

## Tipi di neurotrasmettitori

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

- acetilcolina
- amine biogene (dopamina, adrenalina, noradrenalina)
- istamina
- aminoacidi (GABA, glicina, glutammato)
- ATP

### **Neuropeptidi:**

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

## Tipi di recettori

### **Recettori ionotropici**

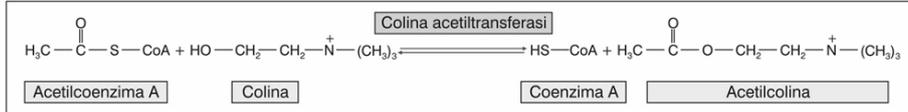
sono costituiti da canali ionici per diverse specie ioniche, controllati chimicamente. Hanno tipicamente una risposta rapida e poco duratura.

### **Recettori metabotropici**

Sono costituiti da un recettore accoppiato ad altre proteine, responsabili di reazioni enzimatiche. Si basano su due tipi di meccanismo:

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

## Acetilcolina (ACh)



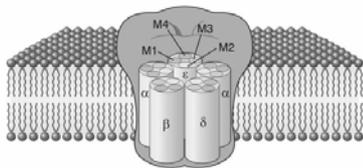
© 2005 edi.ermes milano

Viene liberata dai terminali dei motoneuroni, dai neuroni pregangliari del SNA, dai neuroni postgangliari del parasimpatico ed in varie zone del SNC, dove svolge un ruolo essenziale nei processi cognitivi (Alzheimer).

Esistono due categorie di recettori per l'ACh:

- recettori nicotinici, di tipo ionotropico
- recettori muscarinici, di tipo metabotropico

## Recettori nicotinici

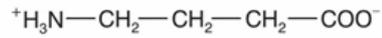


Si distinguono in recettori periferici e recettori centrali, entrambi costituiti da cinque unità.

I recettori periferici sono canali per  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , e contengono dei siti di fosforilazione responsabili del fenomeno della desensitizzazione.

I recettori centrali possono avere caratteristiche funzionali molto varie, e sono caratterizzati da una elevata permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$ .

## Acido $\gamma$ -aminobutirrico (GABA)



Acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA)

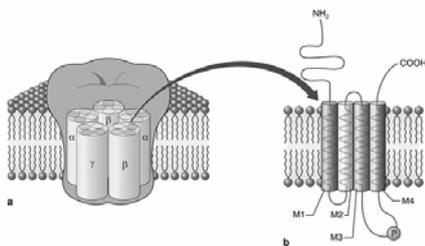
È il principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC.

In generale, il GABA provoca una iperpolarizzazione della membrana, responsabile dell'effetto inibitorio.

Anche per questo neurotrasmettitore esistono due categorie di recettori:

- recettori GABA<sub>A</sub>, di tipo ionotropico
- recettori GABA<sub>B</sub>, di tipo metabotropico
- recettori GABA<sub>C</sub>, di tipo ionotropico, presenti solo nella retina

## Recettori GABA<sub>A</sub>

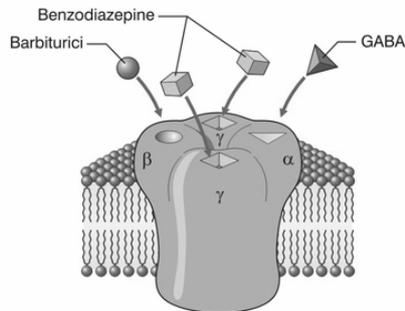


Sono costituiti da cinque subunità, con differenti gradi di omologia; finora sono noti 20 tipi di subunità.

Le subunità formano un canale attivato chimicamente selettivamente permeabile agli anioni (Cl<sup>-</sup>).

È presente un sito di fosforilazione che consente di modulare in senso positivo o negativo le correnti GABAergiche, a seconda delle subunità che costituiscono il recettore.

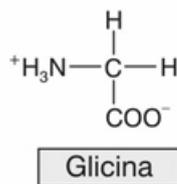
## Recettori GABA<sub>A</sub>



Sono il bersaglio di diverse sostanze neuroattive, che si legano a siti specifici aumentando la sensibilità di questi recettori al GABA.

Le principali sostanze possono essere sostanze esogene, come le benzodiazepine, i barbiturici e l'alcool, o sostanze endogene, come i neurosteroidi.

## Glicina



È il principale neurotrasmettitore inibitorio del midollo allungato e del midollo spinale.

Analogamente al GABA, provoca una iperpolarizzazione della membrana, responsabile dell'effetto inibitorio.

