

Neurotrasmettitori e recettori sinaptici

Neurotrasmettitore

- Sostanza liberata da una cellula nervosa presinaptica, in grado di agire in maniera specifica su una cellula postsinaptica.
In alcune sinapsi i neurotrasmettitori attivano anche recettori presenti sulla terminazione presinaptica dalla quale sono rilasciati (autorecettori).
- Una sostanza chimica per essere definita un neurotrasmettitore deve soddisfare i seguenti criteri:
 - Essere sintetizzata dal neurone
 - Essere presente nella terminazione presinaptica, da dove viene liberata in quantità sufficiente
 - Se introdotta dall'esterno, essere in grado di riprodurre l'azione del neurotrasmettitore endogeno
 - Essere rimossa dalla fessura sinaptica attraverso meccanismi specifici.

I mediatori chimici del SN appartengono a due grandi categorie:

- Neurotrasmettitori a molecole piccole (classici)
- Peptidi neuroattivi

Tipi di neurotrasmettitori

Neurotrasmettitori classici: molecole a basso peso molecolare, di varia natura:

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

Neuropeptidi (almeno 50 identificati):

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

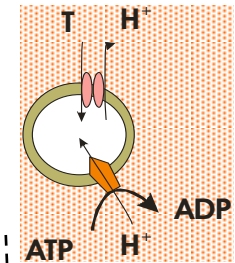
Principali neurotrasmettitori

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

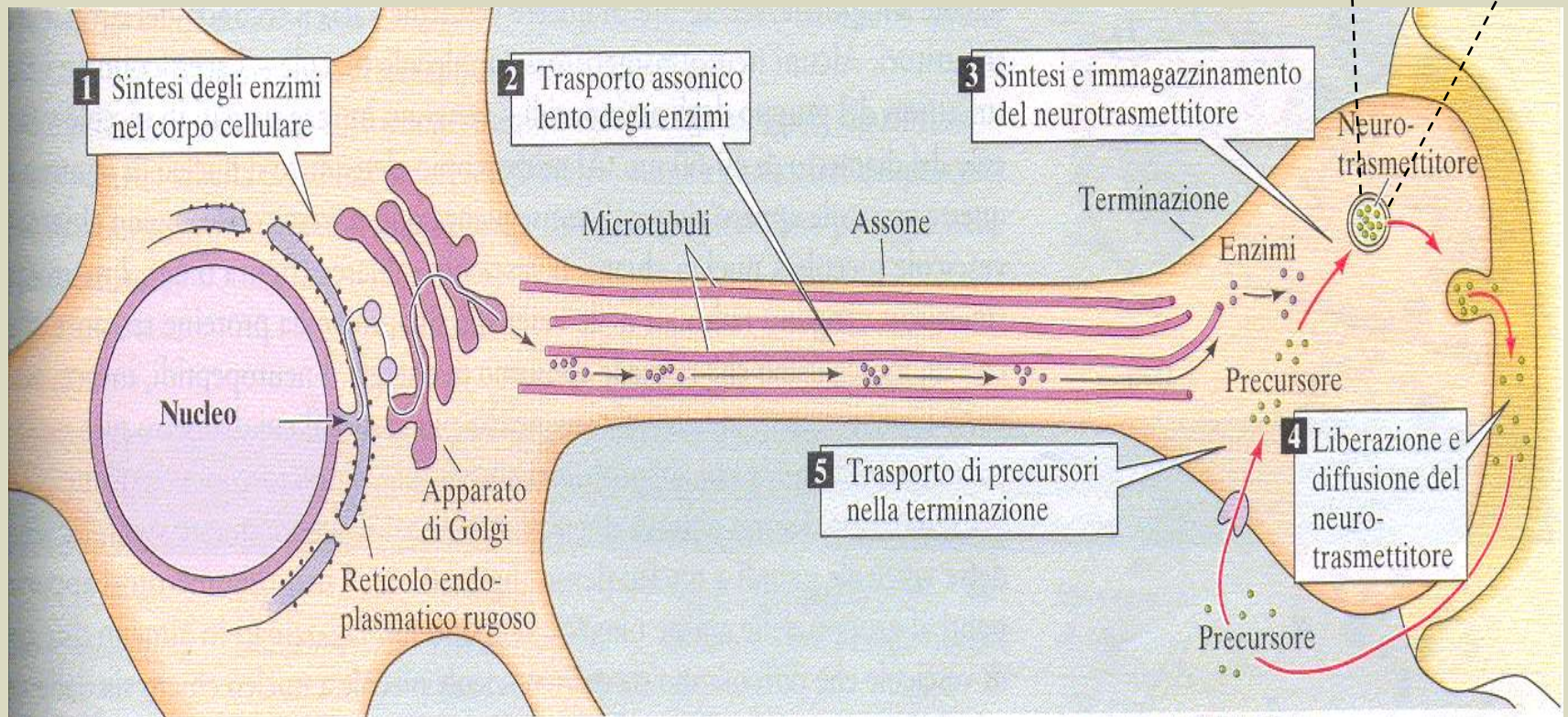
Sintesi dei neurotrasmettitori a molecola piccola

Il trasmettitore a molecola piccola viene concentrato nella vescicola sinaptica

vescicola sinaptica



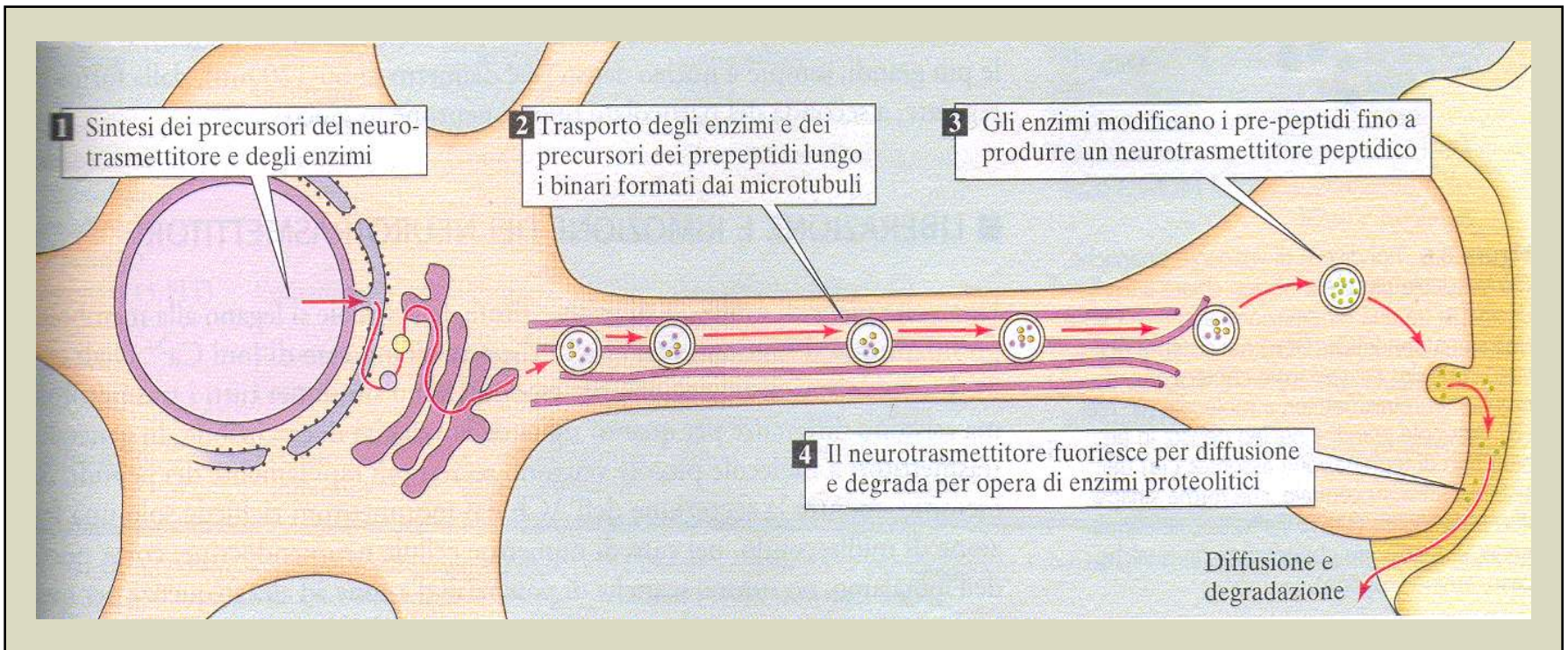
Trasporto assonico lento: 0.5 - 5 (mm/giorno)



Sintesi neurotrasmettitori peptidici

Le vescicole contenenti i pre-peptidi sono spostate lungo i microtuboli ad opera di proteine motrici (chinesina) che richiedono consumo di ATP. Durante il trasporto i pre-peptidi vengono modificati da enzimi (specificità diversa da neurone a neurone). Dopo la liberazione del neurotrasmettitore, le membrane vescicolari (dopo endocitosi) sono di nuovo indirizzate verso il soma e riciclate (trasporto retrogrado).

