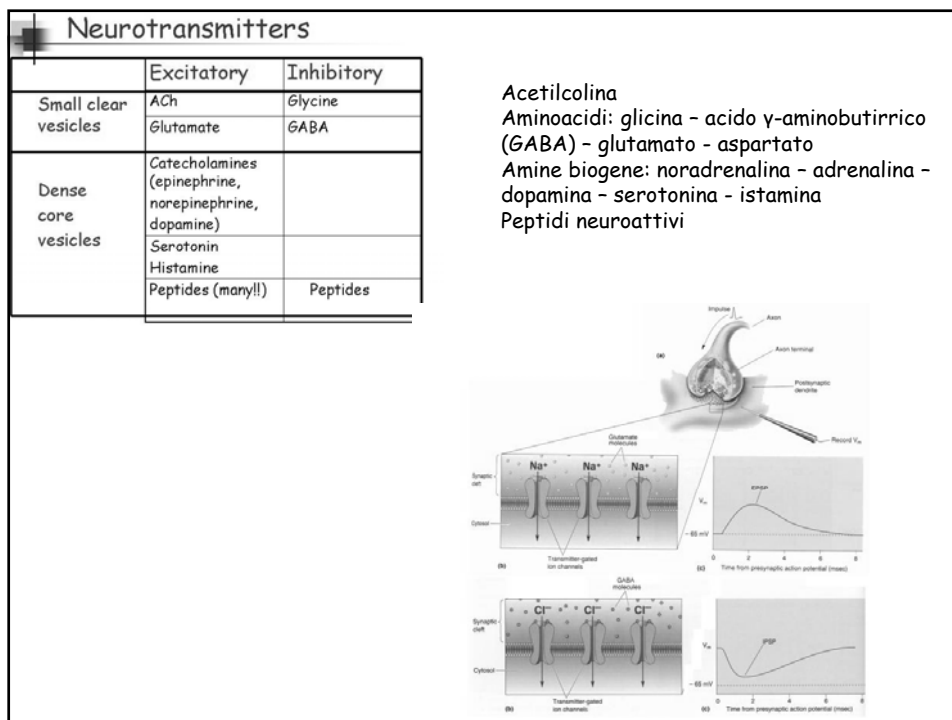


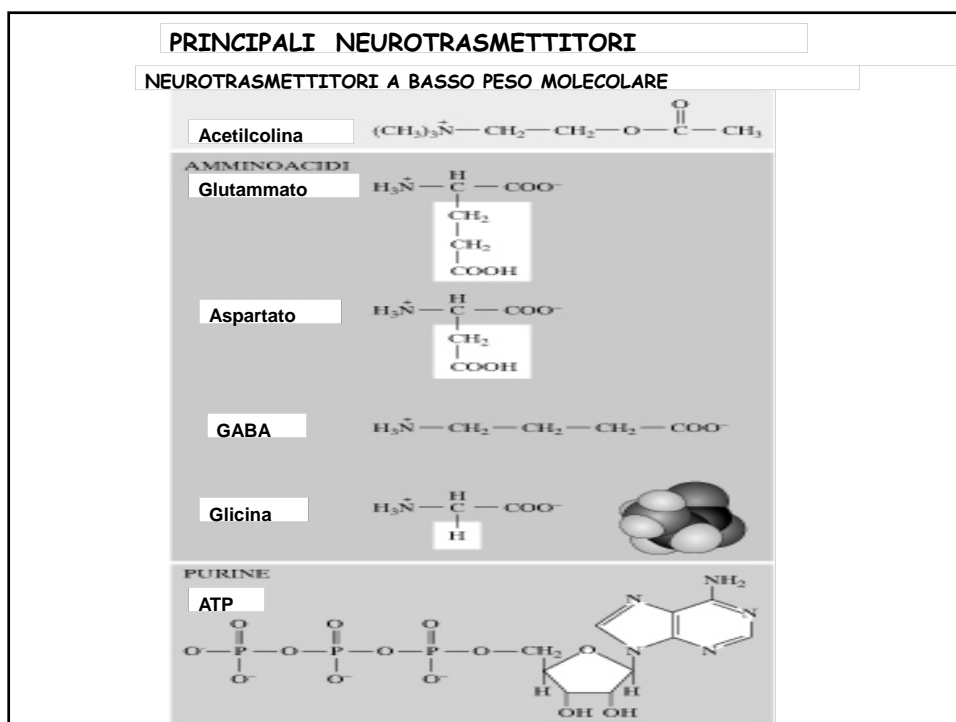
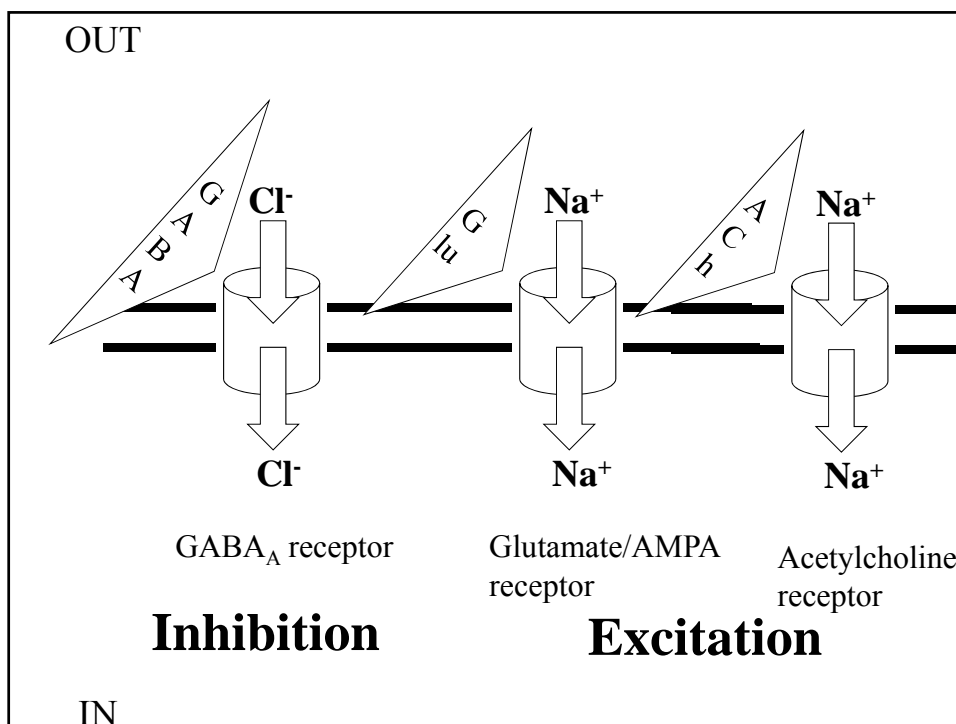
Sinapsi chimiche sia **eccitatorie** che **inibitorie**.

