

# SINAPSI E NEUTRASMISSIONI

# NEUROTRASMETTITORI

In sinapsi chimiche assicurano comunicazione tra un neurone e l'altro.

Caratteristiche dei neurotrasmettitori sono legate al meccanismo della trasmissione sinaptica.

- 1) Molecole sintetizzate da precursori chimici (nel citoplasma o nel nucleo)
- 2) Sintesi avviene sotto il controllo di enzimi specifici
- 3) Immagazzinamento nelle vescicole presinaptiche
- 4) Le molecole che fuoriescono nel citoplasma vengono distrutte da enzimi

# NEUROTRASMETTITORI

- 5) Arrivo di depolarizzazione al terminale sinaptico=> vescicole si fondono con la membrana e rilascio del neurotrasmettitore nello spazio sinaptico.
- 6) Legame neurotrasmettitore-recettore sulla membrana postsinaptica con conseguente modulazione permeabilità di membrana.
- 7) Legame neurotrasmettitore-autorecettore sulla membrana presinaptica con conseguente modulazione del rilascio del neurotrasmettitore.
- 8) Terminazione di azione dovuta a:
  - => Ricaptazione ad opera del neurone presinaptico (dopamina, noradrenalina).
  - => Idrolisi ad opera di enzimi nello spazio extracellulare (Ach).

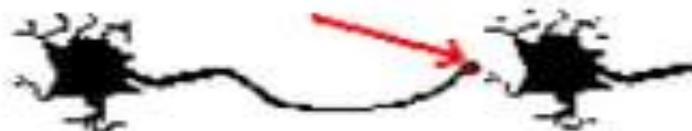
# I neurotrasmettitori

**Per essere definita neurotrasmettitore una sostanza deve:**

1. Essere prodotta nel neurone



2. Deve essere rinvenuta nel neurone.



3. Deve essere rilasciata dal neurone quando questo è stimolato (depolarizzato).



4. Quando è rilasciata deve agire sul recettore postsinaptico e produrre un effetto biologico.



5. Quando viene rilasciata deve essere inattivata o attraverso un meccanismo di ricaptazione o per trasformazione enzimatica.

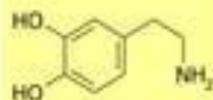


6. Se applicata alla membrana postsinaptica deve avere lo stesso effetto di quando è rilasciata dal neurone



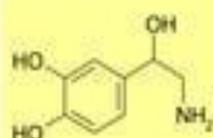
## I principali neurotrasmettitori e le loro funzioni

### Dopamina



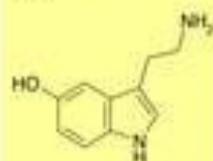
Controlla i livelli di allerta in molte parti del cervello e presiede alle funzioni motorie. Nel **morbo di Parkinson** si riscontra un calo nei livelli di dopamina con conseguente difficoltà nei movimenti volontari.

### Norepinefrina (Noradrenalina)



Regola la risposta di funzioni vitali (battito cardiaco, respirazione) a situazioni di stress o pericolo. Induce lo stato di allerta fisico e mentale e regola l'umore.

### Serotonina



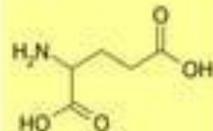
Regola l'umore e il sonno. Difetti nella produzione di serotonina sono alla base di disturbi depressivi. Il **Prozac** un farmaco antidepressivo agisce bloccando la rimozione naturale dell'eccesso di serotonina.

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



Il principale neurotrasmettitore inibitorio. Livelli bassi di GABA determinano crisi epilettiche

### Glutammato



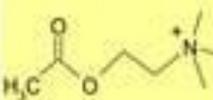
Il principale neurotrasmettitore eccitatorio. Fondamentale nei meccanismi dell'apprendimento e della memoria a lungo termine.

### Endorfine, encefaline (peptidi oppioidi)

**Met-enkefalina:**  
Tyr-Gly-Gly-Phe-  
Met

Regolano le sensazioni di dolore e fame. Endorfine forma abbreviata da "endogenous morphine". Si legano ai recettori degli oppioidi: favoriscono il rilascio di dopamina nelle sinapsi.

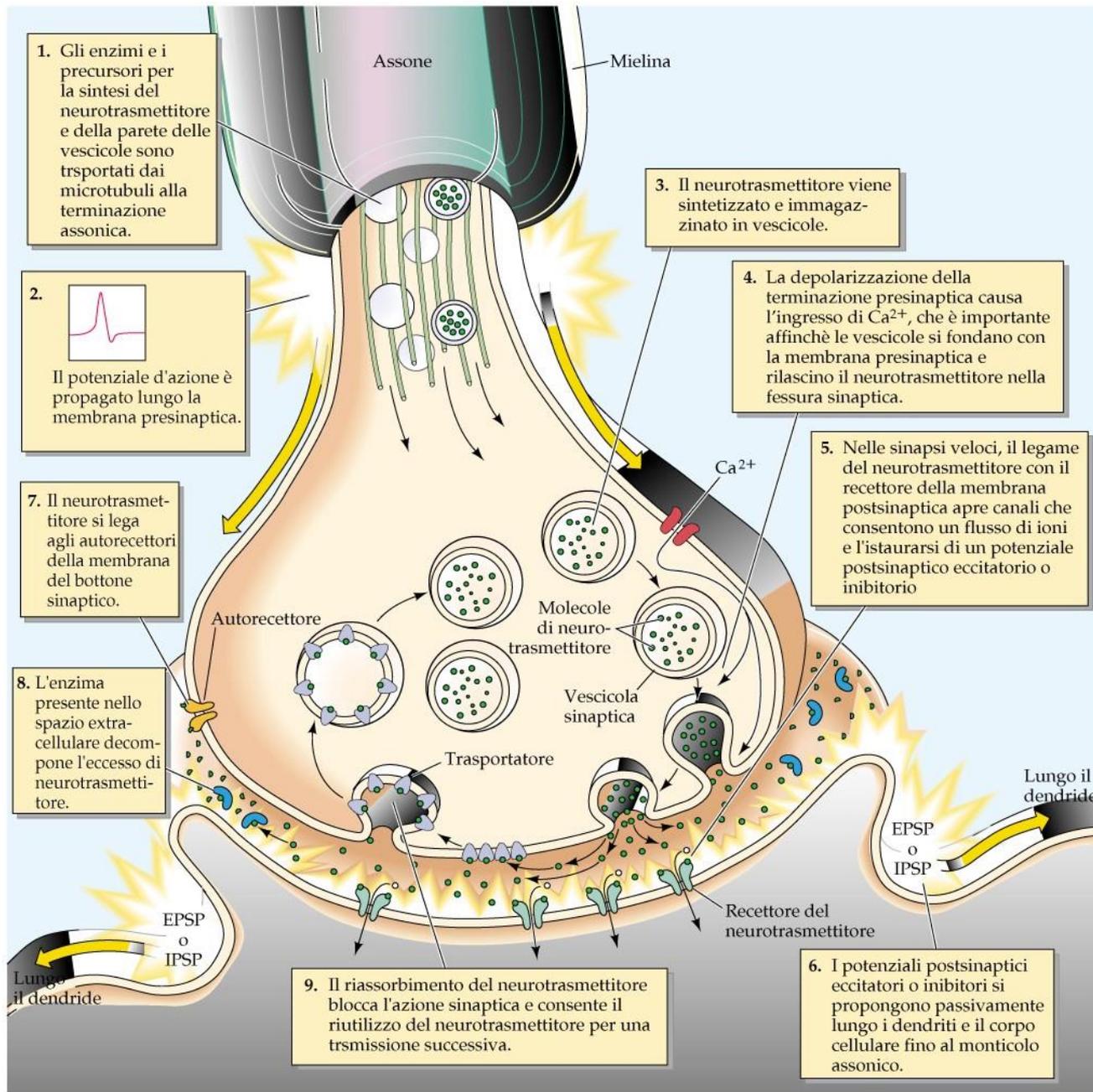
### Acetilcolina



Controlla le aree del cervello deputate alle funzioni della attenzione, memoria e apprendimento. Pazienti affetti da **morbo di Alzheimer** hanno bassi livelli di acetilcolina nella corteccia cerebrale.