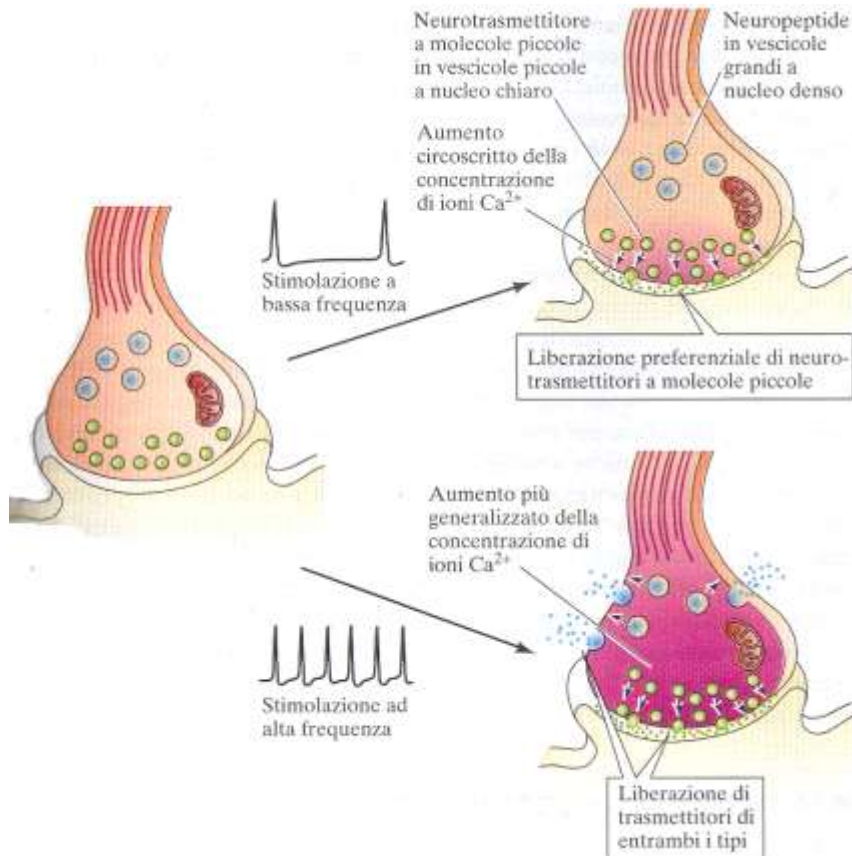
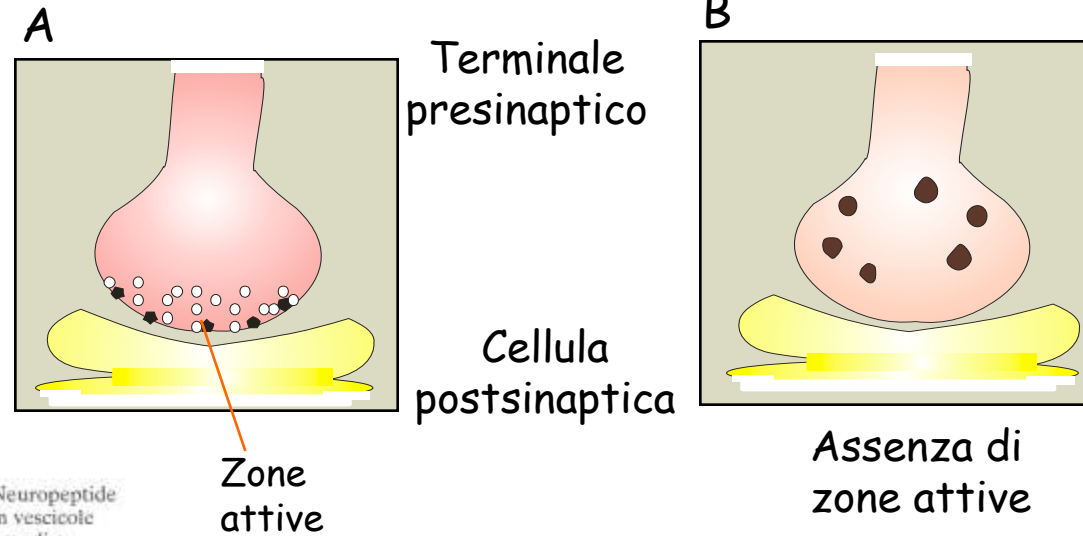
Trasporto assonico rapido: fino a 400 (mm/giorno)



Immagazzinamento dei neurotrasmettitori

(A): Neurotrasmettitori a molecola piccola immagazzinati in vescicole piccole (40 - 60 nm) a nucleo chiaro.

(B): Neuropeptidi immagazzinati in vescicole più grandi (90 - 250 nm) a nucleo denso.



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, producono perciò effetti più duraturi associati a funzioni modulatorie.

Allontanamento del neurotrasmettitore

Dopo il rilascio, il neurotrasmettitore deve essere rapidamente rimosso dalla fessura sinaptica.

Ciò avviene 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

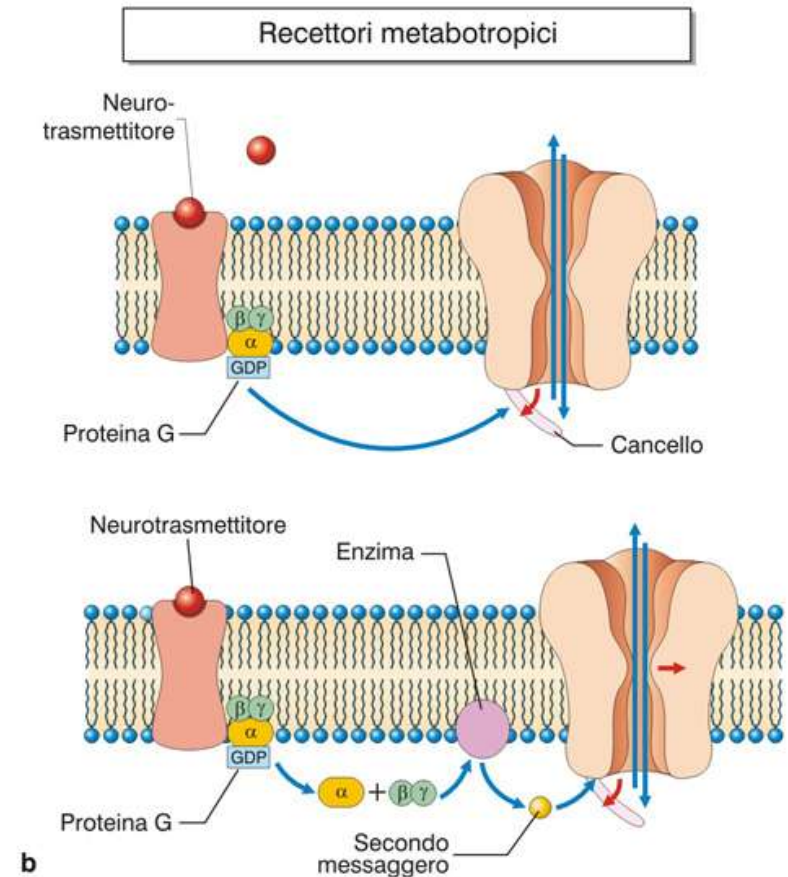
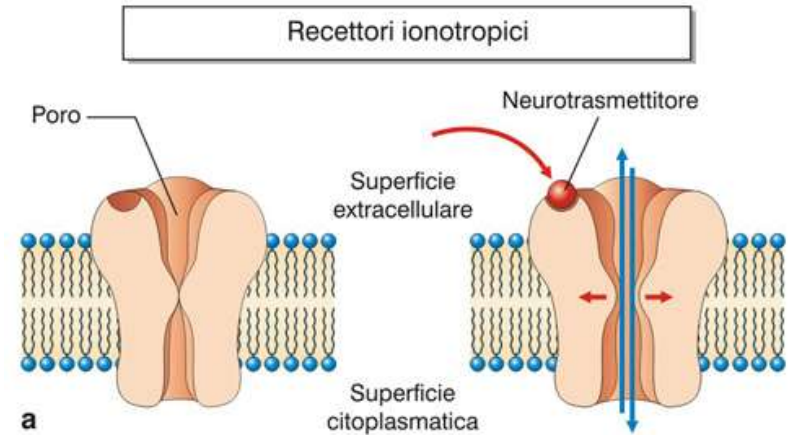
Tipi di recettori postsinaptici

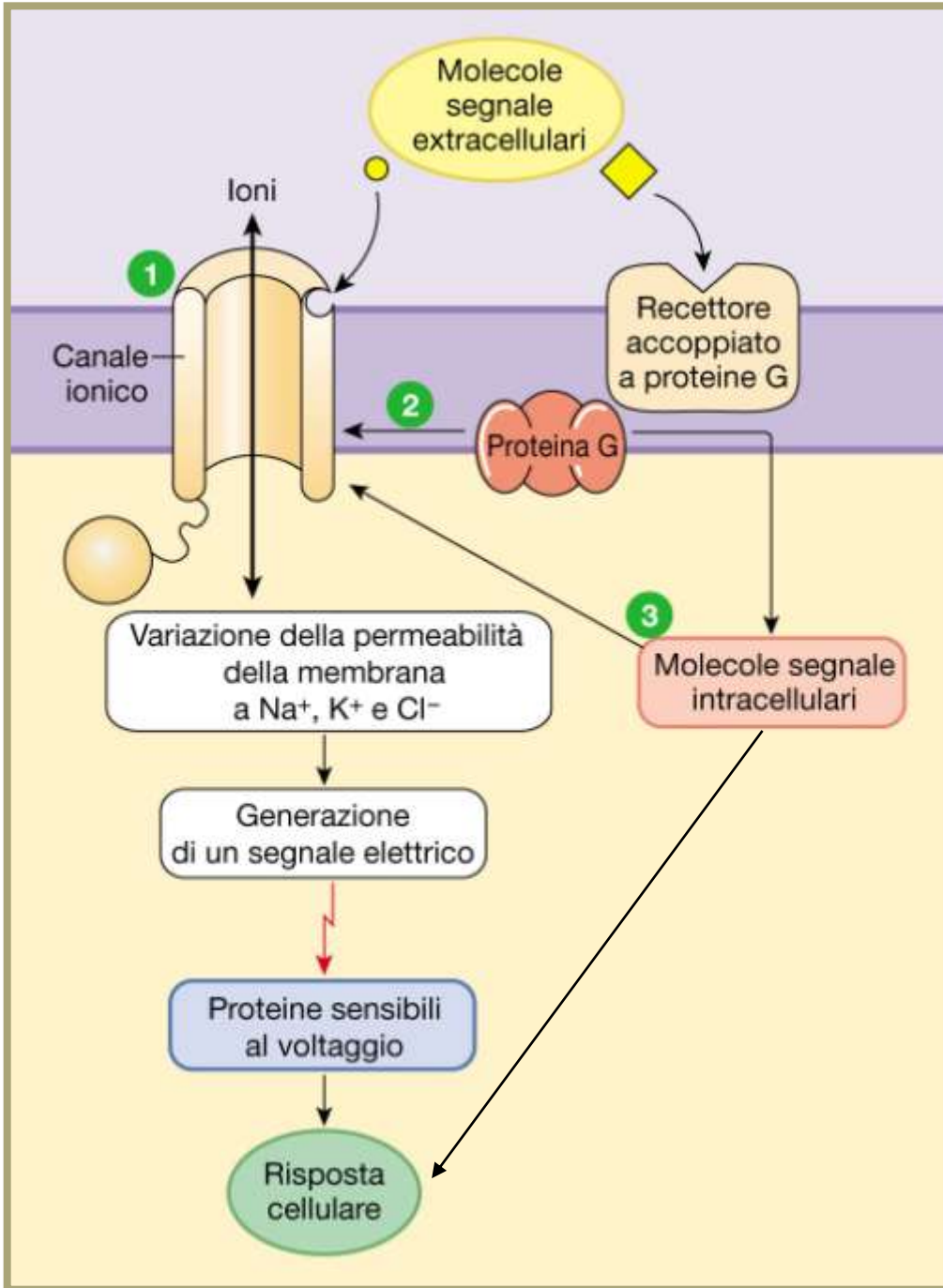
➤ **Ionotropici**, costituiti da canali ionici per diverse specie ioniche. Mediano risposte rapide e di breve durata.