Il legame neurotrasmettitore-recettore può infatti determinare una modificazione di permeabilità ionica che porta a:

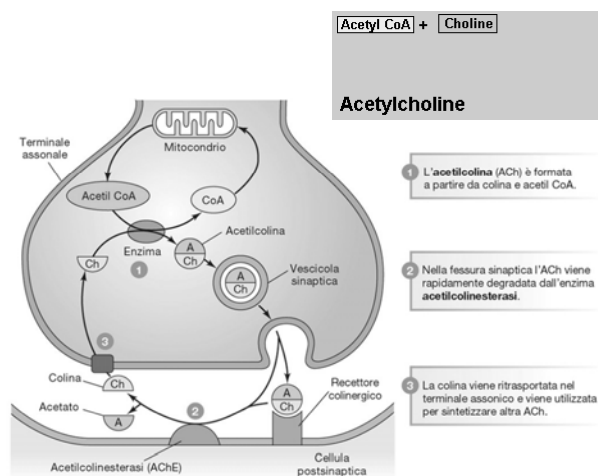
**\*\* Depolarizzazione: sinapsi eccitatoria,**  
l'elemento postsinaptico può generare un potenziale d'azione.

**\*\* Iperpolarizzazione: sinapsi inibitoria,**  
l'elemento postsinaptico è allontanato dalla soglia per la nascita del potenziale d'azione.







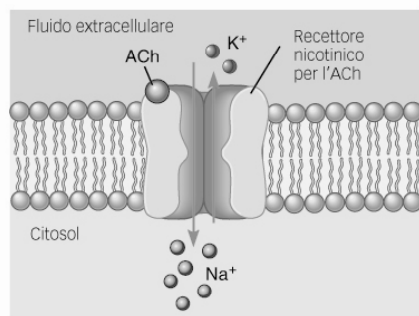
Sinapsi colinergiche: neurotrasmettitore **acetilcolina**

L'ACh è il neurotrasmettitore usato da tutti gli assoni motori che originano dal midollo spinale, dai neuroni autonomi pregangliari, dalle  fibre parasimpatiche postgangliari e dai neuroni dei gangli della base implicati nel controllo del movimento.

Per le sinapsi colinergiche (acetilcolina) esistono due tipi di recettori: nicotinici e muscarinici.

Il recettore nicotinico è esso stesso il canale per gli ioni.

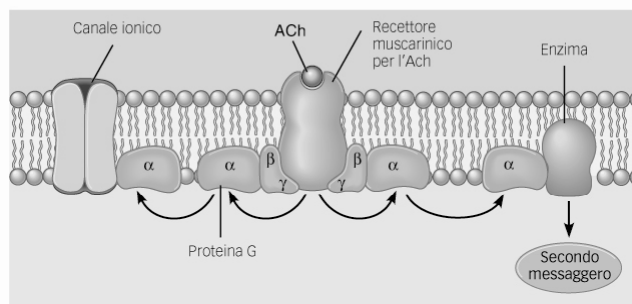
Il recettore muscarinico (o metabotropo) al momento del legame con il neurotrasmettitore scatena una cascata di reazioni chimiche, che ad opera di un mediatore portano infine all'apertura dei canali per gli ioni



(a) Recettori colinergici nicotinici

I recettori colinergici nicotinici sono canali ionici a porta chimica, o ligando-dipendenti, permeabili sia al sodio che al potassio. Quando l'ACh si lega a questi recettori, il canale si apre generando un PPSE in quanto l'ingresso di sodio supera la fuoriuscita di potassio.