# COME DETERMINARE SE UNA SOSTANZA E' UN NEUROTRASMETTITORE

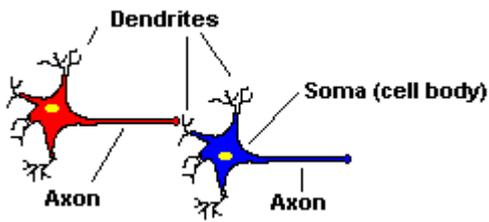
- 1) Presenza nel neurone di enzimi specifici (sintesi e idrolisi)
- 2) Presenza nel bottone sinaptico, possibilmente nelle vescicole presinaptiche
- 3) Evidenza di rilascio dal neurone presinaptico mediante stimolazione elettrica
- 4) Modulazione della permeabilità di membrana del neurone postsinaptico correlata con deposito di neurotrasmettitore
- 4b) Tale modulazione deve essere = a quella prodotta da eccitazione del neurone presinaptico
- 5) Esistenza di recettori postsinaptici
- 6) Esistenza di meccanismi di inattivazione => Riassorbimento  
=> Idrolisi



# TECNICHE DI INDIVIDUAZIONE DI NEUROTRASMETTITORI

Grosse difficoltà metodologiche: quantità limitate di piccole molecole in spazi ristretti, dove sono presenti moltissimi neuroni e sostanze diverse

- **Istofluorescenza:**  
Neuroni monoaminergici esposti a formaldeide sono fluorescenti.
- **Autoradiografia:**  
Neurotrasmettitore marcato con isotopo radioattivo.  
Tessuto fotografato con emulsione speciale che reagisce a radioattività.
- **Immunoistochimica di anticorpi monoclonali**  
Produzione su vasta scala di anticorpi per proteine specifiche
- **Microiontoforesi**  
Simultaneo deposito di sostanza attiva e registrazione intracellulare



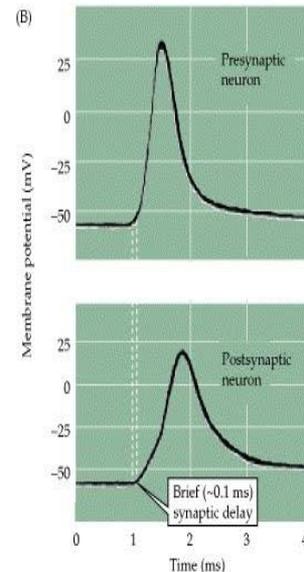
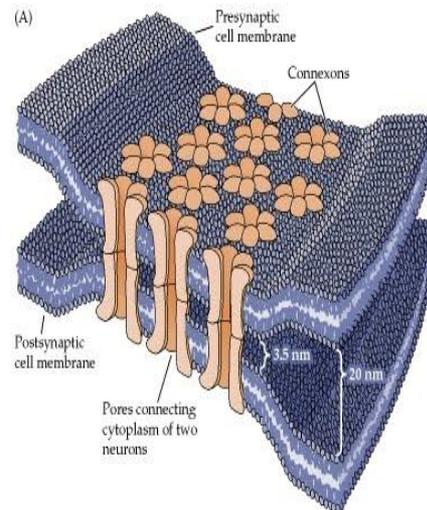
# LA SINAPSI



Sono le giunzioni che collegano due neuroni e permettono il passaggio dell'impulso.

Vi sono 2 tipi di sinapsi:

**SINAPSI ELETTRICHE:**  
poco diffuse (cuore, tubo digerente)



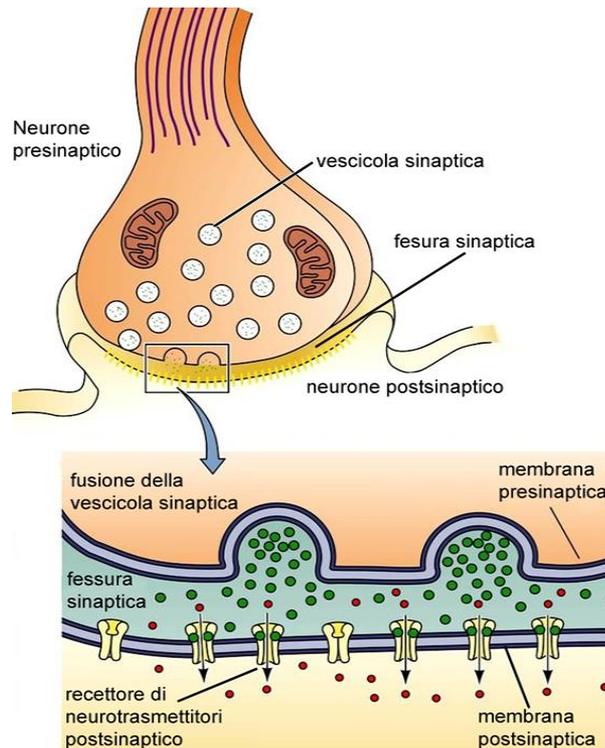
## SINAPSI CHIMICHE

Le più diffuse.