Nel midollo spinale può essere liberato assieme al GABA, rispetto al quale mostra una risposta più rapida.

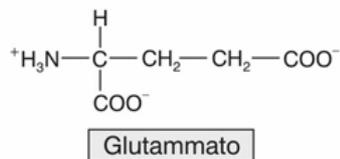
## Recettori per la glicina

Sono costituiti da cinque subunità, tre di tipo  $\alpha$  e due di tipo  $\beta$ , che costituiscono un canale permeabile al  $\text{Cl}^-$ .

Sono presenti soprattutto nel midollo spinale e nel midollo allungato, dove sono coinvolti nei riflessi spinali e nella coordinazione motoria.

Sia i recettori per il GABA che quelli per la glicina possono avere effetti eccitatori durante lo sviluppo postnatale, poiché in queste condizioni la concentrazione di  $\text{Cl}^-$  all'interno dei neuroni è molto più elevata che nei neuroni adulti.

## Glutammato



È il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC.

Una volta liberato, il glutammato viene ricaptato sia dai neuroni che dalle cellule gliali.

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

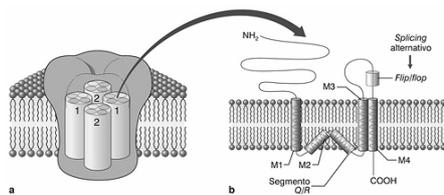
## Recettori per il glutammato

Esistono sia recettori ionotropici che metabotropici.

In base alla loro affinità per il glutammato, vengono distinte due classi principali di recettori ionotropici:

- recettori a bassa affinità, o non-NMDA, i quali, a loro volta, si suddividono in:
  - recettori AMPA
  - recettori kainato
- recettori ad alta affinità, o NMDA (perché legano il N-metil-D-aspartato)

## Recettori AMPA

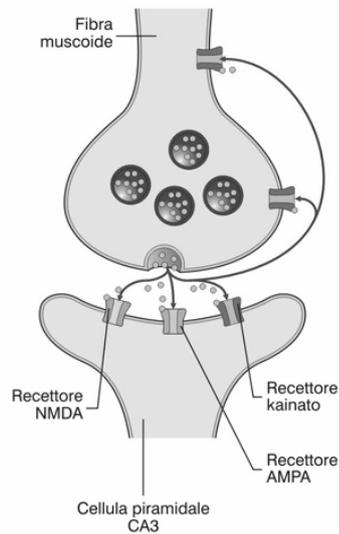


Sono espressi in tutto il SNC e mediano la trasmissione eccitatoria rapida. Sono costituiti da quattro subunità.

Sono canali permeabili ai cationi, ma alcuni tipi non sono permeabili al calcio. Presentano cinetiche di attivazione e inattivazione molto rapide, ed una forte rettificazione a potenziali di membrana positivi.

Una sequenza di 38 aminoacidi può essere di tipo *flip*, a corrente più alta, e *flop*, a più facile desensitizzazione.

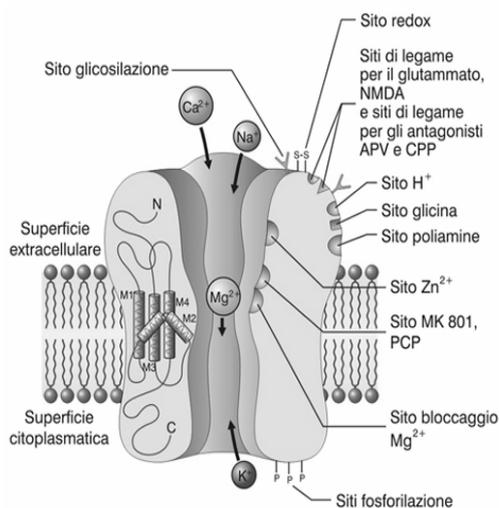
## Recettori kainato



Sono diffusi in tutto il SNC (ippocampo, cervelletto, midollo spinale, talamo), ma la mancanza di inibitori specifici non ha permesso di studiarli adeguatamente.

Rispetto agli AMPA inducono correnti più modeste e cinetiche di inattivazione più lente.

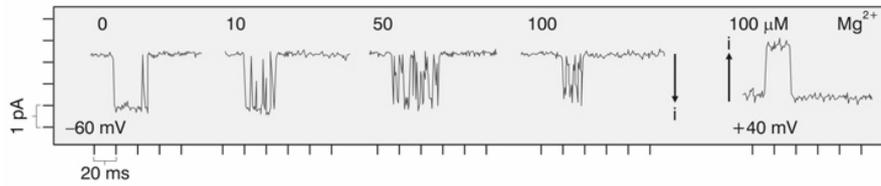
## Recettori NMDA



Hanno una sensibilità al glutammato mille volte superiore agli altri recettori.