➤ **Metabotropici**, accoppiati indirettamente a canali ionici per mezzo di proteine, responsabili di reazioni enzimatiche. Mediano risposte lente.

Si distinguono:

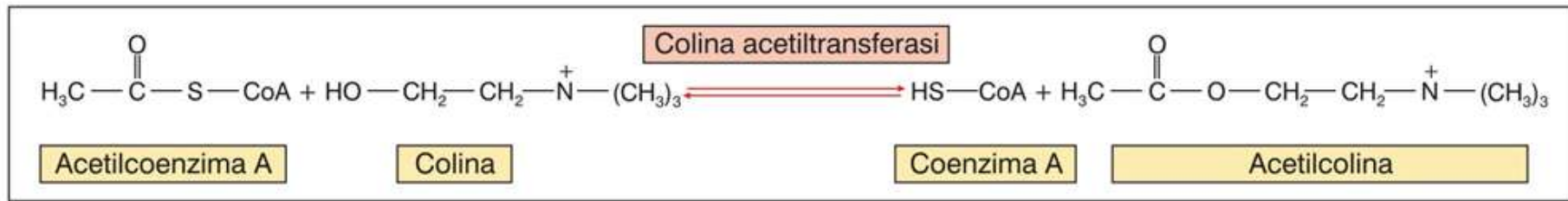
- recettori accoppiati ad una proteina G
- recettori della tirosin-chinasi





- 1 I canali-recettori si aprono o si chiudono in risposta al legame della molecola segnale.
- 2 Alcuni canali sono legati direttamente a proteine G.
- 3 Altri canali controllati dal ligando rispondono a secondi messaggeri intracellulari.

Acetilcolina (ACh)



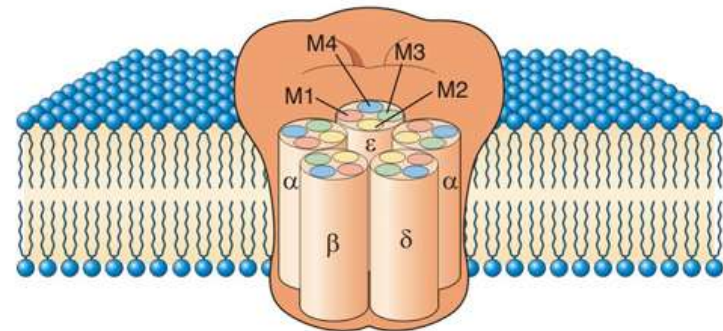
© 2005 edi.ermes milano

Liberata dai terminali di:

- Motoneuroni
- Neuroni pregangliari del SNA e postgangliari del parasimpatico
- Neuroni di varie regioni del SNC (ruolo essenziale nei processi cognitivi).

Due categorie di recettori:

- Nicotinici (ionotropici)
- Muscarinici (metabotropici)

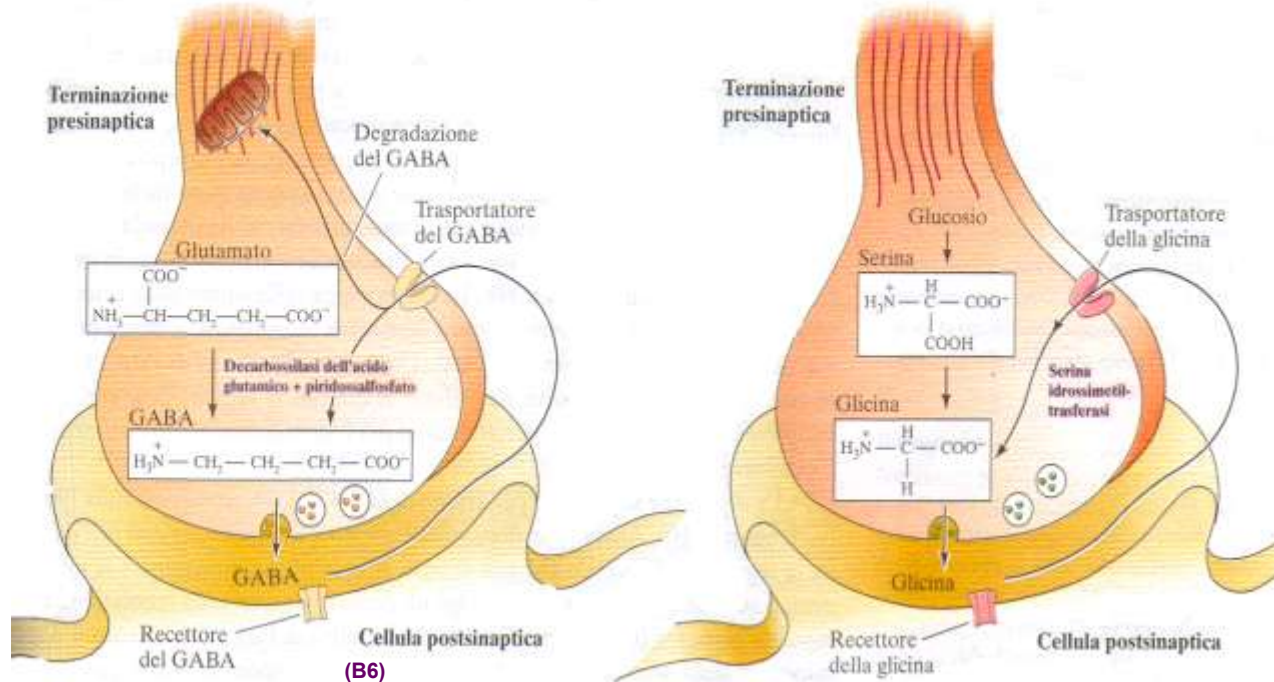


Recettori nicotinici (periferici e centrali) costituiti da cinque subunità.
Periferici: canali per Na^+ e K^+ , vanno incontro, per fosforilazione, a desensitizzazione (modificazione del recettore che, esposto in maniera prolungata all'agonista, diventa impermeabile agli ioni).
Centrali: caratteristiche funzionali varie, sono caratterizzati da elevata permeabilità al Ca^{2+} .

Acido γ -aminobutirrico (GABA) e GLICINA

GABA, principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC.

Glicina, neurotrasmettitore inibitorio nel MS, coinvolto nei riflessi spinali e coordinazione motoria.



Recettori GABA:

- GABA_A , (ionotropico) permeabile al Cl^-
- GABA_B , (metabotropico)
- GABA_C , (ionotropico), nella retina

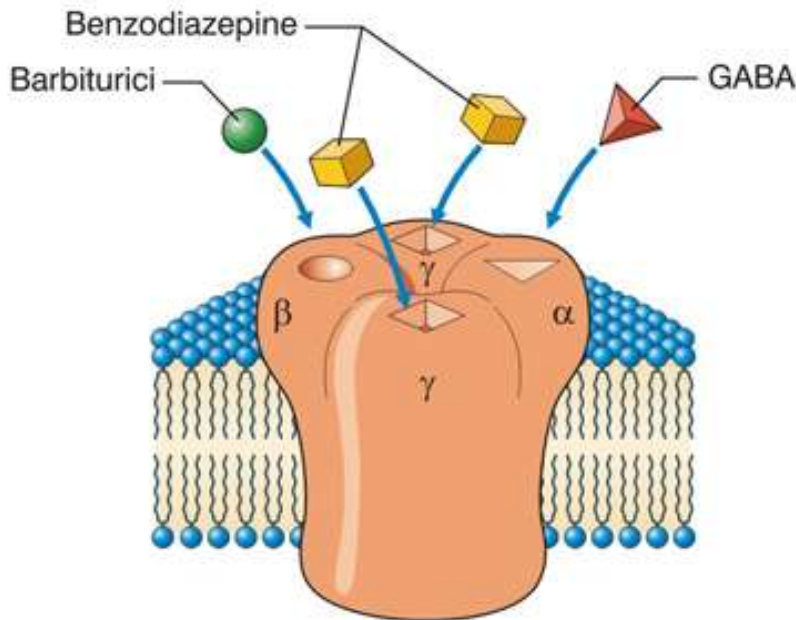
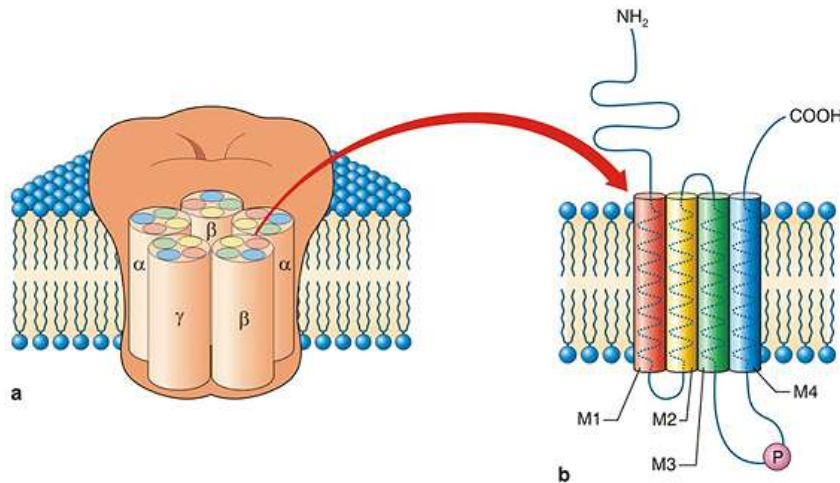
Recettori Glicina:

- $\alpha 1$ (ionotropico) permeabile al Cl^-

I recettori ionotropici per GABA e glicina possono avere effetti eccitatori durante lo sviluppo postnatale, quando, a causa di una maggiore concentrazione intracellulare di Cl^- rispetto ai neuroni adulti, il Cl^- tende ad uscire dalla cellula.