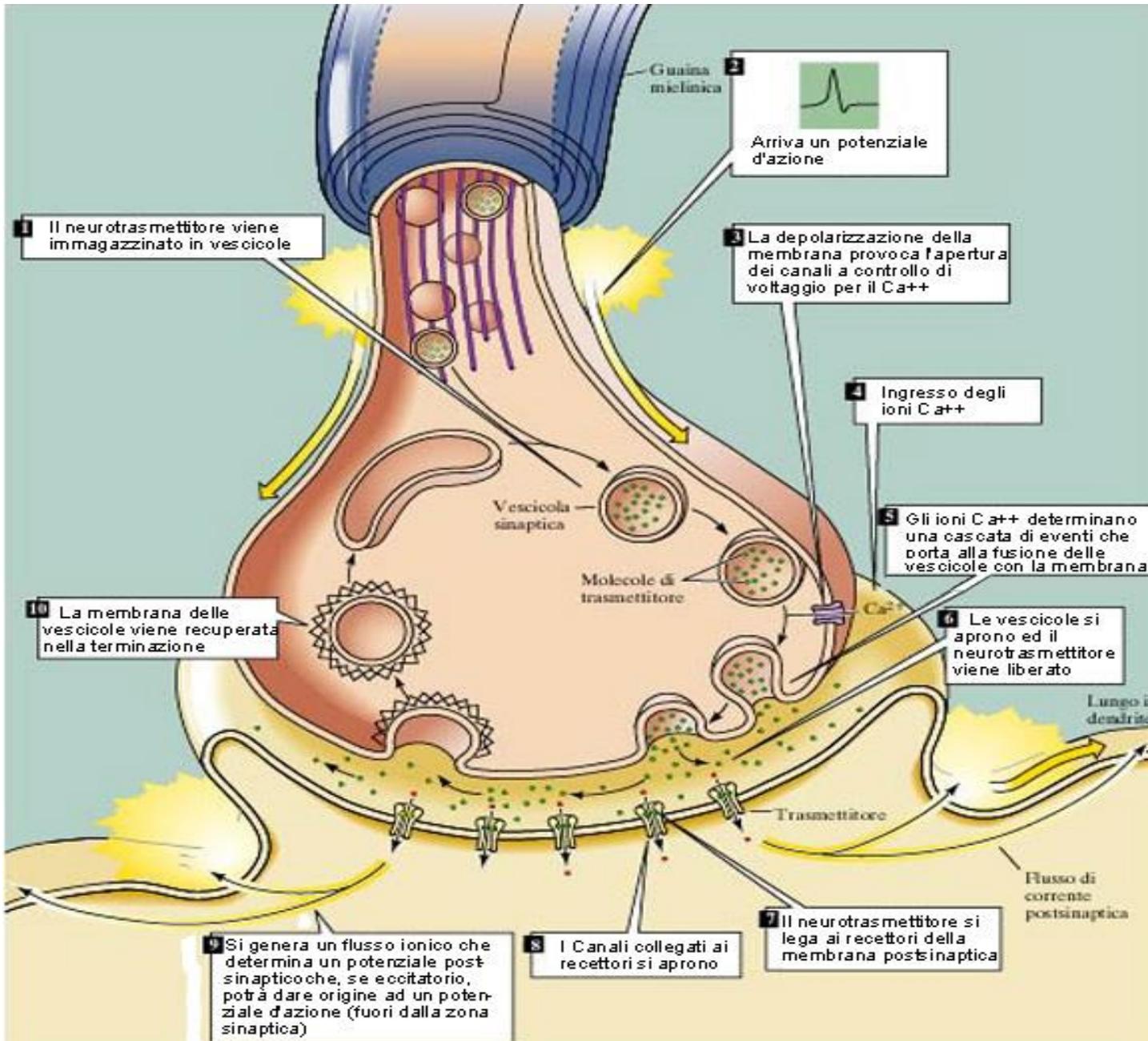
I due neuroni non vengono in contatto tra loro,  
ma lasciano uno spazio(*spazio sinaptico*) in

Cui viene riversato una sostanza:

il **neurotrasmettitore**.



# Vediamo in dettaglio



***L'impulso è mono-direzionale***

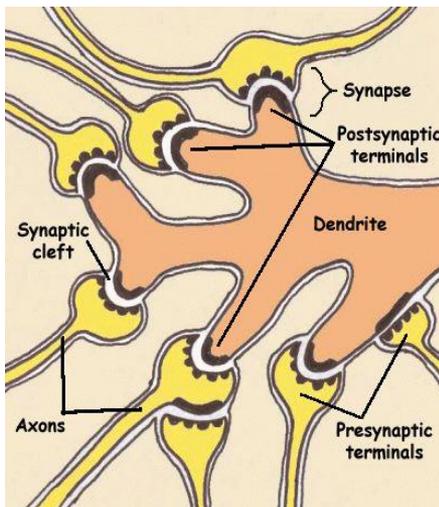
**Esistono due tipi di sinapsi chimiche:**

**ECCITATORIE:** L'impulso nella terminazione postsinaptica produce una **depolarizzazione** nella membrana postsinaptica

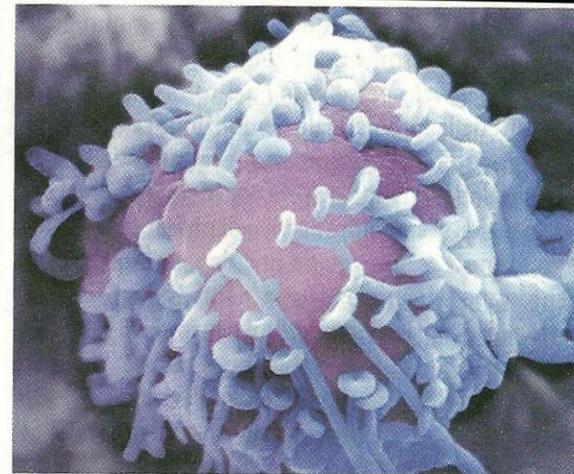
**INIBITORIE:** L'impulso nella terminazione postsinaptica produce una **iperpolarizzazione** nella membrana postsinaptica, aprendo altri canali come ad esempio quelli del cloro.

Abbiamo 100 miliardi di neuroni, ognuna della quali presenta più di 50.000 sinapsi con le quali entra in contatto con altri neuroni (alcune inibitorie, altre eccitatorie).

L'informazione ottenuta è l'elaborazione di tutti questi impulsi (**fenomeno della sommazione**)



► **31.18** Il corpo cellulare di questo neurone (in viola) è interamente ricoperto da terminazioni sinaptiche (in blu) di altri neuroni.



# I NEUROTRASMETTITORI

Ve ne sono diverse decine ed altri vengono scoperti.

Farmaci, droghe ed altre sostanze possono interferire con il funzionamento dei neurotrasmettitori

I neurotrasmettitori più importanti sono:

- 1) amminoacido **GABA** (acido gamma-ammino-butirrico)

Neurotrasmettitore **inibitorio**: provoca, nella terminazione postsinaptica, un'apertura dei canali  $\text{Cl}^-$  con conseguente **iperpolarizzazione** della membrana, di solito facendo aprire i canali del  $\text{Cl}^-$

**COREA DI HUNTINGTON:** malattia degenerativa portata da un allele dominante provocata da una  
*perdita delle sinapsi GABA*

Storia di una famiglia

Gli **ANSIOLITICI** ( tutte le *benzodiazepine* come ad es. il Tavor, Lexotan).

Queste sostanze si legano ai recettori GABA aumentando l'affinità con questo neurotrasmettitore.

Quindi più che ridurre l'ansia, rendono più efficace l'azione del GABA.



**L'ALCOOL** potenzia l'effetto del GABA, deprimendo l'azione di certi centri cerebrali superiori che controllano il comportamento umano

**DANNI:**

- perdita di riflessi e lucidità mentale
- dipendenza
- danni al fegato (cirrosi epatica)
- demenza permanente (*sindrome di Korsakoff*)

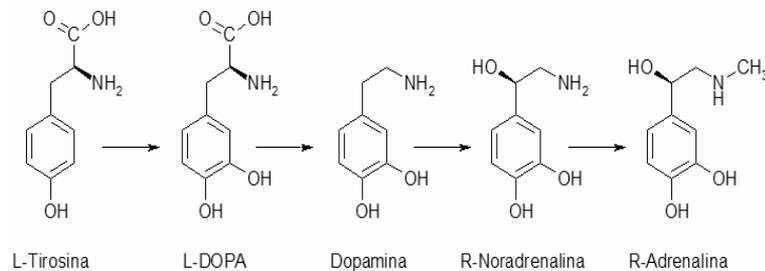


**2) ACETILCOLINA:** agisce nei muscoli scheletrici, ma anche nel SNC e SNP.

(Sia eccitatorio che inibitorio)

**2) ACETILCOLINA:** agisce nei muscoli scheletrici, ma anche nel SNC e SNP. (Sia eccitatorio che inibitorio)

### 3) **AMMINE BIOGENE:** derivano dalla tirosina



Adrenalina, noradrenalina e dopamina vengono chiamate anche *catecolammine*

**Sono molto diffuse nel nostro corpo:**

**ADRENALINA E NORADRENALINA:** sono considerati anche ormoni agiscono in casi di *emergenza, pericolo*, attivando le risposte del nostro organismo.