Sono attivati sia dal glutammato che dal voltaggio, sono molto permeabili al calcio e presentano cinetiche lente. Al potenziale di riposo sono bloccati dal magnesio.

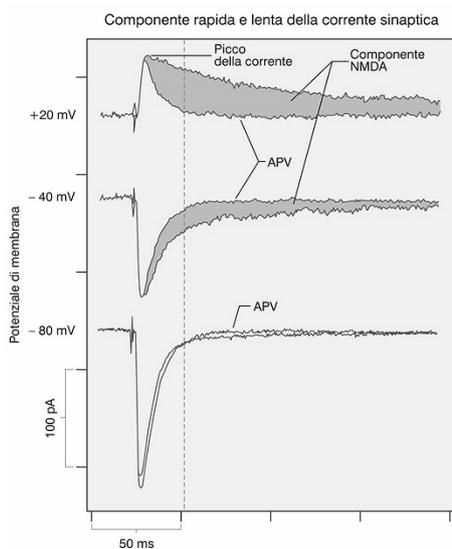
## Recettori NMDA



Il voltaggio agisce in modo indiretto, diminuendo la probabilità che il Mg<sup>2+</sup> blocchi il canale, ed aumentando quindi il tempo medio di apertura.

Al potenziale di riposo il recettore, anche se attivato dal glutammato, non conduce.

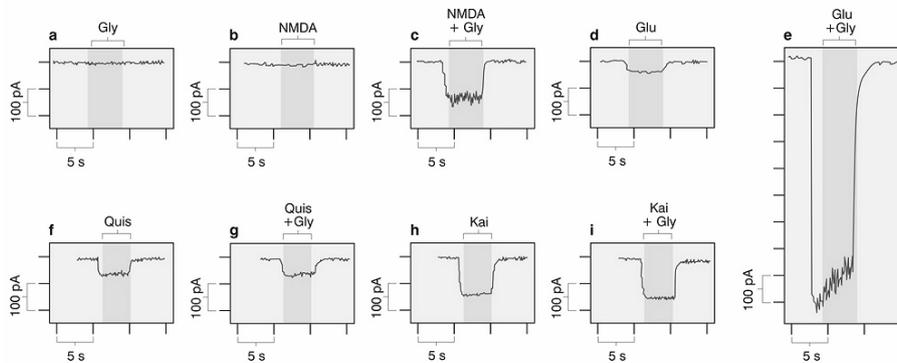
## Recettori NMDA



In genere i recettori NMDA sono colocalizzati con gli AMPA.

La depolarizzazione rapida indotta dagli AMPA funziona da innesco per l'attivazione degli NMDA, come si può dimostrare bloccando questi ultimi con l'acido 2-amino-5-fosfovalerianico (APV).

## Recettori NMDA



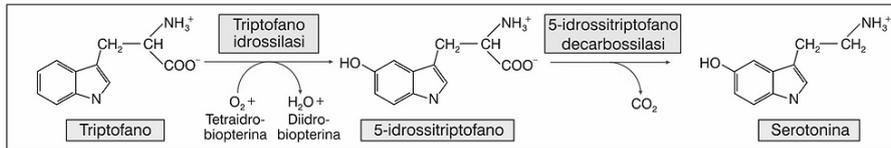
Il recettore NMDA è modulato dalla glicina, che aumenta in modo marcato l'ampiezza della risposta. In condizioni normali, la glicina è presente in concentrazioni sufficienti ad assicurare un buon funzionamento dei recettori NMDA.

## Recettori NMDA

I recettori NMDA sono molto permeabili al calcio, che svolge un ruolo essenziale nei fenomeni di plasticità sinaptica (LTP, LTD).

Tuttavia, un ingresso eccessivo di calcio nel neurone può attivare proteasi e fosfolipasi calcio-dipendenti, con formazione di radicali liberi e conseguente morte cellulare.