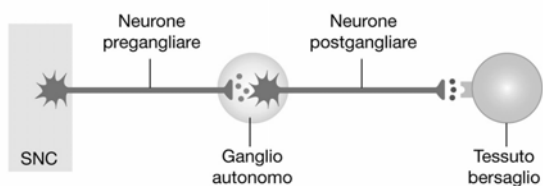
### Meccanismi di trasduzione del segnale nei recettori colinergici.

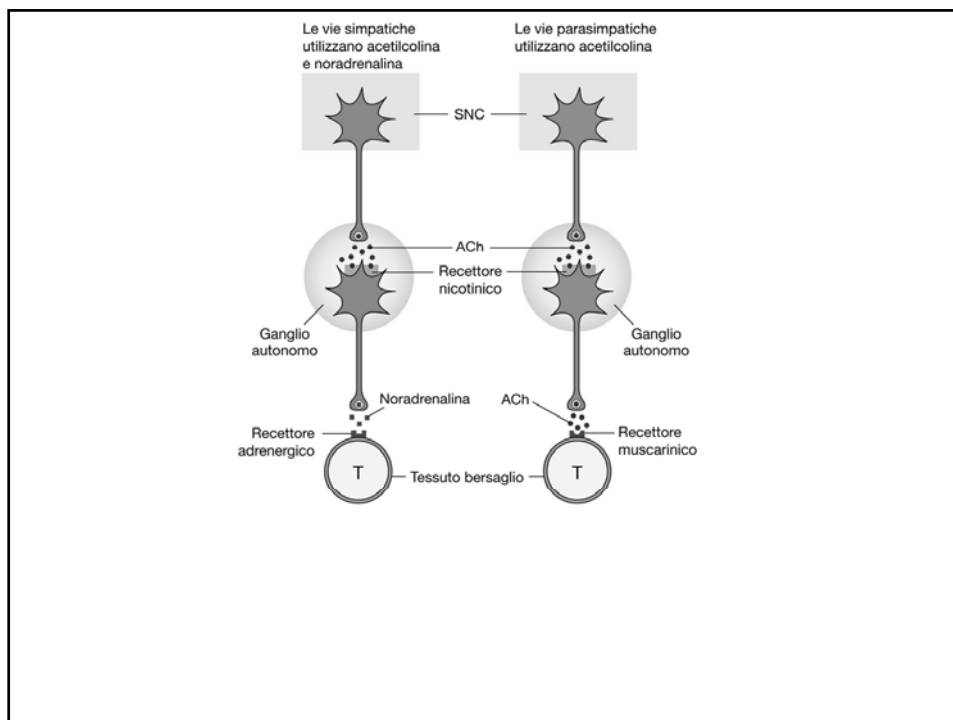


(b) Recettori colinergici muscarinici

I recettori colinergici muscarinici sono accoppiati alle proteine G che possono o direttamente aprire/chudere un canale ionico, o attivare/inibire un enzima che catalizza la produzione di un secondo messaggero. I secondi messaggeri possono avere molti effetti a livello della membrana postsinaptica, inclusa l'apertura o la chiusura di canali ionici. Gli effetti sulle cellule post-sinaptiche possono essere o eccitatori (PPSE) o inibitori (PPSI).

Le vie autonome sono costituite da due neuroni che fanno sinapsi a livello di un ganglio autonomo.





### Glutammato

principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale

- L'attività eccitatoria dei neuroni del cervello e del midollo viene regolata dai diversi tipi di recettori del glutammato:
  - i recettori *ionotropi* (recettori-canale)
  - i recettori *metabotropi* (controllano canali ionici attraverso secondi messaggeri)

•Tre tipi:

**AMPA** ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ )  $\alpha$ -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo propionato

**NMDA** ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) N-metil-D-aspartato

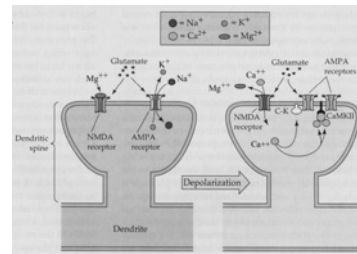
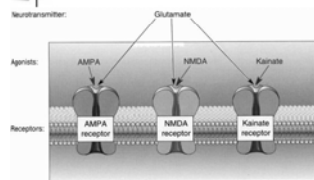
**kainato** ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ )

**Glutamato** : più importante neurotrasmettitore a livello delle sinapsi eccitatorie cerebrali.

-recettori postsinaptici sono eccitatori, se ne conoscono almeno tre categorie classificate in base alla sensibilità nei confronti di agonisti (NMDA, AMPA, Kainat)