## DOPAMINA

E' presenta in alcuni neuroni encefalici che coordinano il **comportamento motorio**

Una carenze di questi neuroni provoca il **MORBO DI PARKINSON**

Questa malattia viene alleviata con *L dopa*.

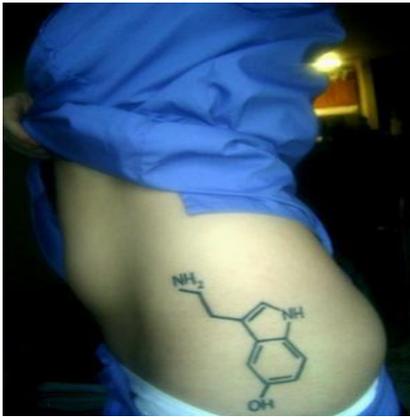
La scoperta viene raccontata in "*Risvegli*" di Oliver Sacks

E' il principale *neurotrasmettitore del cervello emozionale*:

*Scarsa disponibilità* → sembra provocare la **depressione**

*Aumento attività* → porta alla **schizofrenia** (1% della popolazione; curata con **antipsicotici** che bloccano i recettori della dopamina

**La cocaina** favorisce la **liberazione di dopamina**. L'euforia che provoca è dovuta all'inibizione della riassunzione della dopamina.



## SEROTONINA (deriva dal triptofano)



Anche questo neurot. è coinvolto negli **stati depressivi**:

→ Il **Prozac** (fluoxetina) **prolunga l'attività** di questo neurotrasmettitore nelle sinapsi del cervello. Provoca rilassamento e sonnolenza.

→ Svolge una regolazione del **sonno e della veglia**

→ Svolge un'attività di **coordinazione a livello intestinale**

→ Forse interviene negli **stati alterati di coscienza** perché ha una struttura simile all'**LSD**

## **ENDORFINE** (morfine endogene)

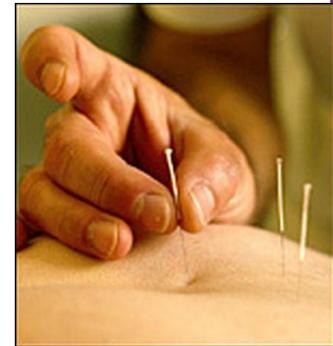
Formate da amminoacidi, prodotte dall'ipofisi per lo più.

*funzione analgesica*

Provocano: euforia, piacere, effetto analgesico.  
Il **senso di benessere** provato in alcune circostanze  
come ascoltare la musica, massaggi, orgasmo....

La sintesi di oppioidi endogeni, come le beta-endorfine, aumenta in risposta all'esercizio fisico.

Ciò spiega perfettamente  
quell'innegabile sensazione di euforia e  
di benessere che insorge dopo aver  
praticato un po' di attività fisica.



**Gli oppiacei hanno effetto perché  
somigliano chimicamente alle endorfine**



La dipendenza da alcune droghe, come l'**eroina**, si spiega proprio nell'inibizione della produzione endogena di endorfine. All'interno del nostro organismo ***l'eroina si sostituisce infatti al ruolo naturale di queste sostanze inibendone la produzione.*** Quando si sospende l'assunzione di questa micidiale droga, i livelli plasmatici di endorfine sono estremamente bassi e ciò si correla al senso di stanchezza, insoddisfazione e malessere generale che porta il drogato a ricercare una nuova dose.

# LE NEUTRASMISSIONI

# SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Il più alto ordine di funzioni come memoria, apprendimento e intelligenza

Elaborazione dell'informazione

Informazioni sensitive mediante il **compartimento afferente**

Comandi motori mediante il **compartimento efferente**

# SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

*include*  
**Sistema nervoso somatico**

**Sistema nervoso autonomo**

**Parasimpatico**

**Simpatico**

**Recettori di senso specifici** adibiti a sensazioni olfattive, gustative, visive, dell'equilibrio e uditive

**Recettori sensitivi somatici** controllano muscoli scheletrici, articolazioni, epidermide; adibiti a sensazioni posturali, tattili, bariche, dolorifiche, termiche

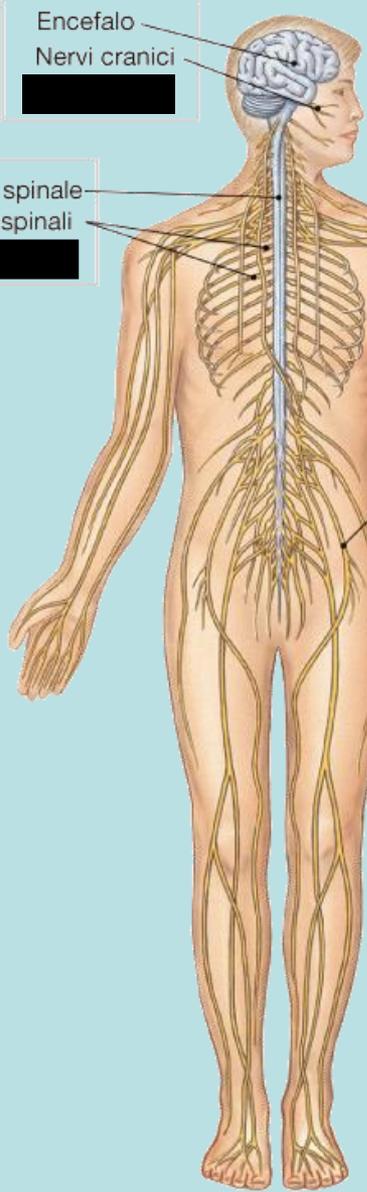
**Recettori sensitivi viscerali** controllano organi interni compresi quelli degli apparati cardiovascolare, respiratorio, digerente, urinario e genitale