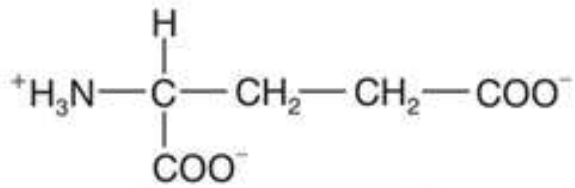
Recettori GABA_A

Cinque subunità, che formano un canale per il Cl⁻. Presenta un sito di fosforilazione che consente di modulare (aumentare o diminuire) la corrente ionica a seconda del tipo di subunità presente nel recettore.



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.

Glutammato



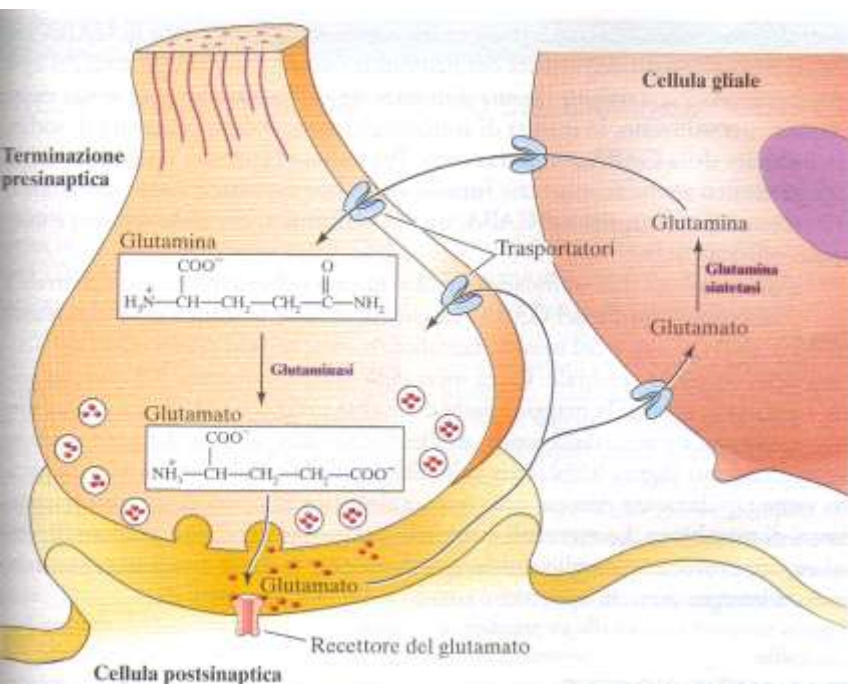
Glutammato

Prodotto dalla Glutamina è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC

Due classi di recettori ionotropici (distinti in base alla affinità per il glutammato) in:

- NMDA (ad alta affinità)
- non-NMDA (a bassa affinità) comprendenti: AMPA e Kainato

Tre classi di recettori metabotropici, distinti in base all'accoppiamento con secondi messaggeri.



Una volta liberato, il glutammato viene ricaptato dai neuroni e dalle cellule gliali, attraverso trasportatori specifici.

L'eccesso di glutammato (ad esempio in caso di ischemia) può portare a morte cellulare attraverso un meccanismo eccitotossico.

Recettori per il glutammato

Ionotropici

- Formati da 4-5 subunità, che incorporano canali ionici permeabili ai cationi.
- La permeabilità relativa a Na^+ e Ca^{2+} varia a seconda del tipo di recettore e della sua composizione in subunità

Metabotropici

Accoppiati a proteine G e associati a diversi secondi messaggeri intracellulari

AMPA

Mediano risposte eccitatorie
rapide

Kainato

Postsinaptici, partecipano alle
risposte eccitatorie

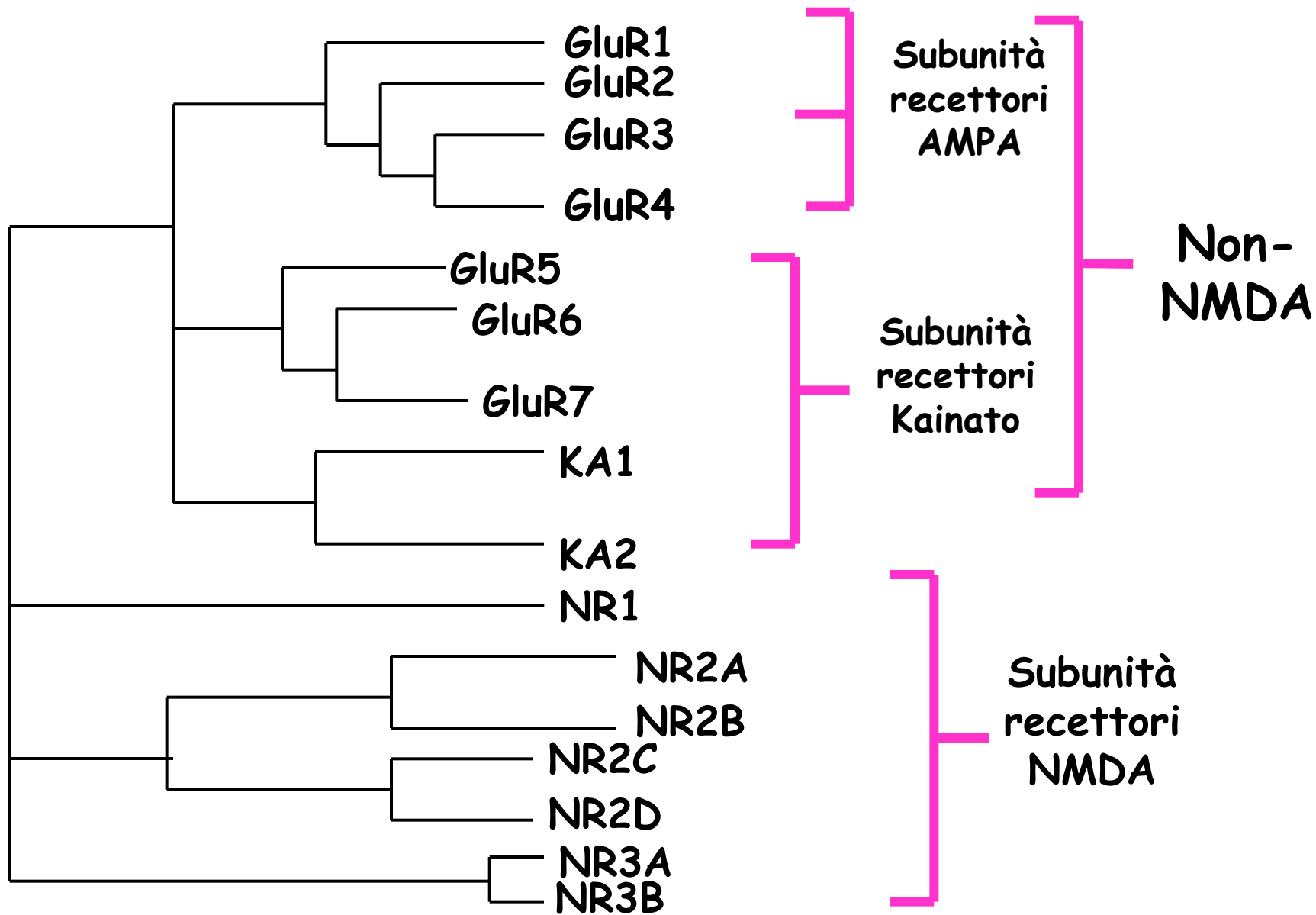
Presinaptici, modulano rilascio
neurotrasmettitore

NMDA

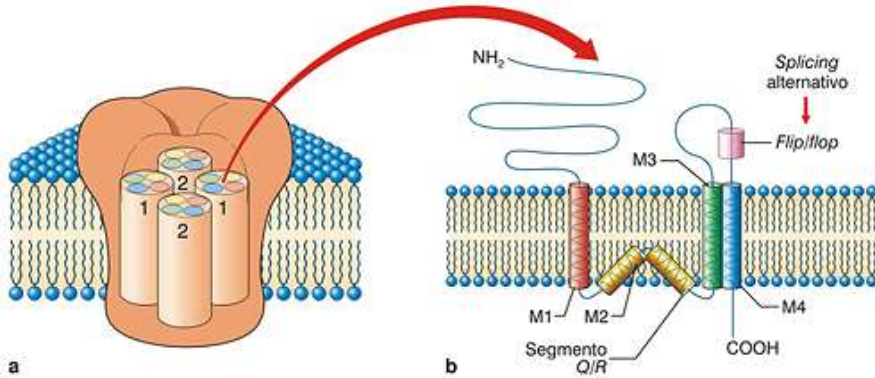
Coinvolti nell'induzione di
forme specifiche di plasticità
sinaptica

(mGluRs)

Recettori ionotropici



Recettori AMPA



Espressi in tutto il SNC mediano la trasmissione eccitatoria rapida.

Cinetiche attivazione ed inattivazione rapide. Rettificazione a potenziali di membrana positivi (conducono meglio a potenziali più negativi). Vanno incontro a splicing alternativo ed editing.