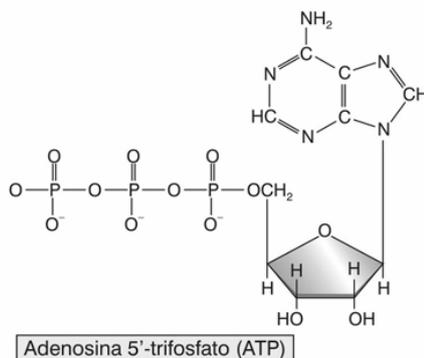
## Serotonina (5-HT)



È importante per il ritmo sonno-veglia, ed è coinvolta nelle sindromi maniaco-depressive. I recettori, in base alle loro caratteristiche, sono suddivisi in sette sottogruppi:

- recettori 5-HT<sub>3</sub>, di tipo ionotropico, presenti nel SNC e nel periferico (fibre sensoriali e afferenti primarie).
- recettori 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub>, di tipo metabotropico.

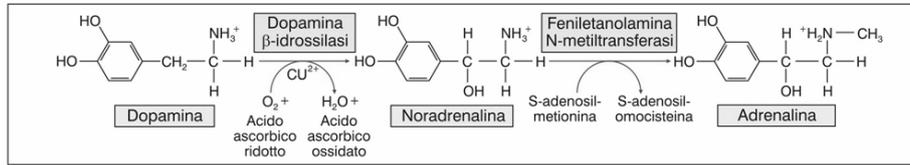
## ATP e adenosina (purine)



Sono utilizzate nel SNC e in alcune parti del SNA (simpatico) ed appaiono particolarmente importanti per la genesi del dolore.

I recettori P2X sono canali cationici particolarmente permeabili al calcio. Possono avere localizzazione presinaptica (liberazione di altri neurotrasmettitori).

## Catecolamine



Possono fungere sia da ormoni che da neurotrasmettitori.

La noradrenalina è contenuta soprattutto nel *locus coeruleus* ed è il neurotrasmettitore postgangliare del simpatico.

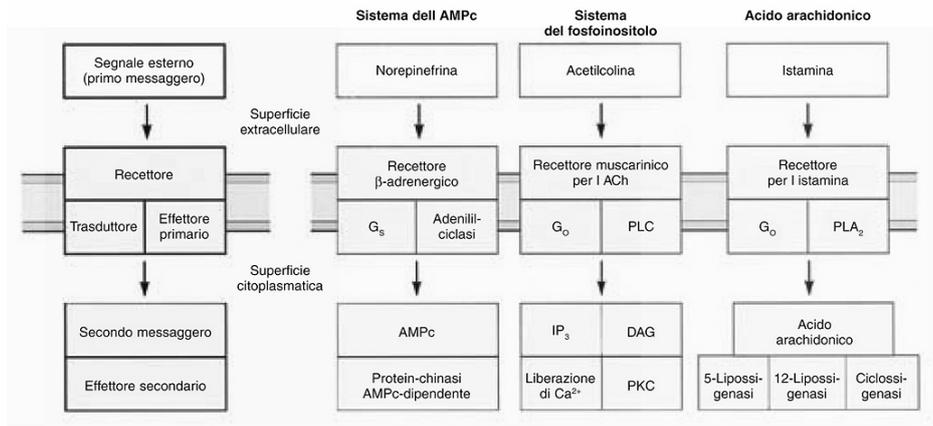
I recettori sono solo di tipo metabotropico.

## Regolazione sinaptica indiretta

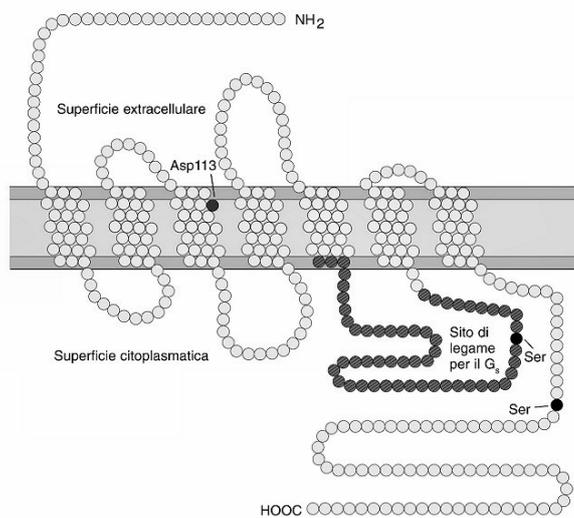
Questi sistemi sono costituiti da un elemento recettoriale e da altre proteine, responsabili di reazioni enzimatiche. Si possono basare su due tipi di meccanismo:

- **recettori metabotropici accoppiati a proteine G** (recettori  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenergici, recettori muscarinici per l'ACh, recettori GABA<sub>B</sub>, alcuni recettori del glutammato e della serotonina, recettori dei neuropeptidi)
- **recettori metabotropici della tirosin-chinasi** (recettori ormonali, recettori dei neuropeptidi, recettori dei fattori di crescita)

