 2005 edi.ermes milano

Neurotrasmettitore di:

- Motoneuroni
- Neuroni pregangliari del SNA
- Neuroni postgangliari del parasimpatico
- Neuroni di varie zone del SNC, dove svolge un ruolo essenziale nei processi cognitivi (degenerazione neuroni colinergici → Alzheimer).

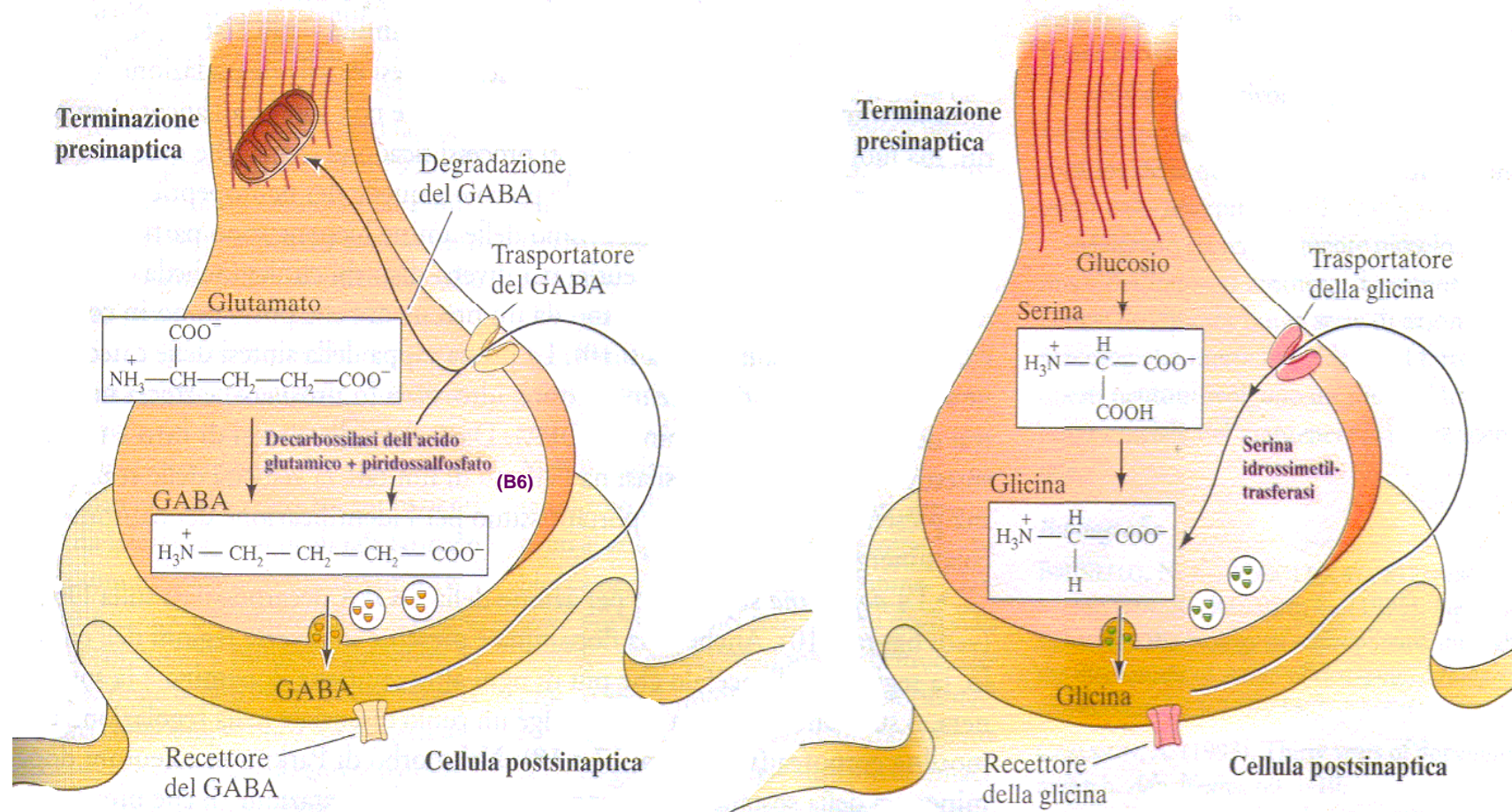
**Recettori:**

- **Ionotropici** (Nicotinici): periferici ( $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ), centrali (elevata permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$ ) → depolarizzazione