**Muscoli scheletrici**

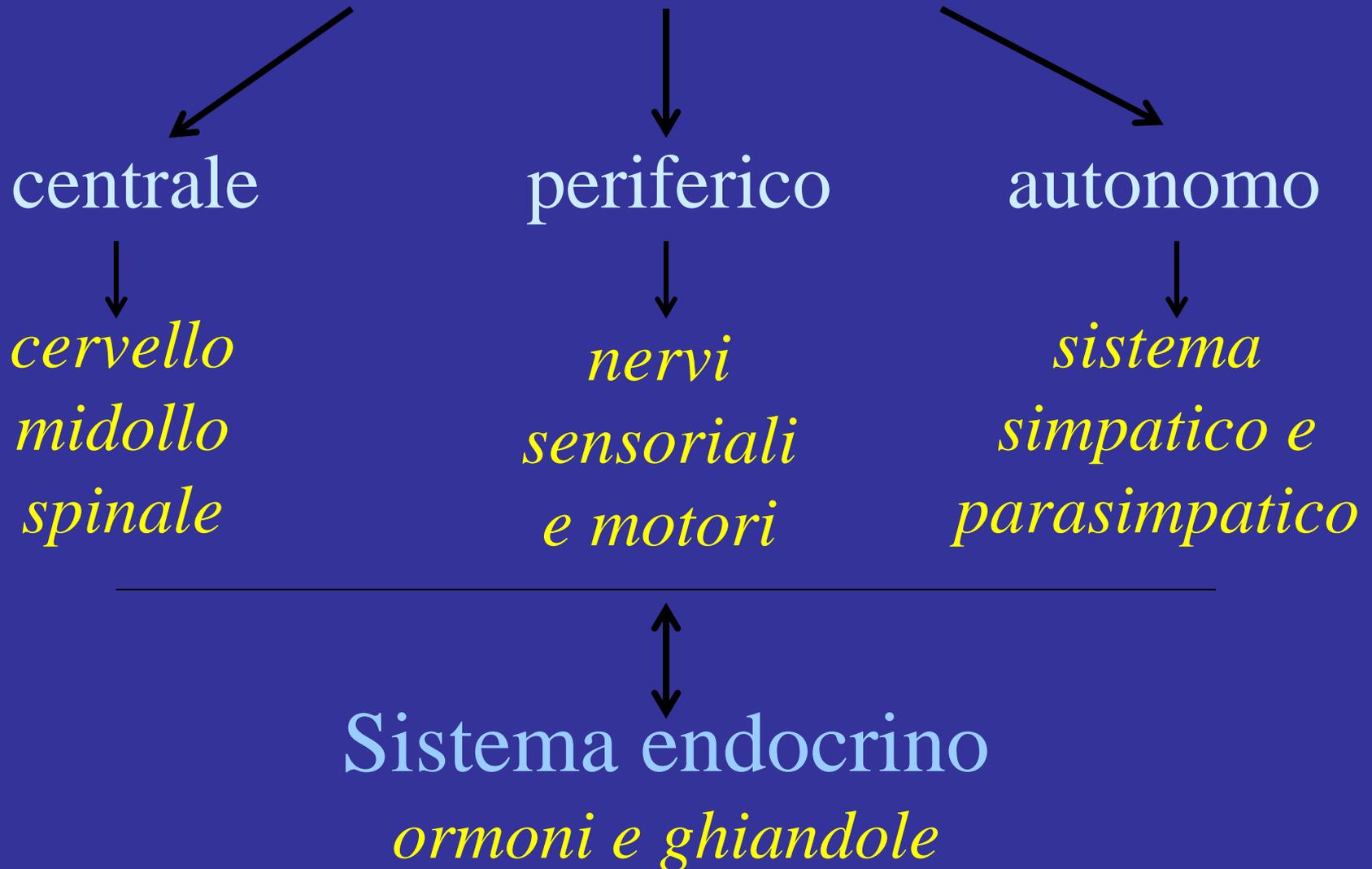
**Muscolo liscio**  
**Muscolo cardiaco**  
**Ghiandole**