# Meccanismo del secondo messaggero



# Struttura del recettore



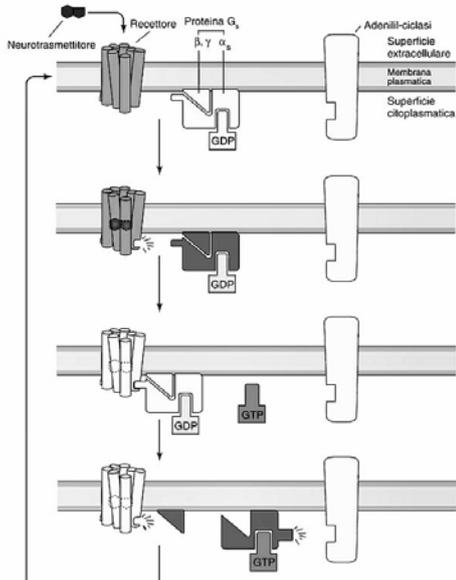
# Meccanismo d'azione

Il legame con il neurotrasmettitore modifica la conformazione del recettore esponendo il sito legante per la proteina  $G_s$

La diffusione del neurotrasmettitore attraverso il doppio strato lipidico della membrana determina l'associazione del complesso neurotrasmettitore-recettore con la proteina  $G_s$ , attivando quest'ultima mediante lo scambio GDP-GTP

La sostituzione di un GTP al posto del GDP determina la dissociazione del complesso  $G_s$  e la conseguente esposizione, sulla subunità  $\alpha$ , di un sito legante per l'adenilil-ciclasi

La subunità  $\alpha$  si lega alla ciclasi e la attiva. La ciclasi attivata inizia a produrre parecchie molecole di AMPc

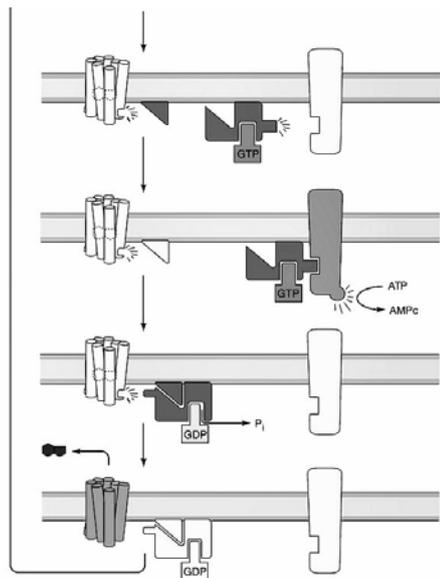


# Meccanismo d'azione

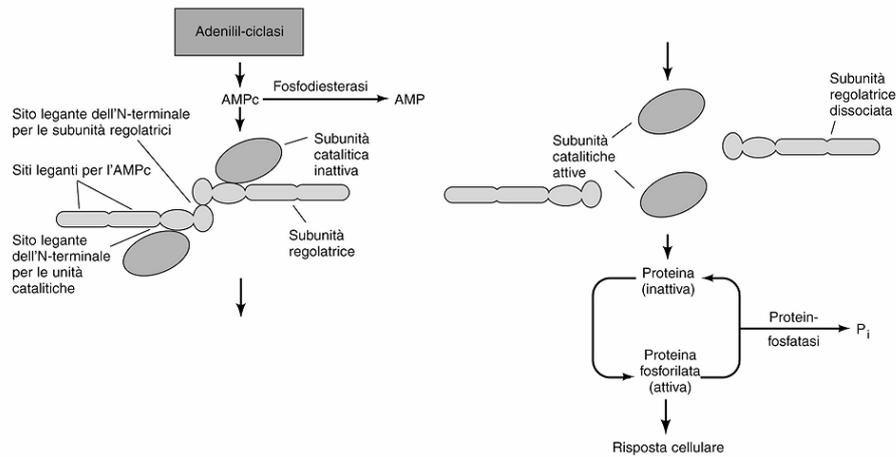
La subunità  $\alpha$  si lega alla ciclasi e la attiva. La ciclasi attivata inizia a produrre parecchie molecole di AMPc

L'idrolisi del GTP della subunità  $\alpha$  fa ritornare quest'ultima alla sua conformazione originale e ne determina il distacco dalla ciclasi (che diviene inattiva), nonché la ricombinazione con il complesso  $\beta\gamma$