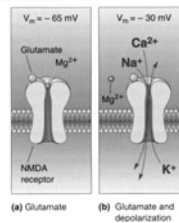
-il rilascio del glutamato a livello presinaptico è condizionato dal  $Ca^{2+}$ , la rimozione dallo spazio sinaptico avviene per riassorbimento da parte della membrana presinaptica o da parte delle cellule della glia

**Glutamate receptors**



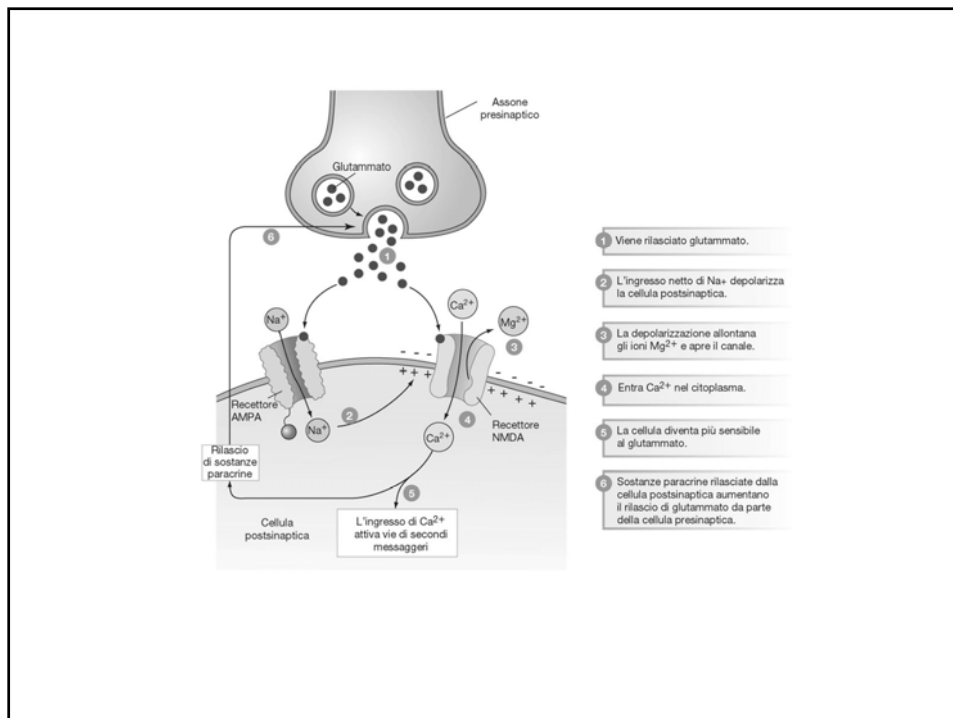
**The NMDA receptor has two very unusual properties**

- Activation of the channel requires depolarization of the membrane potential in order to relieve a blockage by  $Mg^{2+}$
- The ion channel is permeable to  $Ca^{2+}$  as well as to  $Na^{+}$  and  $K^{+}$



Gli ioni  $Mg^{2+}$  ostruiscono in modo non competitivo il canale del recettore per l'NMDA, in maniera da impedire la comparsa di una corrente ionica anche in seguito al legame con il glutamato.

Se il potenziale di membrana viene leggermente depolarizzato da una sinapsi eccitatoria dotata di un recettore per l'AMPA, diminuiscono le forze di legame che agiscono su  $Mg^{2+}$ , il blocco da  $Mg^{2+}$  viene rimosso e si permette una corrente di entrata di ioni  $Na^{+}$  e  $Ca^{2+}$  nella cellula. Lo ione  $Ca^{2+}$  può fungere da secondo messaggero ed essere implicato in altri fenomeni quali i processi di memorizzazione.



**GABA:** viene sintetizzato dal glutamato mediante una decarbossilasi specifica presente solo in certi neuroni del SNC.

-si ritrova nelle cellule dei gangli della base, nelle cellule di Purkinje del cervelletto, negli interneuroni spinali

-funziona come neurotrasmettitore inibitorio

-è il neurotrasmettitore più diffuso nel cervello

-due diversi recettori  $GABA_A$  e  $GABA_B$ :

il  $GABA_A$  è un canale per il  $Cl^-$ , si assiste quindi ad una corrente di entrata di  $Cl^-$  con conseguente iperpolarizzazione e quindi formazione di un IPSP. I narcotici barbiturici e i tranquillanti benzodiazepine (Valium) potenziano l'effetto inibitorio dei recettori  $GABA_A$ .

il recettore  $GABA_B$  apre i canali per gli ioni  $K^+$  mediante le G-protein.