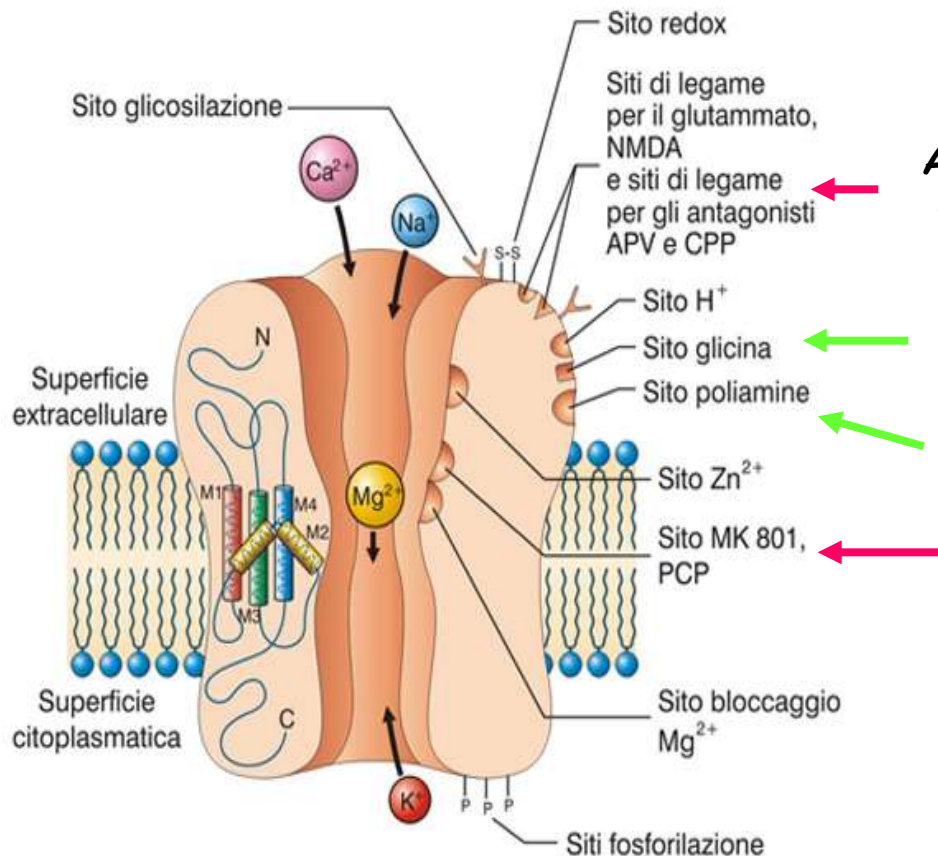
Splicing: aminoacidi diversi nella sequenza che precede il segmento M4, che nella forma flip o flop conferisce al recettore maggiore o minore permeabilità alla corrente.

Editing: sostituzione, in posizione 586 (sito Q/R del segmento M2 nella subunità GluR2) della glutamina (Q) (subunità permeabile) con arginina (R) (subunità impermeabile al Ca²⁺).

Recettori kainato

Diffusi in tutto il SNC (ippocampo, cervelletto, midollo spinale, talamo). Non studiati adeguatamente per mancanza antagonisti specifici. Rispetto agli AMPA inducono correnti più modeste e hanno cinetiche di inattivazione più lente.

Recettori NMDA



Antagonisti competitivi: si legano al sito di legame del glutammato

Glicina: co-agonista aumenta probabilità apertura canale

Poliamine (spermina e spermidina): modulatori allosterici

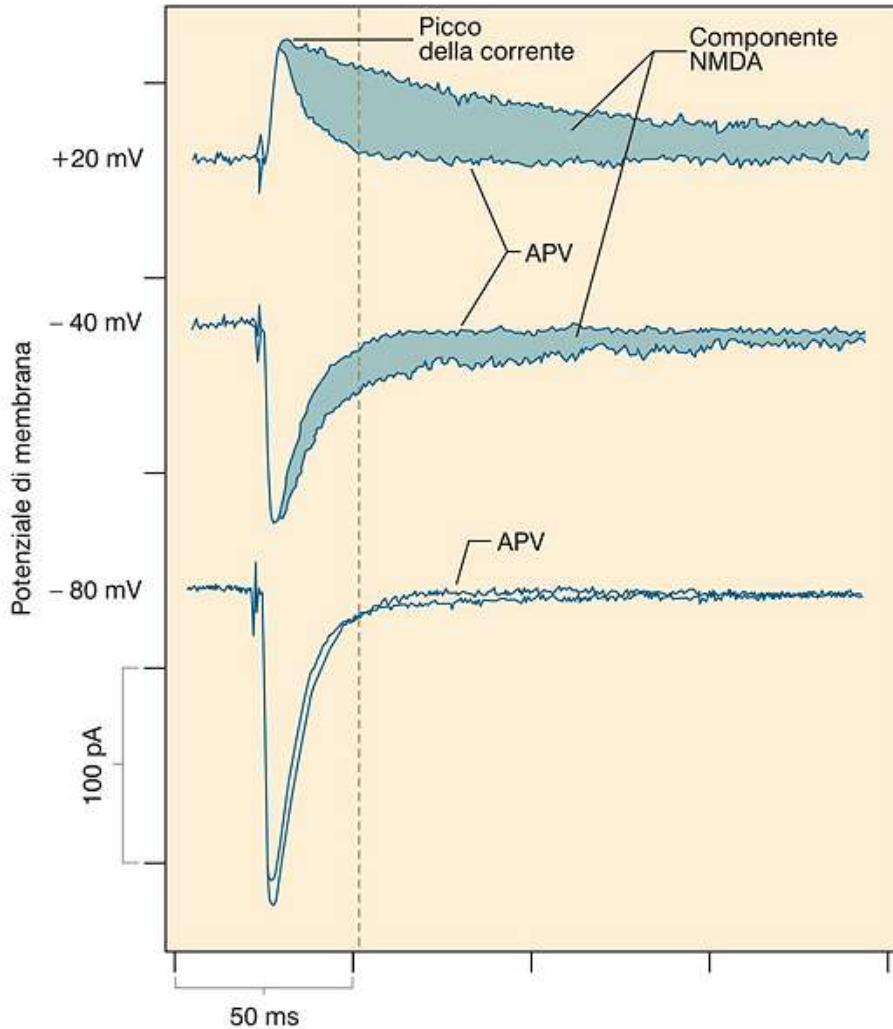
Antagonisti non-competitivi: bloccano il poro del canale

Elevata sensibilità al glutammato, cinetiche lente, mediano risposte sinaptiche lente. Voltaggio-dipendenti, al potenziale di riposo sono bloccati dal Mg²⁺.

• Formati dalla subunità **NR1** (determina le caratteristiche del recettore) + diverse combinazioni di subunità **NR2** (A-D) o **NR3** (A-B) responsabili delle diversità funzionali (permeabilità al Ca²⁺, sensibilità a Mg²⁺ e glicina).

Recettori NMDA

Componente rapida e lenta della corrente sinaptica



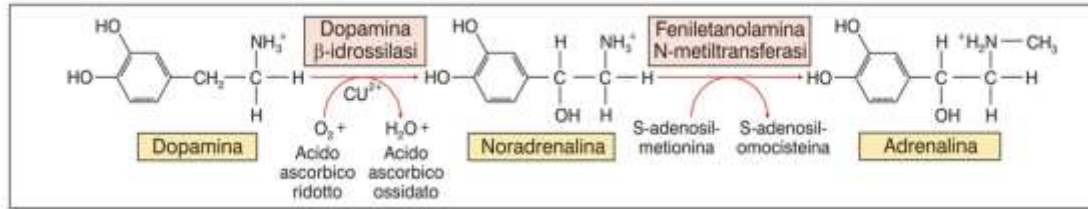
In genere i recettori NMDA sono colocalizzati con gli AMPA.

La depolarizzazione rapida indotta dagli AMPA attiva gli NMDA (dimostrato bloccando questi ultimi con l'acido 2-amino-5-fosfovalerianico, APV).

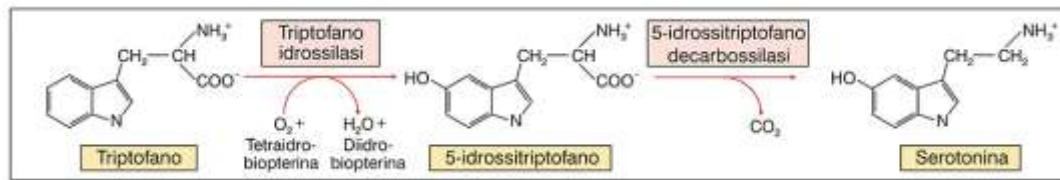
I recettori NMDA giocano un ruolo rilevante nell'induzione di fenomeni di plasticità sinaptica, come il potenziamento e la depressione a lungo termine (LTP, LTD) grazie alla loro elevata permeabilità al Ca^{2+} .

Tuttavia, un ingresso eccessivo di Ca^{2+} nel neurone può attivare proteasi e fosfolipasi Ca^{2+} -dipendenti, con formazione di radicali liberi e conseguente morte cellulare.

Catecolamine (noradrenalina). SNC: locus coeruleus (tronco encefalo) a proiezione diffusa a corteccia, cervelletto e MS. SNA: neuroni postgangliari del sistema nervoso simpatico. Recettori α e β (metabotropici)



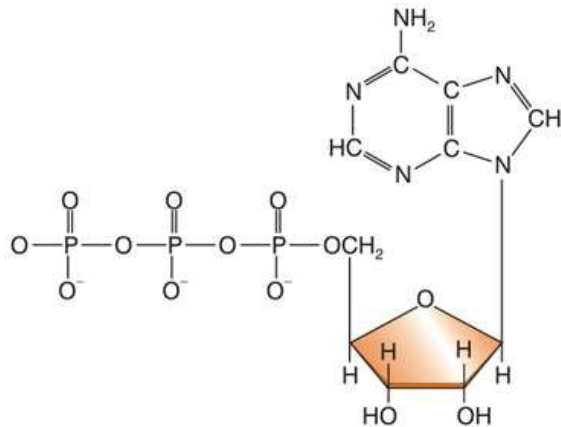
Serotonona (5-HT): nuclei del rafe (tronco encefalo), coinvolti in funzioni cognitive complesse e nel ritmo sonno-veglia. Implicata nella patogenesi delle forme depressive. Sette sottogruppi di recettori: (ionotropici) 5-HT_3 e (metabotropici) 5-HT_1 , 5-HT_2 , 5-HT_4 , 5-HT_5 , 5-HT_6 , 5-HT_7



Dopamina: substantia nigra (mesencefalo) e nucleo arcuato dell'ipotalamo. La via nigrostriale è alterata nel morbo di Parkinson ed in altri disturbi motori. Due classi di recettori metabotropici: D_1 (D_1 e D_5) e D_2 (D_2 , D_3 e D_4)

Istamina: nucleo tuberomammillare (ipotalamo posteriore). Implicata nella regolazione dello stato di vigilanza e nel controllo neuroendocrino. Tre classi di recettori metabotropici: H_1 e H_2 (postsinaptici eccitatori) e H_3 (presinaptico)

ATP ed adenosina (purine)



Adenosina 5'-trifosfato (ATP)

Sono utilizzate nel SNC e in alcune parti del SNA (simpatico). Coinvolte nella trasmissione del dolore.