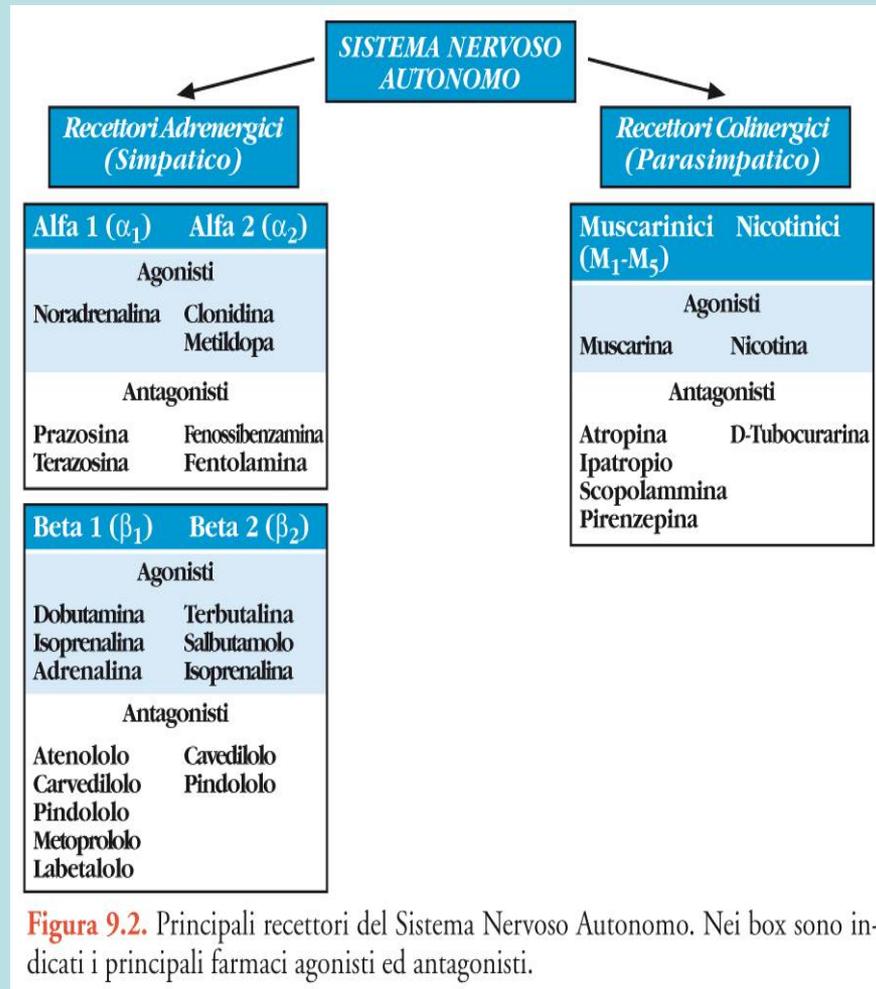
## RECCETTORI

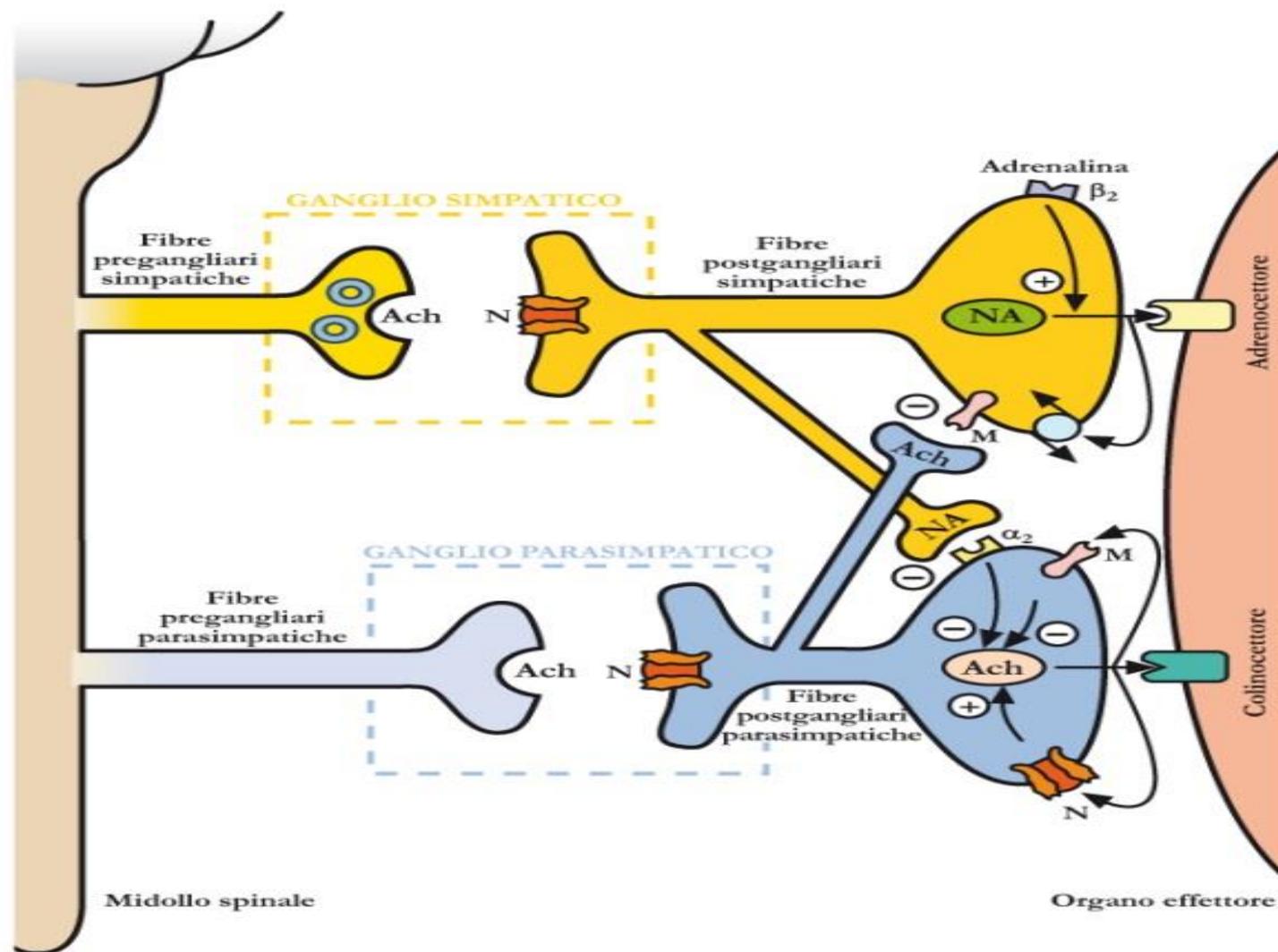
## EFFETTORI



# Il sistema nervoso

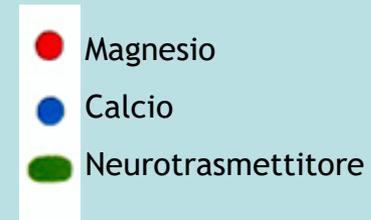
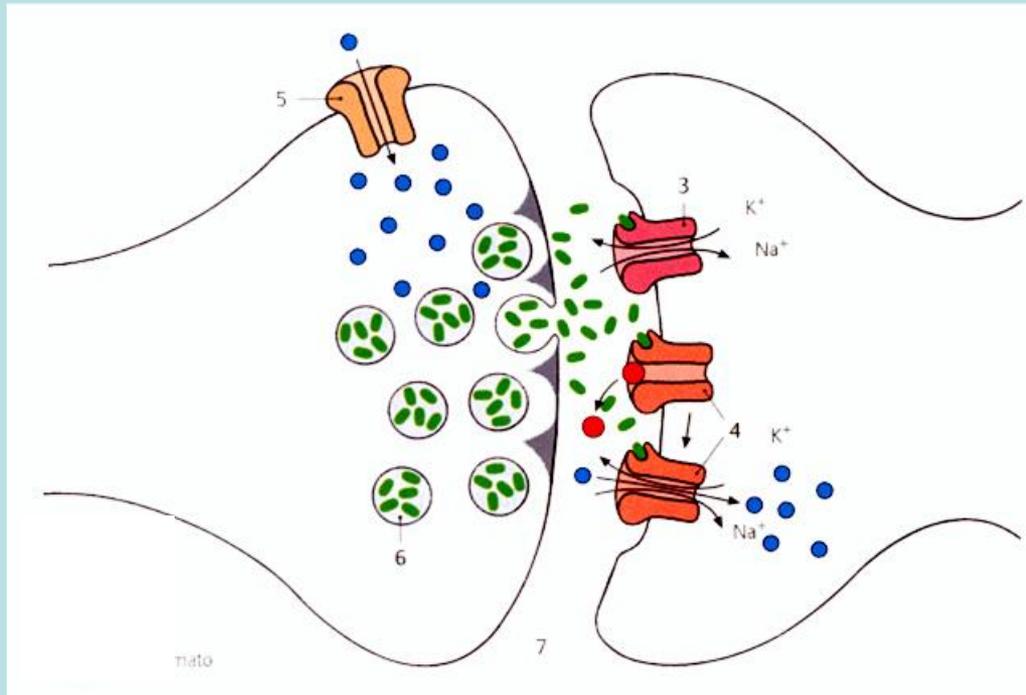






**Figura 9.3.** Interazioni recettoriali a livello delle terminazioni nervose delle fibre postgangliari del simpatico e del parasimpatico.

# Struttura di una sinapsi chimica



Si chiamano **SINAPSI** i punti di contatto fra cellule, in particolare fra le terminazioni assoniche e le cellule che le ricevono

Esistono sinapsi elettriche, prevalentemente nel SNC e nel muscolo liscio, ma per la maggior parte si tratta di **SINAPSI CHIMICHE**.

Le SINAPSI CHIMICHE sono costituite da:

- uno spazio sinaptico, che, all'arrivo dell'impulso (P.d'A.) viene invaso dalle molecole di un mediatore chimico, liberate dalla terminazione presinaptica
- l'altra parte dello spazio sinaptico (membrana postsinaptica) contiene dei recettori specifici per il mediatore chimico il legame del mediatore con il recettore permette la trasmissione del segnale dalla cellula pre- a quella post- sinaptica.

## **Le sinapsi chimiche possono essere eccitatorie o inibitorie.**

Proprietà comuni sono:

- il ritardo sinaptico, che rallenta la conduzione;
- la monodirezionalità della trasmissione (soltanto dall'elemento pre- a quello post- sinaptico)