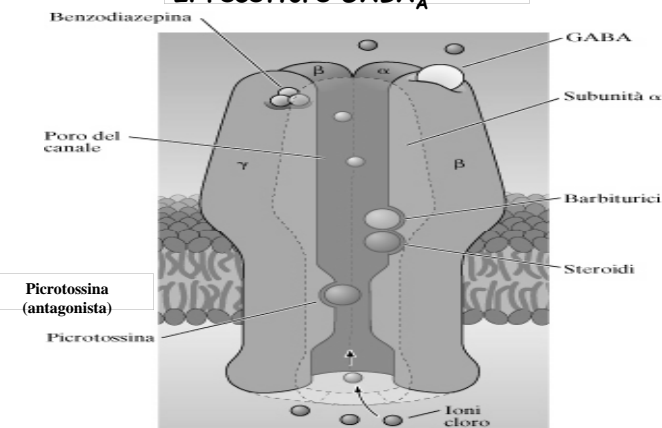
-l'effetto del GABA viene neutralizzato dal riassorbimento dello stesso mediatore da parte della terminazione presinaptica e da parte delle cellule della glia

### GABA e glicina

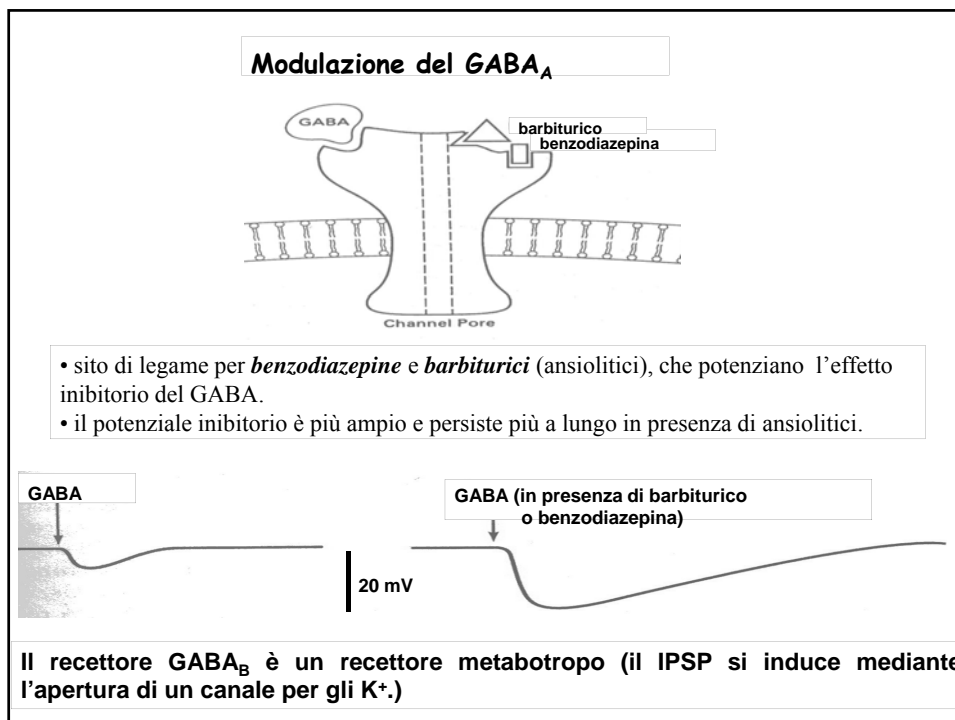
principali neurotrasmettitori inibitori del sistema nervoso centrale

- il GABA (acido  $\gamma$ -amino butirrico) e la glicina sono **neurotrasmettitori inibitori**
- attivano recettori-canale permeabili al  $Cl^-$

#### Il recettore $GABA_A$



- costituito da 5 subunità  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$
- permeabile al  $Cl^-$  che entra all'interno della cellula
- causa iperpolarizzazioni quando è aperto dal GABA



**Amine biogene: catecolamine (dopamina, noradrenalina, adrenalina)  
serotonina  
istamina**

Dopamina, noradrenalina e adrenalina sono catecolamine che hanno in comune la stessa via biosintetica che parte dalla tirosina:

tirosina viene convertita in L-dopa dalla tirosina idrossilasi

L-dopa è convertita in dopamina da una decarbossilasi

nei neuroni noradrenergici la dopamina viene trasformata in noradrenalina ad opera della dopamina β-idrossilasi

Le cellule cromaffini della midollare del surrene aggiungono un gruppo metilico alla noradrenalina formando adrenalina.

Tirosine

La **dopamina** si trova nei nuclei basali e tronco encefalici, i neuroni della sostanza nera costituiscono una via discendente dopaminergica diretta allo striato

I recettori per la dopamina agiscono mediante G-protein e l'effetto postsinaptico può essere eccitatorio o inibitorio.

Gioca un ruolo fondamentale nel controllo motorio e posturale e nelle patologie di questi sistemi (morbo di Parkinson). È importante anche in circuiti che presiedono al controllo del comportamento e delle emozioni. Alterazioni del sistema dopaminergico sono implicate in vari disturbi psichiatrici.