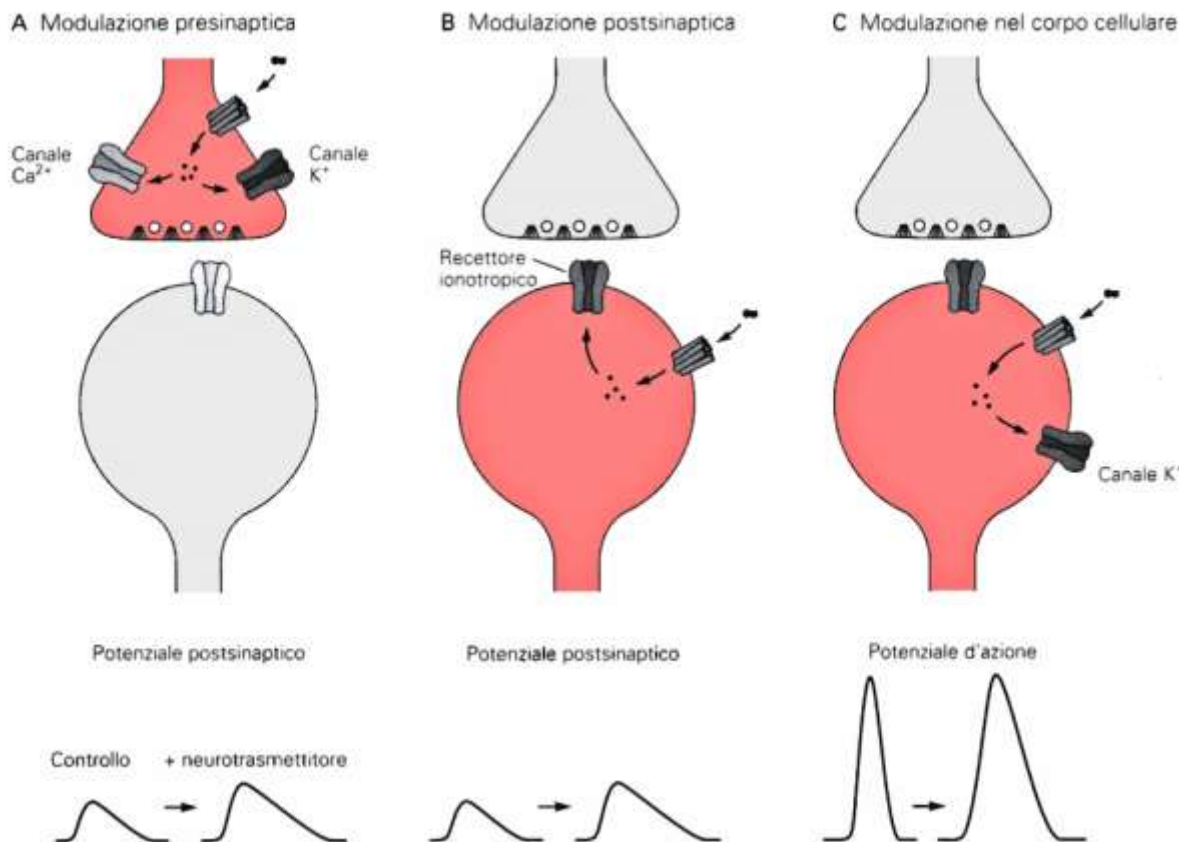
Recettori ionotropici P2X₁₋₇, (permeabili al Ca²⁺).

Possono essere localizzati a livello presinaptico (controllano liberazione di altri neurotrasmettitori).

Recettori metabotropici

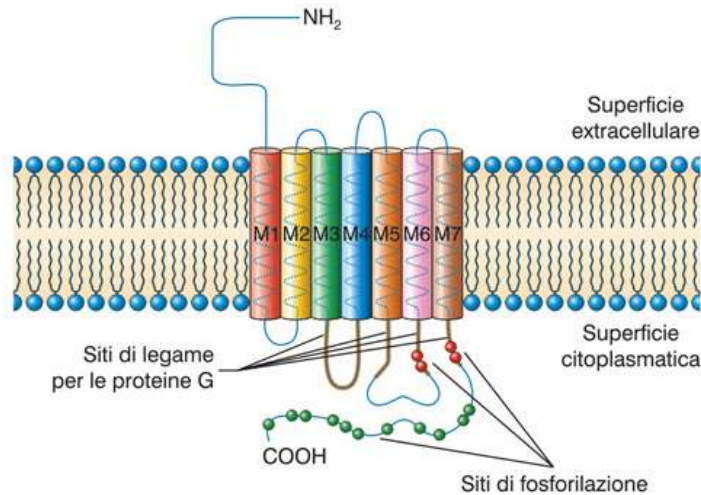
Accoppiati ad altre proteine, responsabili di reazioni enzimatiche. Si basano su due tipi di meccanismi:

- **Recettori metabotropici accoppiati a proteine G** (α e β -adrenergici, muscarinici per l'ACh, $GABA_B$, metabotropici del glutammato e della serotonina, recettori dei neuropeptidi)
- **Recettori metabotropici della tirosin-chinasi** (recettori ormonali, recettori dei neuropeptidi, recettori dei fattori di crescita)