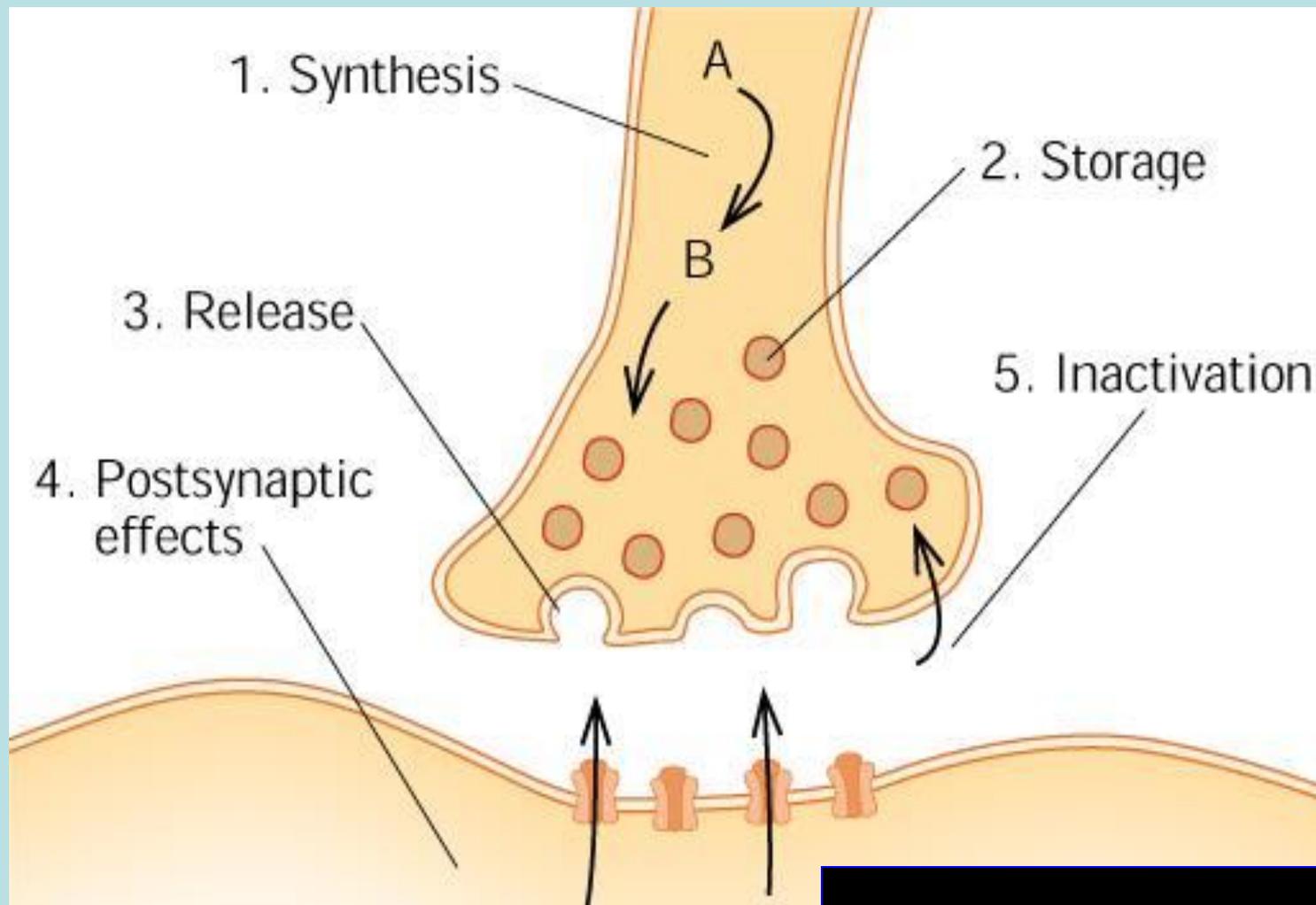
Le correnti elettrotoniche, e quindi il P. d. A., si propagano in tutte le direzioni (per es. lungo una fibra nervosa), ma la propagazione si arresta a livello della membrana presinaptica.

- la presenza, nel terminale, di vescicole che contengono il mediatore chimico: questo viene liberato all'arrivo del potenziale d'azione
- la presenza di sistemi (enzimatici) per la rimozione del mediatore chimico a livello delle sinapsi non c'è continuità anatomica fra le due cellule.

## **GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE**

(PLACCA MOTRICE) E' l'esempio più tipico e più facile da studiare di trasmissione sinaptica. Si tratta del punto di congiunzione fra il terminale assonico di un neurone motore e la corrispondente fibra muscolare. Il neurone motore è una fibra mielinica che si divide, in prossimità del muscolo, in numerose diramazioni, ciascuna delle quali forma una sinapsi con una sola fibra muscolare

# La comunicazione chimica



La sinapsi

# Sostanze chimiche cerebrali

Neurotrasmettitori

Neuromodulatori

Eccitatori

Inibitori

glutammato

GABA

Serotonina

Dopamina

Noradrenalina

Endorfine

# *Funzioni dei neurotrasmettitori*

---

**Acetilcolina** → Movimento Funzioni autonome  
Apprendimento e memoria

**Noradrenalina** → Attivazione fisiologica  
Vigilanza  
Umore

**Serotonina** → Sonno Appetito Umore

# Molte piccole molecole diverse funzionano come neurotrasmettitori

- Molte piccole molecole organiche contenenti azoto funzionano da neurotrasmettitori
  - L'**acetilcolina** è un importante neurotrasmettitore
    - Nel cervello
    - Nelle sinapsi tra motoneuroni e cellule muscolari
  - Le **ammine biogene** sono neurotrasmettitori derivati dagli amminoacidi
    - Importanti per il SNC
    - La **serotonina** e la **dopamina** influiscono su aspetti fondamentali della vita come il sonno, l'umore, l'attenzione e l'apprendimento

# Molte piccole molecole diverse funzionano come neurotrasmettitori

- Aspartato, glutammato, glicina e GABA sono quattro **amminoacidi** che funzionano da neurotrasmettitori
  - Sono molto importanti per il SNC
  - L'aspartato e il glutammato agiscono su sinapsi eccitatorie
  - La glicina e il GABA sono liberati nelle sinapsi inibitorie
- **Peptidi**
  - La **sostanza P** (un neuropeptide) media la percezione del dolore
  - Le **endorfine** riducono la percezione del dolore

# La plasticità neuronale dipende dall'attività a livello delle sinapsi

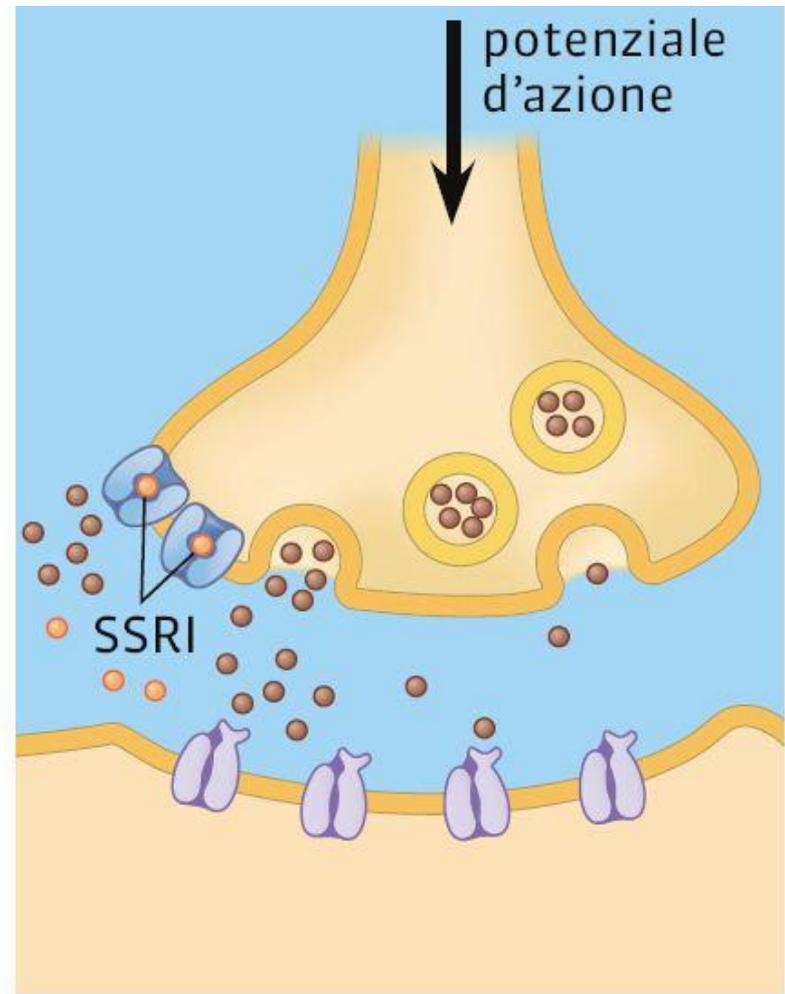
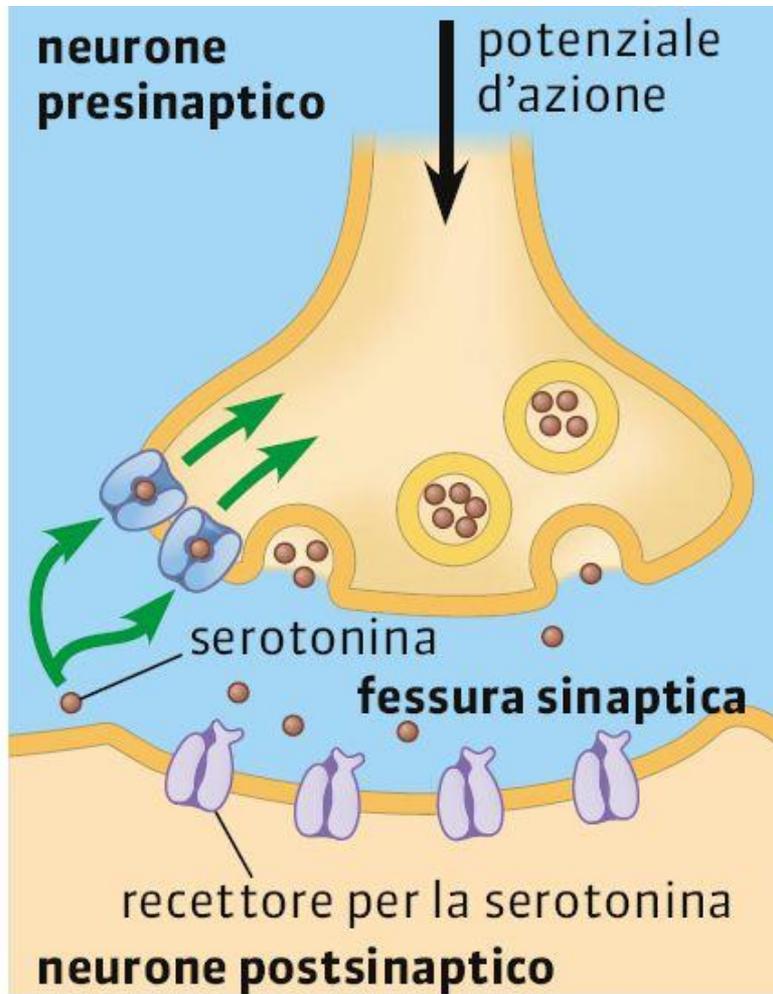
- La rete di connessioni tra i neuroni si modifica e rimodella nel tempo per tutta la vita degli organismi
- La capacità del sistema nervoso di rimodellarsi in risposta alla sua stessa attività è detta **plasticità neuronale**
- La plasticità neuronale si manifesta a livello delle sinapsi