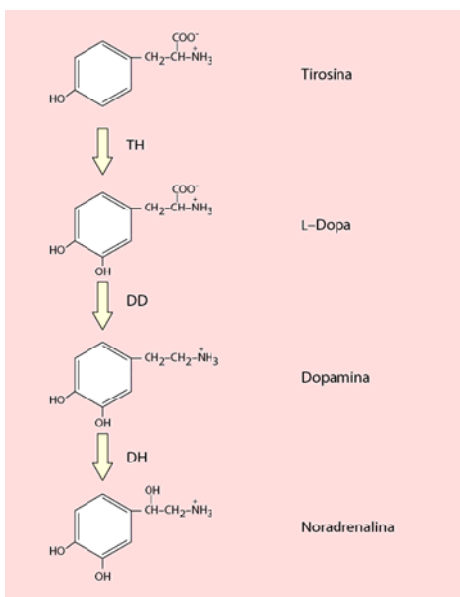
The Catecholamines

Nel SNP la **noradrenalina** e l'**adrenalina** sono i principali neurotrasmettitori dei neuroni simpatici postgangliari. Anche nel SNC per modulare i processi di acquisizione delle esperienze di apprendimento, nell'elaborazione di stimoli sensoriali, nella regolazione del sonno, nell'inibizione di dolori endogeni

I recettori per le catecolamine sono 4, α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, β<sub>1</sub> e β<sub>2</sub>

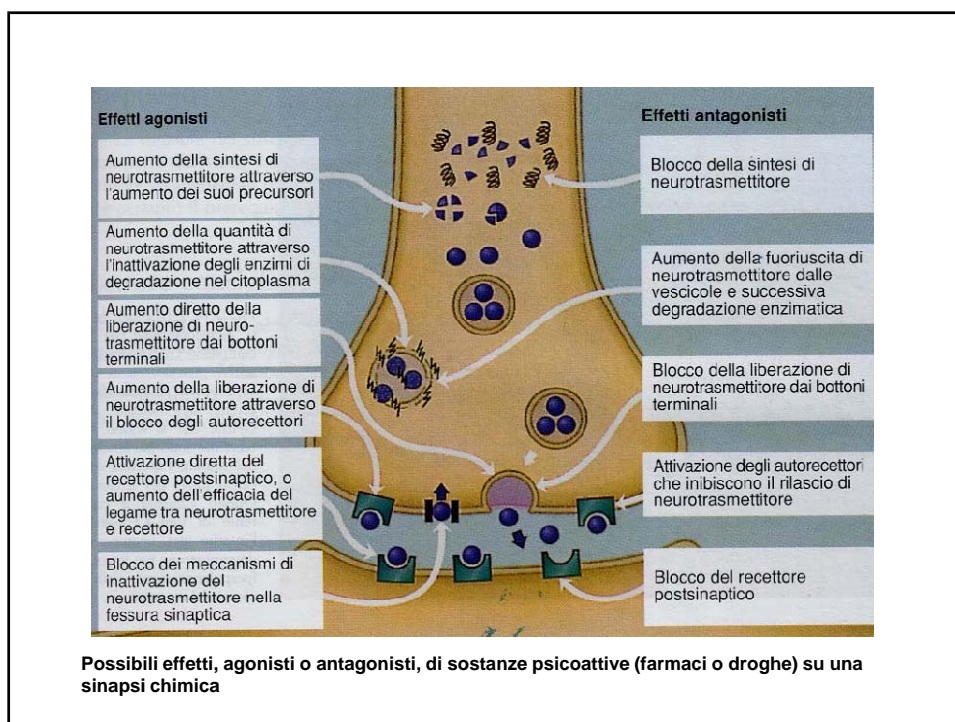
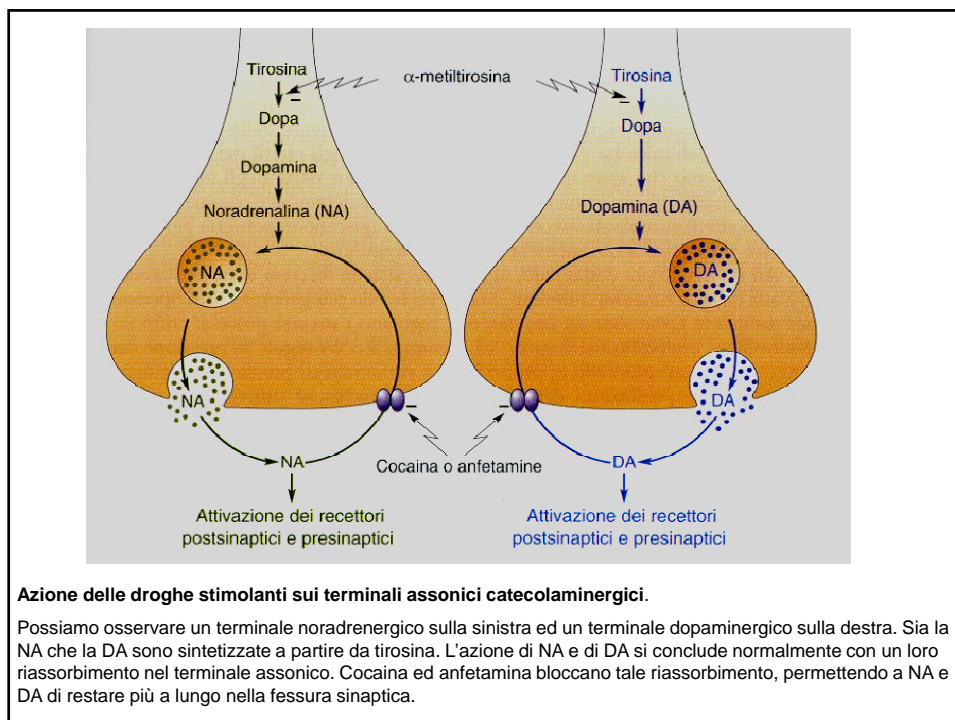
Agiscono mediante secondi messaggeri e l'effetto postsinaptico può essere eccitatorio o inibitorio