Siti d'azione dei
recettori
metabotropici

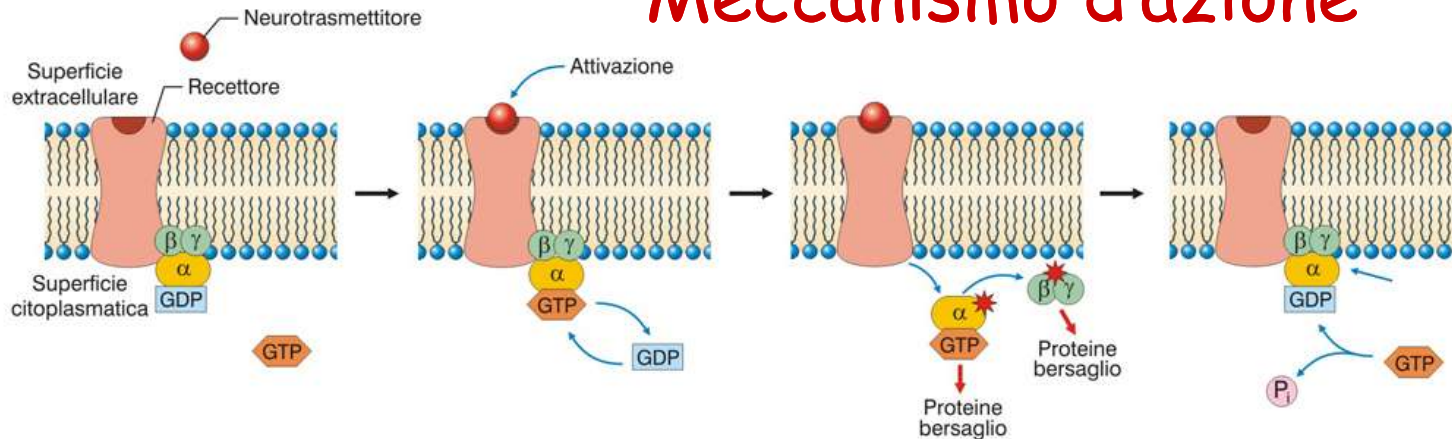
Struttura del recettore metabotropico



© 2005 edi.ermes milano

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

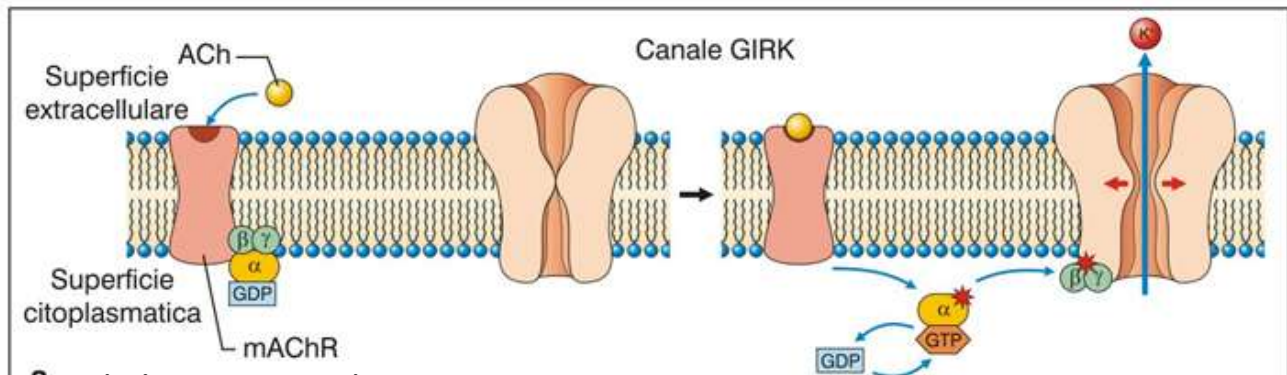
Meccanismo d'azione



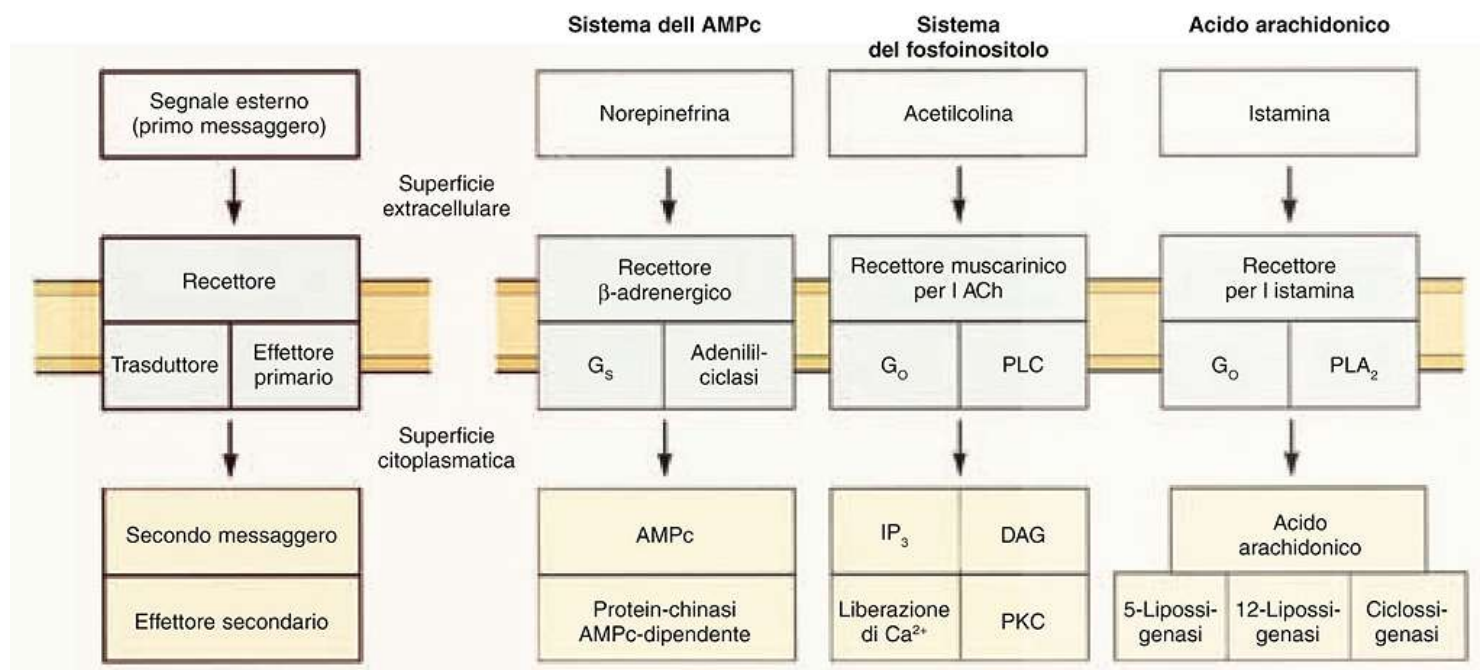
© 2005 edi.ermes milano

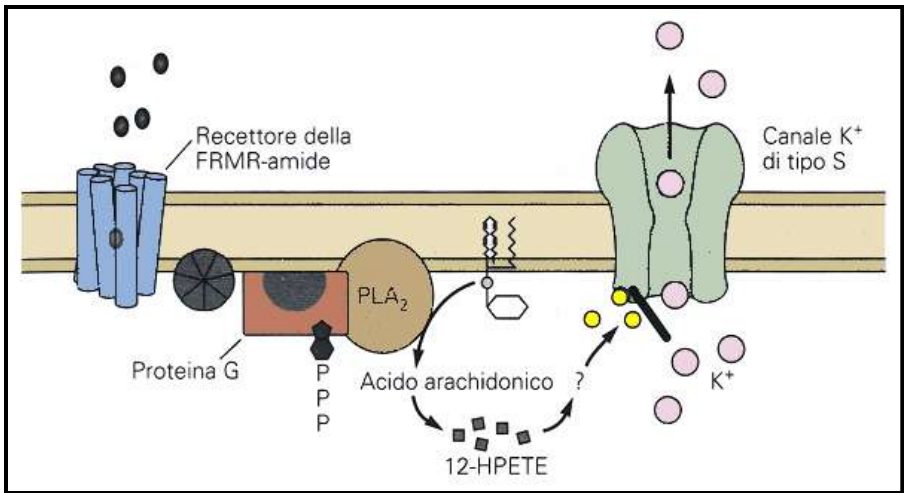
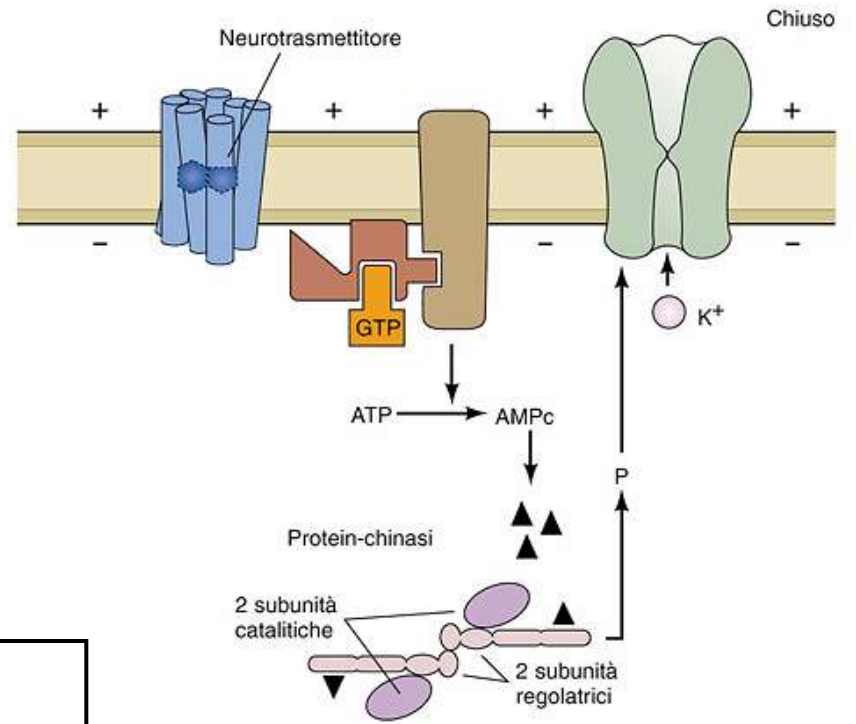
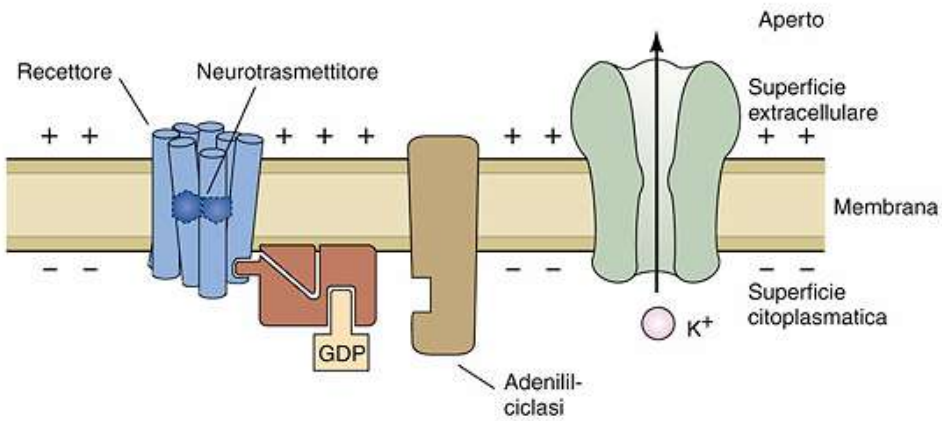
Agonista-recettore → attivazione proteine G, (subunità α β e γ). La subunità α si lega al GDP. Attivazione recettore → scambio GDP-GTP. I complessi GTP- α e β - γ dissociati dal recettore interferiscono con proteine bersaglio (enzimi che producono secondi messaggeri). Alla fine il GTP viene idrolizzato a GDP + fosfato (P_i) e le tre subunità si riuniscono nuovamente con il recettore

Le proteine G possono regolare direttamente canali ionici voltaggio-dipendenti, come i canali del K^+ , Na^+ e Ca^{2+} .

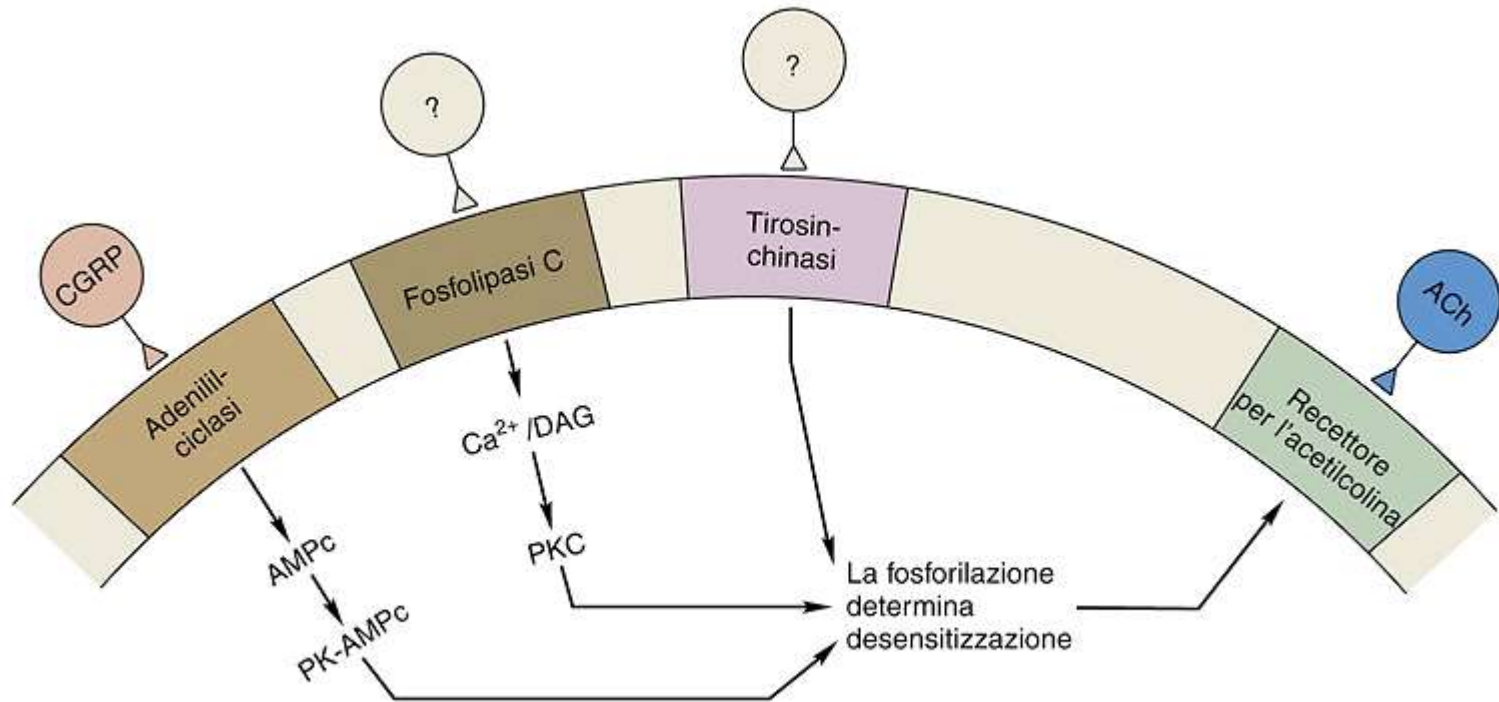


Meccanismo^a del secondo messaggero: Le proteine G possono agire indirettamente sui canali ionici attraverso diversi enzimi (adenilatociclasti, fosfolipasi C e A2) con formazione di secondi messaggeri → attivazione di protein-chinasi → fosforilazione di proteine bersaglio.