- **Metabotropici** (Muscarinici  $\text{M}_1$ - $\text{M}_5$ ):  $\text{M}_1$ ,  $\text{M}_3$  e  $\text{M}_5$  → attivazione fosfolipasi C,  $\text{M}_2$  e  $\text{M}_4$  → inibizione adenilatociclastasi

# GABA e GLICINA

**GABA:** principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC.

**Glicina:** neurotrasmettitore inibitorio del midollo spinale e midollo allungato. E' coinvolta nei riflessi spinali e nella coordinazione motoria.

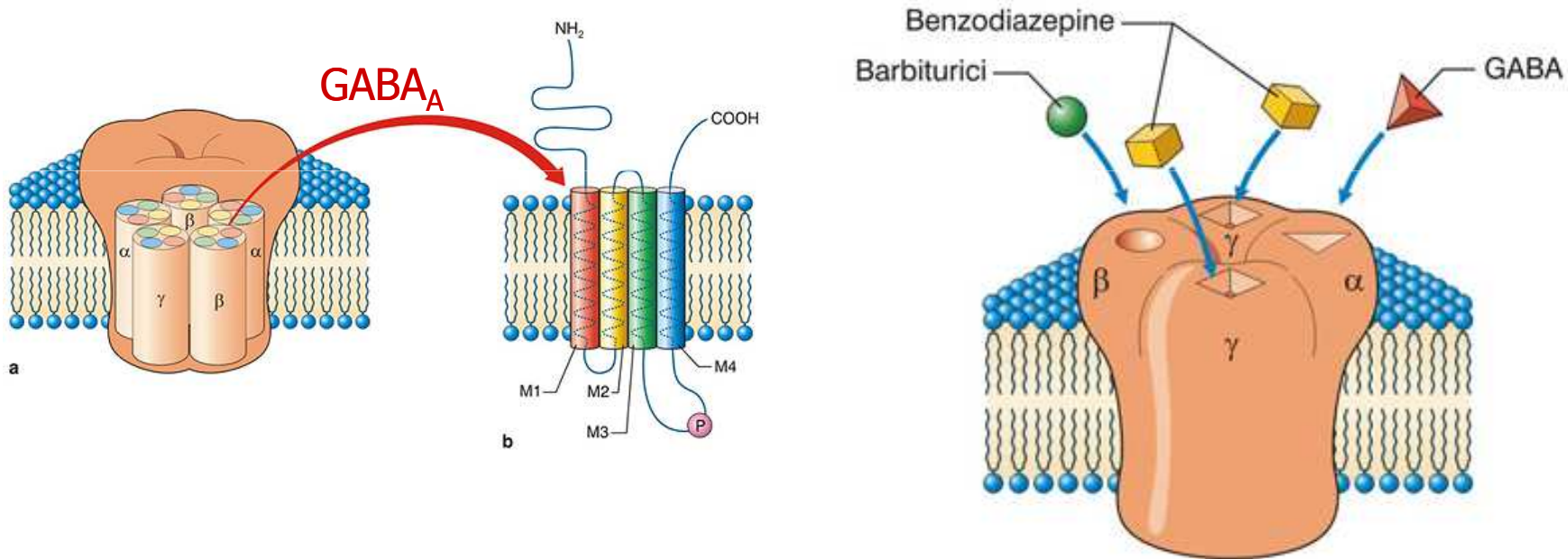


# Acido $\gamma$ -ammino-butirrico (GABA)

GABA  $\rightarrow$  iperpolarizzazione della membrana postsinaptica.