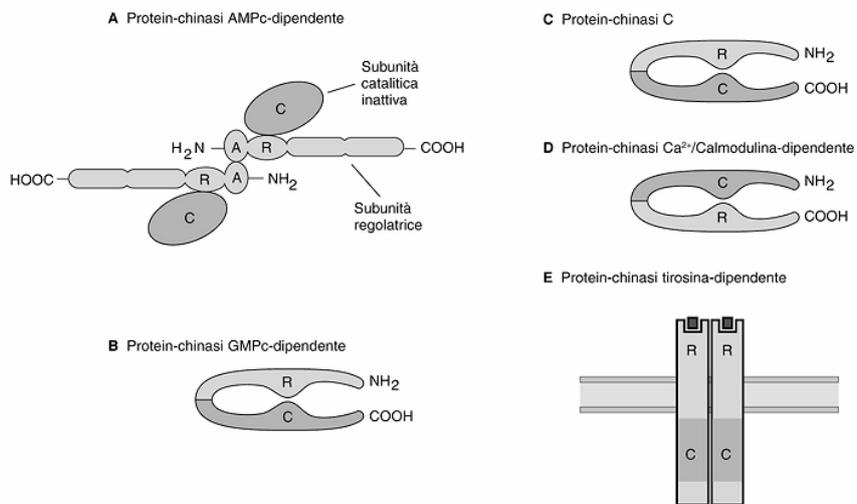
Il processo di attivazione della ciclasi si ripete finché la dissociazione del neurotrasmettitore dal recettore non fa ritornare quest'ultimo alla sua conformazione originaria



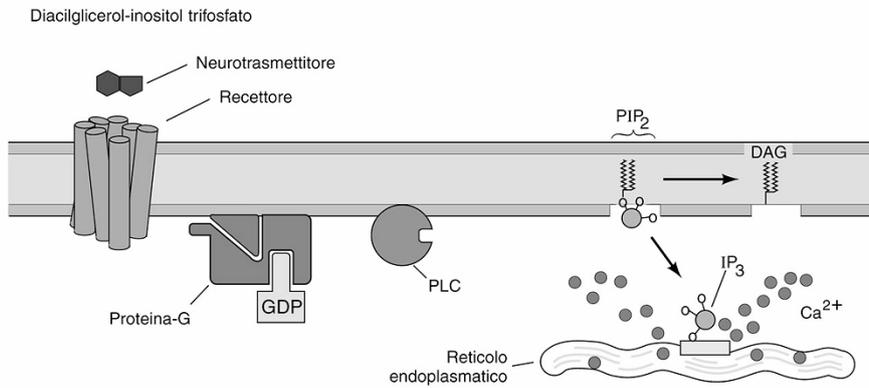
## Protein-chinasi AMPc-dipendente



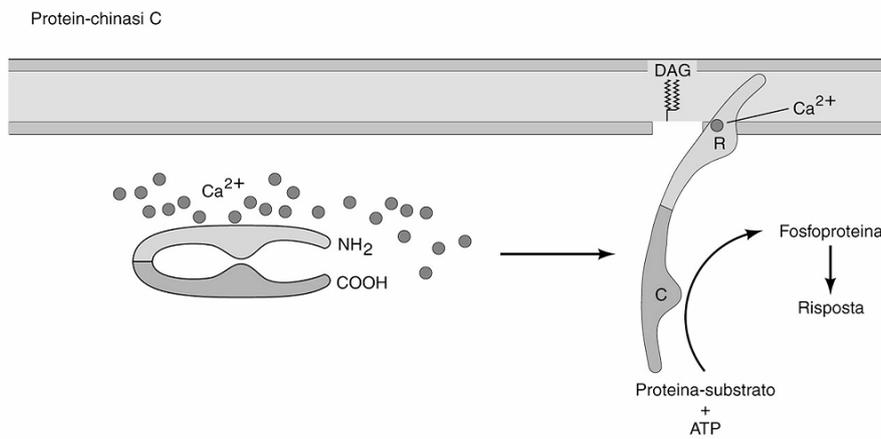
## Altri tipi di protein-chinasi



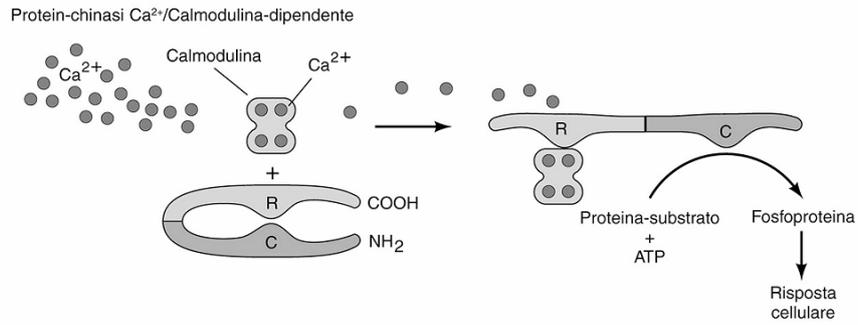
## IP<sub>2</sub> (fosfatidil-inositol-difosfato), IP<sub>3</sub> e DAG (diacilglicerolo)