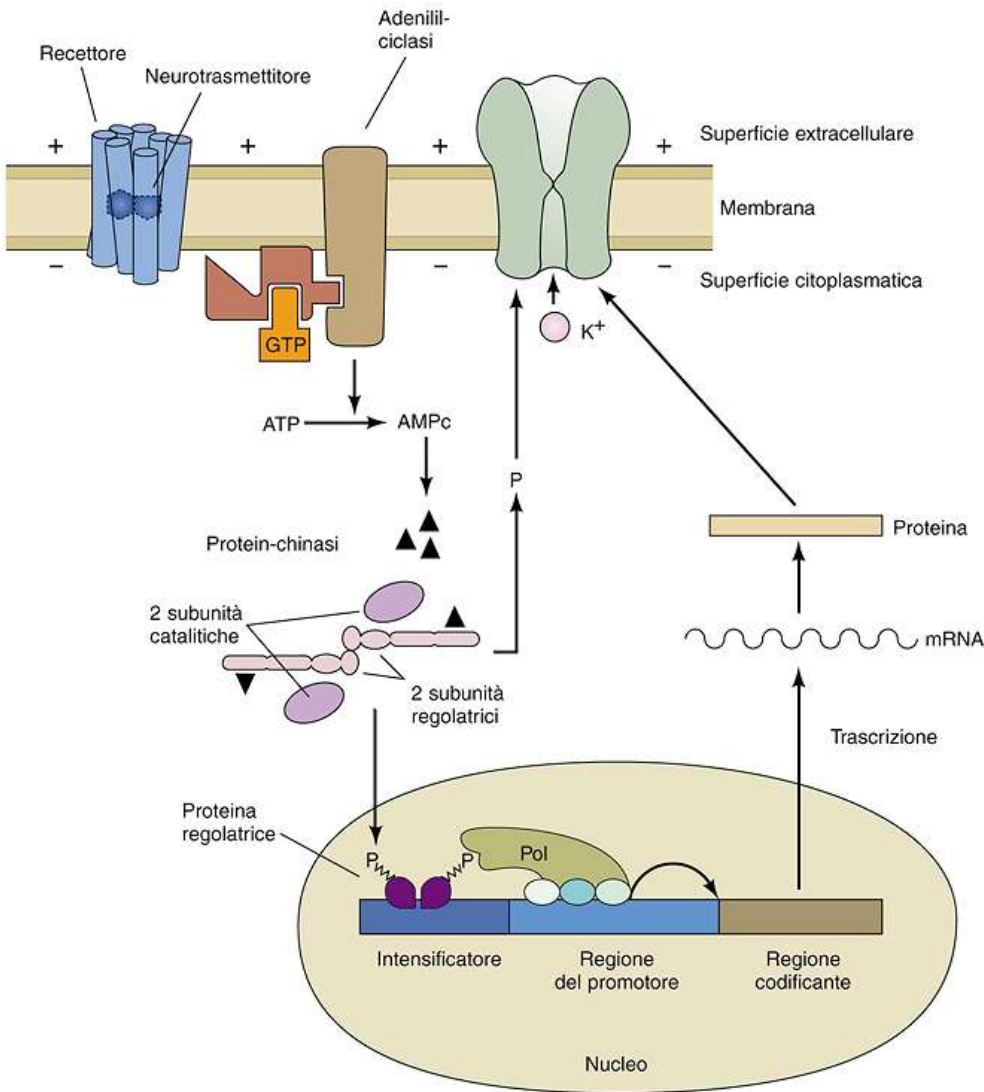


Interazione tra secondi messaggeri



La velocità di desensitizzazione del recettore ionotropico per ACh è modulata da diversi secondi messaggeri tramite l'attivazione di diverse PK che fosforilano il recettore in siti distinti.

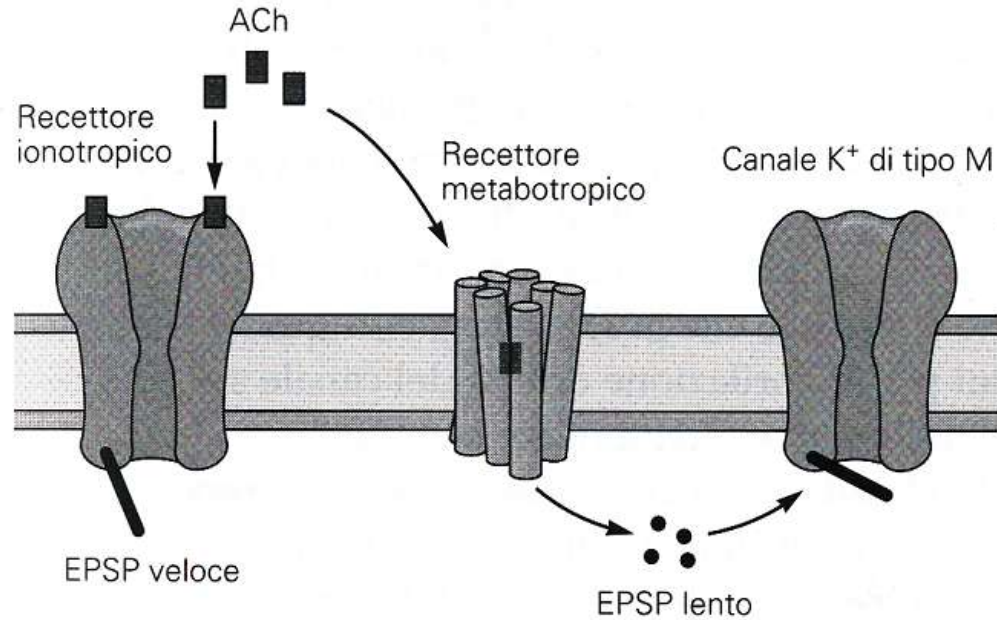
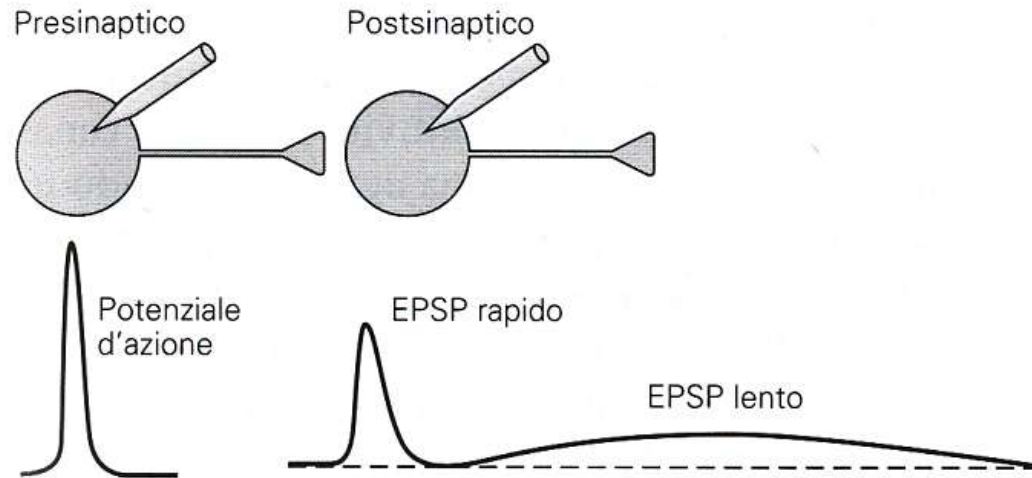
Azione a lungo termine



PK attivate dai secondi messaggeri oltre a produrre la modificazione di proteine già esistenti, possono anche indurre sintesi di nuove proteine modificando l'espressione genica.

Questo tipo di attività può innescare modificazioni di lunga durata che hanno grande importanza nei processi di sviluppo neuronale e della memoria a lungo termine.

Meccanismi di doppio controllo

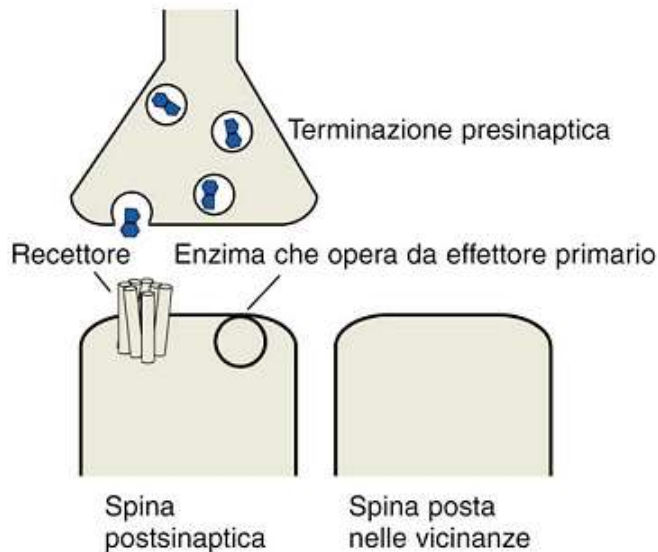


Messaggeri retrogradi

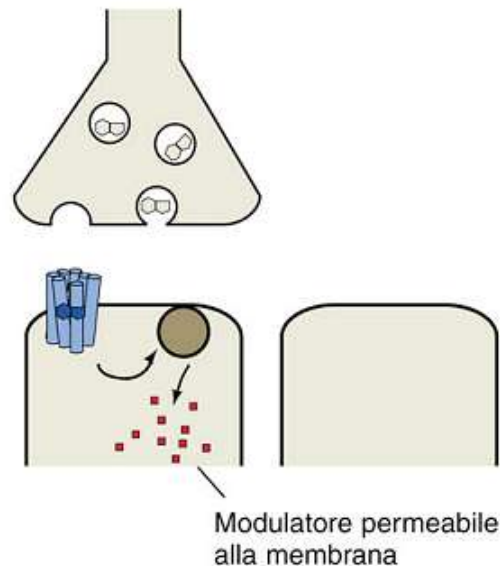
Sono facilmente diffusibili attraverso le membrane (messaggeri transcellulari), sintetizzati a livello postsinaptico diffondono fino al terminale presinaptico determinando modificazioni del rilascio di neurotrasmettitore.

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

A Liberazione di un neurotrasmettitore convenzionale



B Attivazione



C Trasmissione transcellulare di segnali