**Recettori:**

- $\rightarrow$  GABA<sub>A</sub> ionotropico, canale al Cl<sup>-</sup>
- $\rightarrow$  GABA<sub>B</sub> metabotropico  $\rightarrow$  inibizione adenilatociclasasi  $\rightarrow$  attivazione canale K<sup>+</sup>
- $\rightarrow$  GABA<sub>C</sub> ionotropico, canale al Cl<sup>-</sup>, espresso nella retina (c. bipolari)



Sono bersaglio di sostanze neuroattive esogene (benzodiazepine, barbiturici ed alcool) ed endogene (neurosteroidi), che legandosi a siti specifici aumentano la sensibilità del recettore al GABA.



# Glicina

Glicina → iperpolarizzazione della membrana postsinaptica.

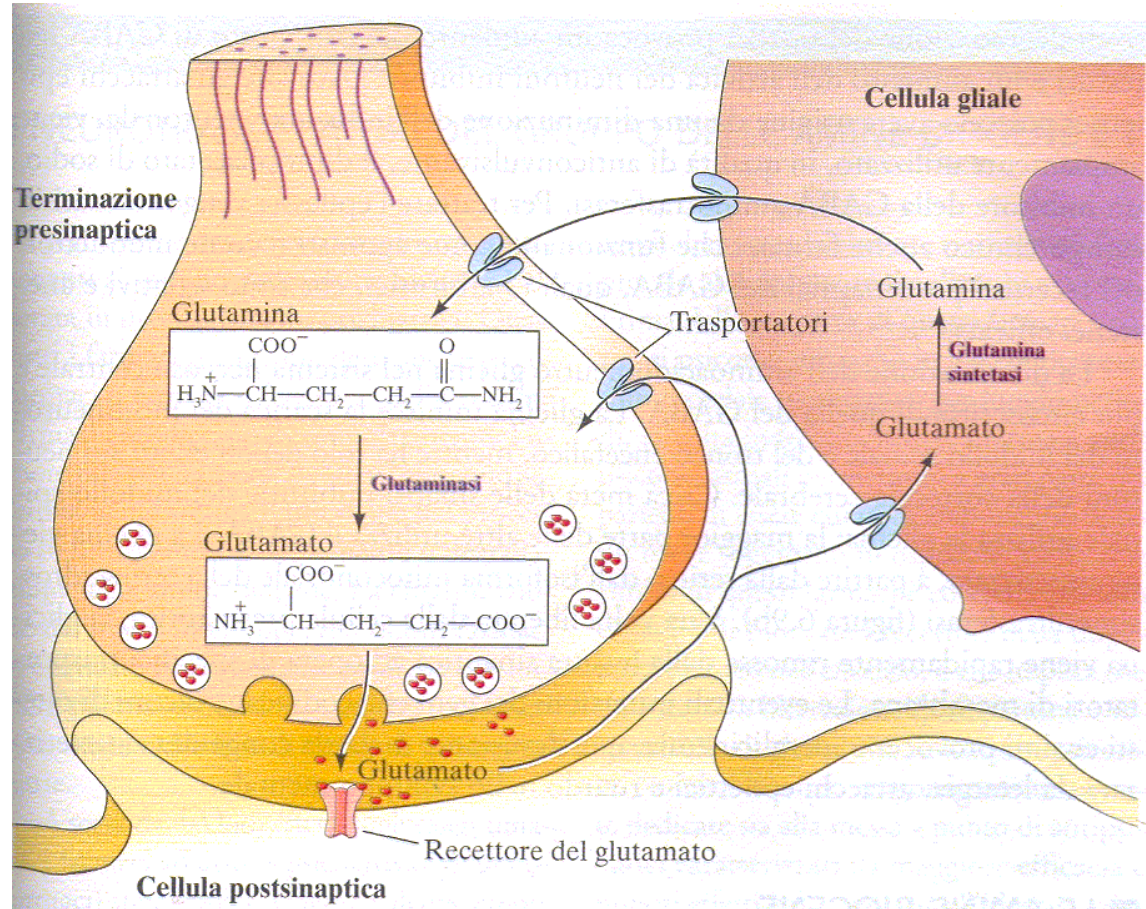
**Recettori:**

➤  $\alpha 1$  ionotropico, canale al  $Cl^-$

I recettori per GABA e glicina possono avere effetti eccitatori durante lo sviluppo postnatale, a causa della maggiore concentrazione interna di  $Cl^-$  durante lo sviluppo rispetto all'adulto.

# Glutammato

Prodotto a partire dal glucosio (transaminazione dell' $\alpha$ -chetoglutarato) o per idrolisi della glutamina, è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC



Dopo la liberazione, è ricaptato da trasportatori specifici presenti nella glia e nei neuroni. L'eccesso di glutammato (esempio in ischemia) determina effetti eccitotossici che possono portare a morte cellulare.

## Recettori per il glutammato:

**Ionotropici:** in base alla diversa affinità per il glutammato sono divisi in:

➤ **NMDA:** alta affinità, elevata permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$ . Chiusi al potenziale di riposo dallo ione  $\text{Mg}^{2+}$  si attivano per rimozione voltaggio-dipendente del blocco del  $\text{Mg}^{2+}$ . Mediano risposte sinaptiche lente.

➤ **non-NMDA:** permeabili a  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , bassa permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$  comprendono:

✓ **AMPA:** mediano trasmissioni sinaptiche rapide

✓ **Kainato:** mediano trasmissioni sinaptiche lente

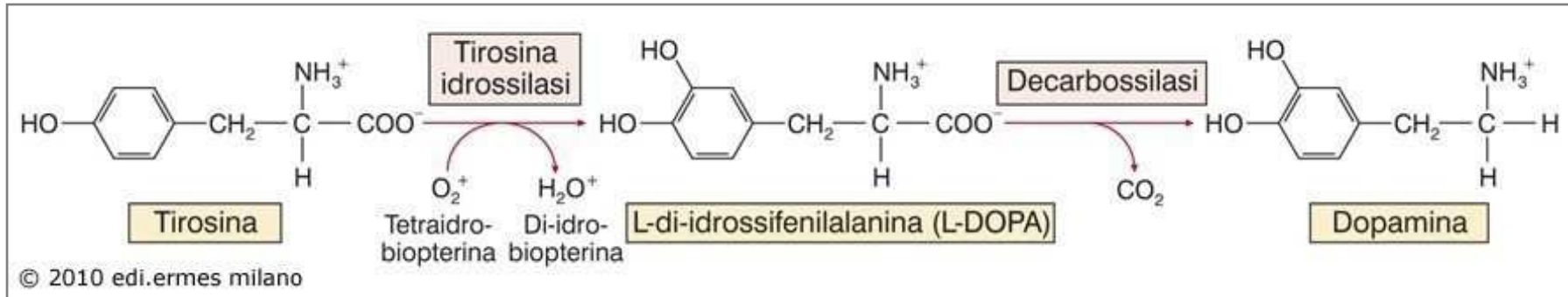
**Metabotropici:** otto tipi suddivisi in tre gruppi:

I (mGluR1, R5) → attivazione fosfolipasi C

II (mGluR2, R3) e III (mGluR4, R6, R7, R8) → inibizione adenilatociclastasi.