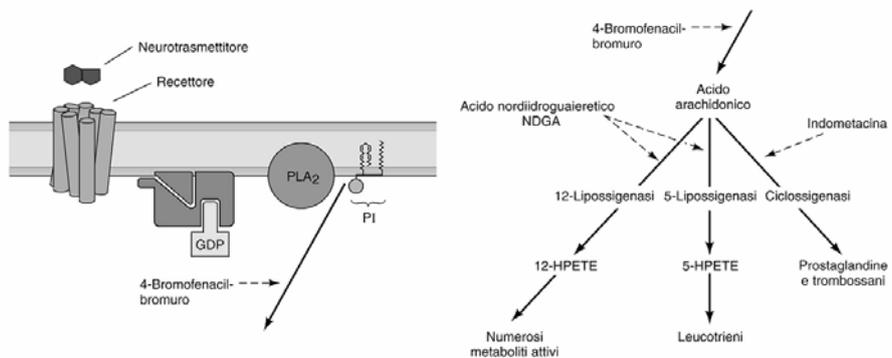
## IP<sub>2</sub> (fosfatidil-inositol-difosfato), IP<sub>3</sub> e DAG (diacilglicerolo)



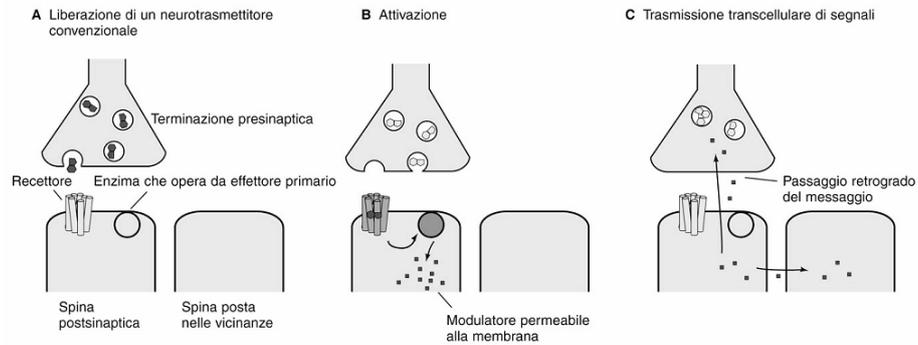
## IP<sub>2</sub> (fosfatidil-inositol-difosfato), IP<sub>3</sub> e DAG (diacilglicerolo)



## Acido arachidonico



## Diffusione del secondo messaggero



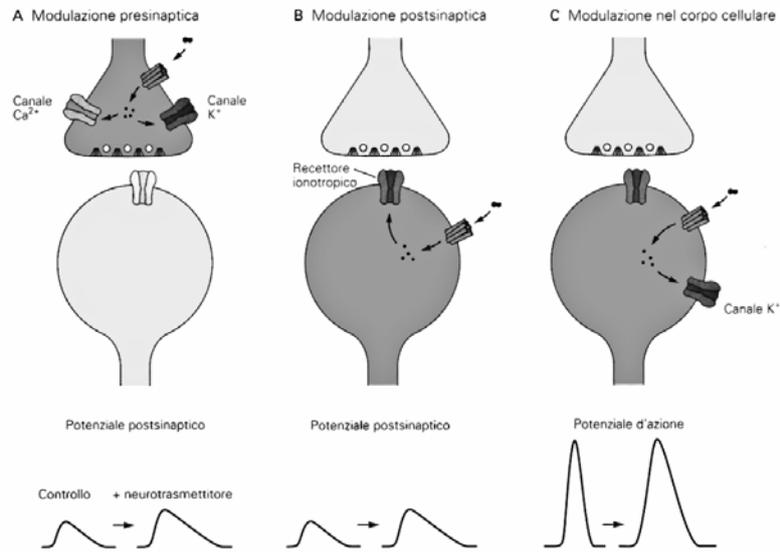
## Secondi messaggeri gassosi

Si conoscono due secondi messaggeri gassosi: NO e CO.