### Biosintesi delle catecolammine



| TABELLA 8-4 Principali sostanze neurocrine |   |  |   |  |
|--|---|--|---|--|
| SOSTANZA NEUROCRINA                        | RECCETTORE  | TIPO   | LOCALIZZAZIONE DEL RECCETTORE                                   | PRINCIPALI AGONISTI, ANTAGONISTI E POTENZIATORI*                                     |
| <b>Acetilcolina (ACh)</b>                  |   |  |   |  |
|  | Colinergici   |  |   |  |
|  | Nicotinici  | ICR** (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> )                  | Muscolo scheletrico, neuroni autonomi, SNC                      | Nicotina (agonista)<br>Curaro, α-bungarotossina (antagonisti)                        |
|  | Muscarinici   | GPCR   | Muscolo cardiaco e liscio, ghiandole endocrine ed esocrine, SNC | Muscarina (agonista)<br>Atropina (antagonista)                                       |
| <b>Amine</b>                               |   |  |   |  |
| Noradrenalina (NA)                         | Adrenergici (α, β)                                  | GPCR   | Muscolo cardiaco e liscio, ghiandole endocrine ed esocrine, SNC | Prazosin (α antagonista)<br>Propranololo (β antagonista)                             |
| Dopamina (DA)                              | Dopaminergici (D)                                   | GPCR   | SNC   | Farmaci antipsicotici (antagonisti)<br>Bromocriptina (agonista)                      |
| Serotonina (5-idrossitriptamina o 5-HT)    | Serotoninergici (5-HT)                              | ICR (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> )                    | SNC   | Sumatropina (agonista)<br>LSD (antagonista)  |
| Istamina                                   | Istaminergici (H)                                   | GPCR   | SNC   | Ranitidina (Zantac <sup>®</sup> ) e Cimetidina (Tagamet <sup>®</sup> ) (antagonisti) |
| <b>Aminoacidi</b>                          |   |  |   |  |
| Glutammato                                 | Glutamatergici ionotropi                            |  |   |  |
|  | AMPA  | ICR (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> )                    | SNC   |  |
|  | NMDA  | ICR (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> ) | SNC   |  |
|  | Glutamatergici metabotropi                          | GPCR   | SNC   | Glicina (potenziatore)   |
| GABA (acido gamma-aminobutirrico)          | GABAergici (GABA <sub>A</sub> , GABA <sub>B</sub> ) | ICR (Cl <sup>-</sup> )<br>GPCR                             | SNC   | Picrotossina (antagonista)<br>Alcol e barbiturici (potenziatori)                     |
| Glicina                                    | Glicinergici  | ICR (Cl <sup>-</sup> )                                     | SNC   | Stricnina (antagonista)  |
| <b>Purine</b>                              |   |  |   |  |
| Adenosina                                  | Purinergici (P)                                     | GPCR   | SNC   |  |
| <b>Gas</b>                                 |   |  |   |  |
| Monossido d'azoto (NO)                     | Nessuno   | —  | —   |  |

\*Questa lista è parziale, e quindi non comprende molti altri agonisti e antagonisti utilizzati terapeuticamente e nella ricerca fisiologica. Per il concetto di potenziamento, si veda a pagina 100.



- Molti farmaci, tossine o patologie esercitano i loro effetti alterando le diverse fasi della trasmissione sinaptica

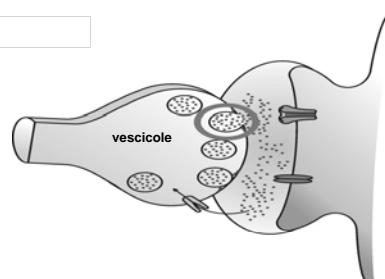
- Questi effetti sono esercitati attraverso:

- 1) alterazione del rilascio di neurotrasmettitore
- 2) alterazione dell'interazione neurotrasmettitore-recettore
- 3) alterazione della rimozione del neurotrasmettitore dallo spazio intersinaptico

### 1 - Alterazione del rilascio

#### Tetano e botulismo

- le tossine tetanica (*TeNT*) e le tossine botuliniche (*BoNT*) sono proteasi che bloccano la fusione vescicolare. Distruggono il complesso SNARE, riducono il rilascio di ACh e determinano una riduzione dello stato di contrazione del m. scheletrico.