Le amine biogene

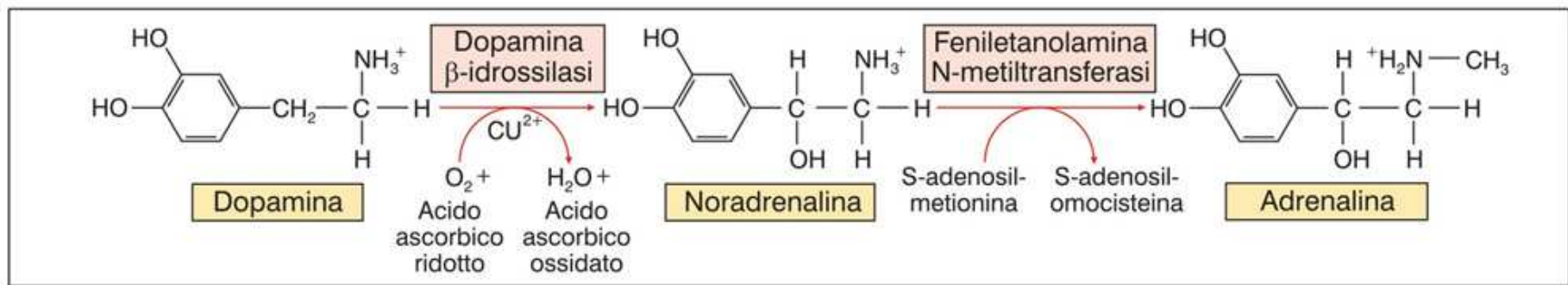
# Catecolamine



**Dopamina-** Substantia nigra (mesencefalo) e nucleo arcuato (ipotalamo). La via nigrostriale è alterata nel morbo di Parkinson ed in altri disturbi motori.

**Recettori metabotropici** suddivisi in due classi:

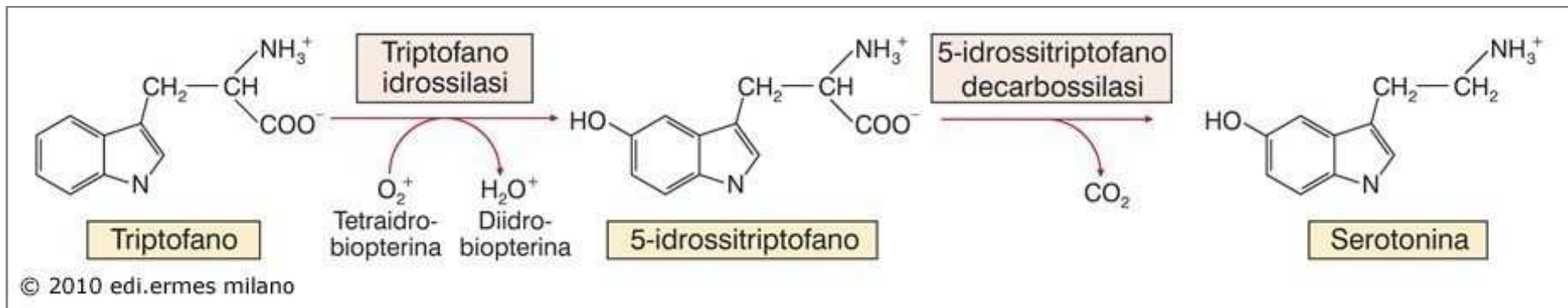
D<sub>1</sub> (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>) attivazione e D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) inibizione adenilatociclastasi



**Noradrenalina-** SNC: n. locus coeruleus a proiezione diffusa (corteccia, cervelletto, midollo spinale). SNA: n. postgangliari simpatico.