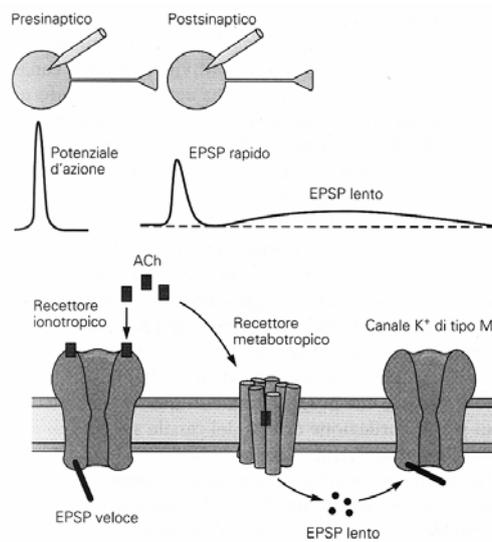
Possono attraversare facilmente le membrane, agiscono facilmente sulle cellule vicine, ed hanno una emivita estremamente ridotta.

Agiscono entrambi stimolando la sintesi di GMPc, che a sua volta attiva una protei-chinasi GMPc-dipendente.

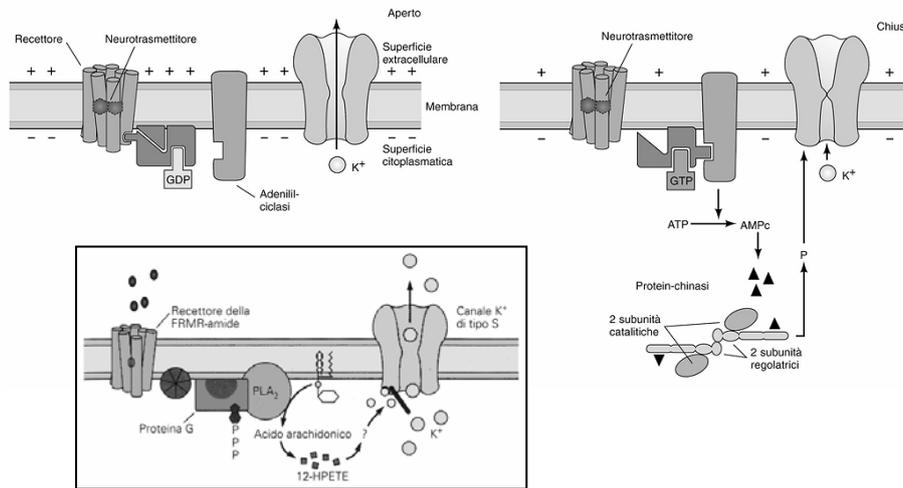
## Siti d'azione dei recettori metabotropici



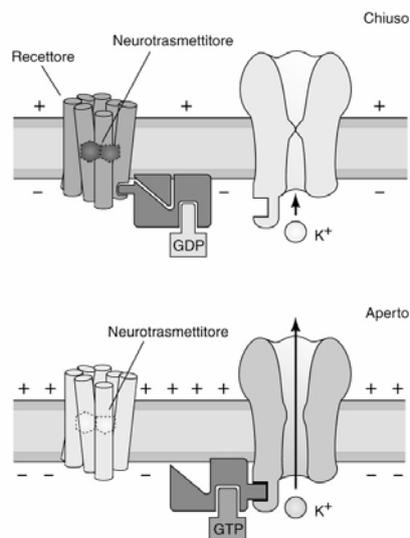
## Meccanismi di controllo doppi



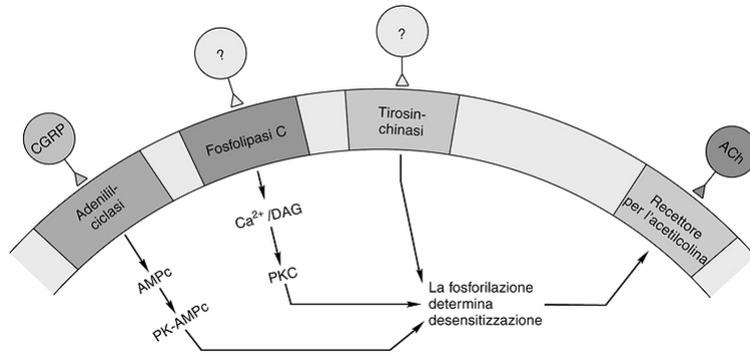
## I secondi messaggeri possono sia aprire che chiudere i canali ionici



## Attivazione diretta di un canale ionico



## Interazione tra secondi messaggeri



## Azione a lungo termine