- la *TeNT* blocca il rilascio vescicolare di glicina dalle sinapsi inibitorie che controllano l'attività dei motoneuroni spinali. I motoneuroni vengono permanentemente stimolati e producono le tipiche contrazioni tetaniche dei m. scheletrici (*paralisi spastica*).

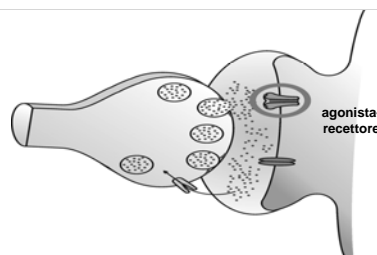
- le *BoNT* bloccano il rilascio vescicolare di ACh della giunzione neuromuscolare riducendo l'attività elettrica e la forza di contrazione muscolare (*paralisi flaccida*).

### 2- Alterazione dell'interazione neurotrasmettitore-recettore

- alcune terapie di patologie neurodegenerative si basano sull'uso di *antagonisti recettoriali* (molecole che si legano reversibilmente al recettore bloccando l'azione del neurotrasmettitore,)

#### Schizofrenia

- nella *schizofrenia* alcune aree neuronali rilasciano quantità eccessive di *dopamina*
- si cura con *farmaci antipsicotici*: cloropromazina (Thorazine) e aloperidolo (Haldol) che riducono i sintomi bloccando i recettori della dopamina



- altre terapie fanno uso di molecole che *favoriscono* il legame del neurotrasmettitore al suo recettore, potenziandone l'azione.

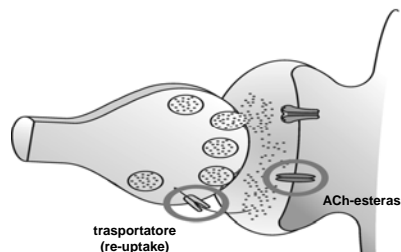
#### Ansia

- le benzodiazepine (*diazepam*, Valium) sono *ansiolitici* che agiscono sui recettori GABA<sub>A</sub> facilitando l'interazione del GABA con il recettore.
- producono un potenziamento dell'azione inibitoria GABAergica.

### 3- Alterata rimozione del neurotrasmettitore dallo spazio intersinaptico

#### Depressione

- la *depressione* è una malattia neurologica associata ad una deficienza di serotonina e noradrenalina a livello del SNC.
- si cura con il Prozac (*fluoxetina*) che inibisce il trasportatore del *re-uptake* (presinaptico) della serotonina rilasciata
- in questo modo la concentrazione di serotonina nello spazio intersinaptico e l'attività delle sinapsi serotoninergiche aumentano.



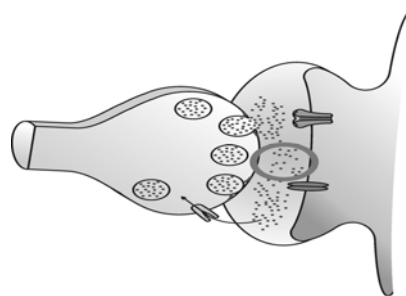
#### Malattia di Alzheimer

- nell'*Alzheimer* la perdita di memoria e l'insorgere della demenza è associata ad una forte perdita di neuroni *colinergici* e riduzione del numero di recettori *nicotinici* dell'area cognitiva pre-frontale con conseguente riduzione di *ACh* in quell'area
- le terapie più efficaci sono basate sull'uso di anticolinesterasici (*tacrina*, *donepezil*, *rivastigmina*, *galantamina*) che aumentano i livelli di *ACh* nello spazio intersinaptico riducendo la quantità di neurotrasmettitore idrolizzato dall'*ACh-esterasi*

### 4- Sostituzione di un neurotrasmettitore mancante

#### Morbo di Parkinson

- il *parkinsonismo* è causato da una progressiva distruzione dei neuroni dopaminergici della *substanza nigra* che innervano neuroni del *caudato* e del *putamen* con conseguente riduzione o mancanza di dopamina in quelle aree.
- la *dopamina* è rilasciata da neuroni che inibiscono i motoneuroni che controllano la contrazione muscolare scheletrica permettendo in tal modo una regolazione continua e precisa del movimento muscolare.



- nel morbo di Parkinson la perdita di inibizione produce *tremore* a riposo, *rigidità* muscolare e in alcuni casi *demenza*.
- si cura farmacologicamente con la *levodopa* (L-dopa), un precursore della dopamina, che è trasportato nell'assone terminale presinaptico dei neuroni dopaminergici ed è usato come substrato per la sintesi di nuova dopamina.