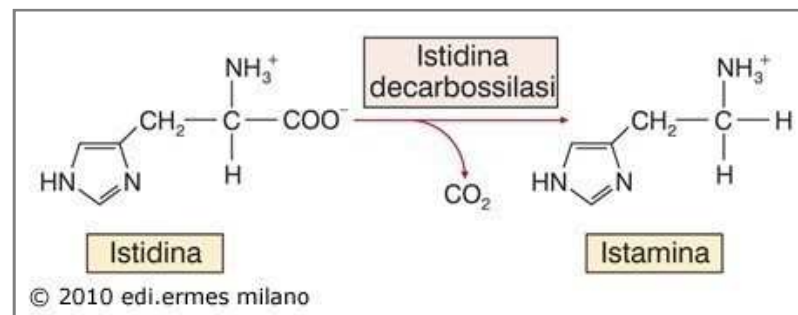
**Recettori metabotropici** suddivisi in due classi:

$\alpha$  ( $\alpha_1 \rightarrow$  attivazione fosfolipasi C,  $\alpha_2 \rightarrow$  inibizione adenilatociclastasi) e  $\beta$  ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3 \rightarrow$  attivazione adenilatociclastasi).



**Serotonina (5-HT)**- Nuclei del rafe (tronco encefalo) a proiezione su diversi nuclei cerebrali e midollari, coinvolti in funzioni cognitive complesse e nel ritmo sonno-veglia. Implicata nella patogenesi delle forme depressive.

**Recettori:** 7 sottotipi: ionotropico (5-HT<sub>3</sub>) e metabotropici (5-HT<sub>1</sub> - T<sub>7</sub>)

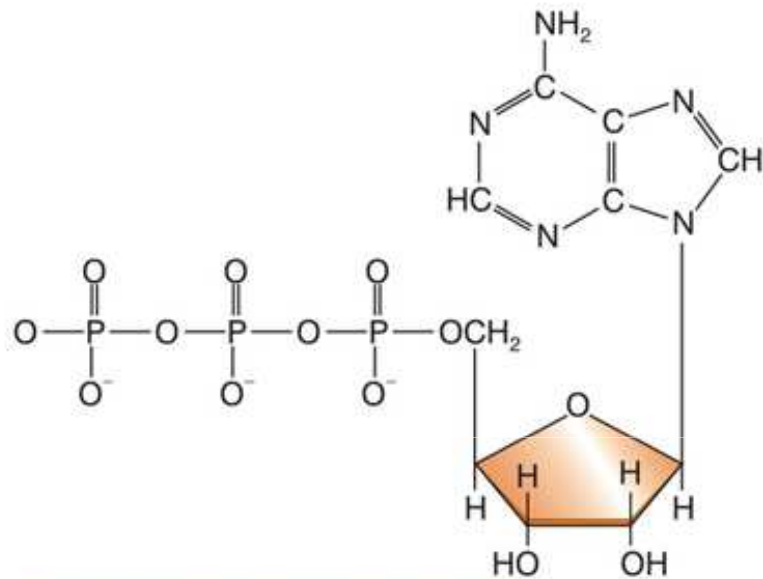


**Istamina:** Nucleo tuberomammillare (ipotalamo posteriore) a proiezione su quasi tutte le strutture del SNC. Implicata nella regolazione dello stato di vigilanza e nel controllo neuroendocrino.

**Recettori metabotropici** suddivisi in tre classi:

H1 e H2 (postsinaptici eccitatori), H3 (presinaptico)

# ATP ed adenosina (purine)



Adenosina 5'-trifosfato (ATP)

Sono utilizzate nel SNC e in alcune parti del SNA (simpatico). Importanti per la trasmissione del dolore.

## Recettori per ATP:

- ionotropici (P2X<sub>1-7</sub>, permeabili al Ca<sup>2+</sup>).
- metabotropici (P2Y<sub>1-6</sub>)

## Recettori per adenosina:

- metabotropici (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>)

Possono essere localizzati a livello pre-sinaptico (controllano liberazione di altri neurotrasmettitori).

# Messaggeri retrogradi

Sono facilmente diffusibili attraverso le membrane (messaggeri transcellulari).

Sintetizzati a livello post-sinaptico, diffondono al terminale pre-sinaptico dove modificano il rilascio di neurotrasmettitore.

- Gassosi: NO e CO (coinvolti nei fenomeni di potenziamento sinaptico)
- Acido arachidonico e/o i suoi metaboliti