## Molti farmaci e droghe possono alterare l'attività dei neurotrasmettitori a livello delle sinapsi

- Molte sostanze psicoattive (caffeine, alcol, nicotina ecc.) agiscono a livello delle sinapsi e influiscono sull'azione dei neurotrasmettitori
  - La **caffeine** contrasta i neurotrasmettitori inibitori
  - La **nicotina** agisce da stimolante attivando i recettori per l'acetilcolina
  - L'**alcol** ha una potente azione depressiva sul SNC

# Molti farmaci e droghe possono alterare l'attività dei neurotrasmettitori a livello delle sinapsi

- In medicina si utilizzano diversi tipi di sostanze psicoattive per trattare alcuni disturbi del sistema nervoso
  - Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono usati nei casi di depressione
  - Benzodiazepine, che attivano i recettori del GABA, funzionano come tranquillanti
  - Alcuni antipsicotici agiscono bloccando i recettori della dopamina



## Neurotrasmettitori a basso peso molecolare

### Aminoacidi:

Glutammato, glicina, acido gamma-amino-butyrico (o GABA);  
Monoamine (aminoacidi modificati)

**Catecolamine** (dopamina, noradrenalina, adrenalina) e **indolamine**  
(serotonina);

**Acetilcolina**;

### Gas solubili:

ossido nitrico (NO), monossido di carbonio (CO).

## Neurotrasmettitori ad alto peso molecolare

**Neuropeptidi o neuromodulatori** (catene di aminoacidi):  
endorfine, sostanza P, neuropeptide Y ed altri

## **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 tirosinchinasi

# I recettori dei neurotrasmettitori

## Recettori di membrana

- recettori-canali o ionotropi;
- recettori legati alle proteine G;
- recettori con attività tirosin-chinasica;
- recettori con attività guanilato-ciclasica.

## Recettori intracellulari

# La neurotrasmissione

- Henry Dale stabilì una convenzione che classifica i neuroni in base ai neurotrasmettitori.
- Il principio di Dale ipotizza che un neurone abbia un solo trasmettitore. Questo principio presenta delle eccezioni poiché i neuroni che contengono peptidi rilasciano più di un neurotrasmettitore.
- Secondo questo principio, i neuroni che contengono amine o amminoacidi, vengono usati per la classificazione della maggior parte dei neuroni, in classi separate; la neurotrasmissione che ne consegue prende il nome dalla famiglia di neurotrasmettitore che la caratterizza.

# La neurotrasmissione catecolaminergica

La **tirosina** è il precursore dei tre neurotrasmettitori appartenenti alle catecolamine.

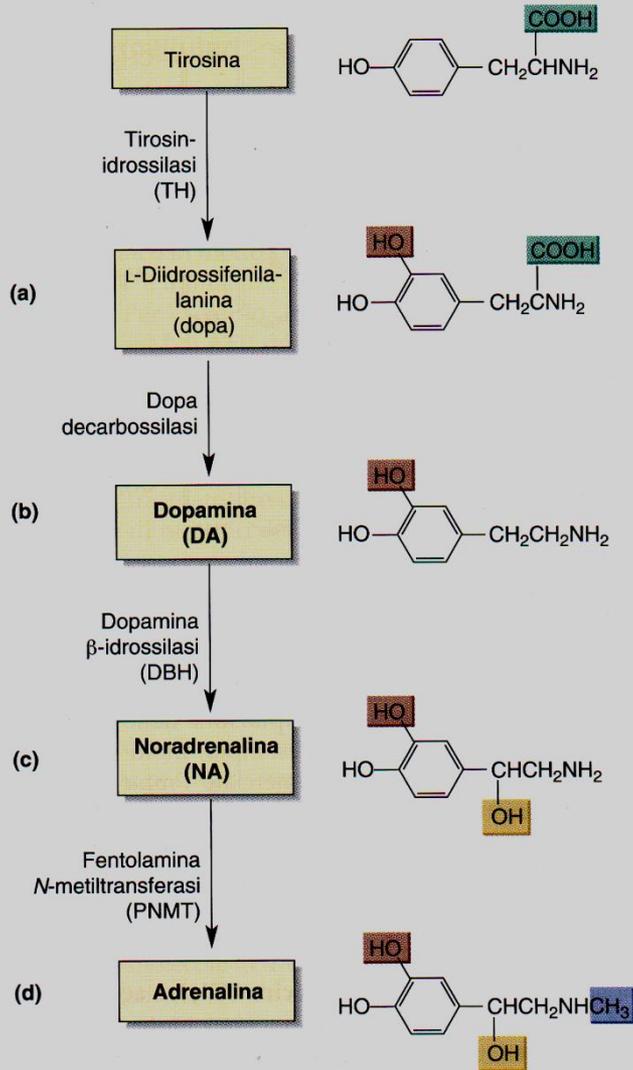
La **Dopamina**, la **Noradrenalina** (norepinefrina) e l'**Adrenalina** (epinefrina).

la Tirosin-idrossilasi, converte la Tiroxina in Dopa.

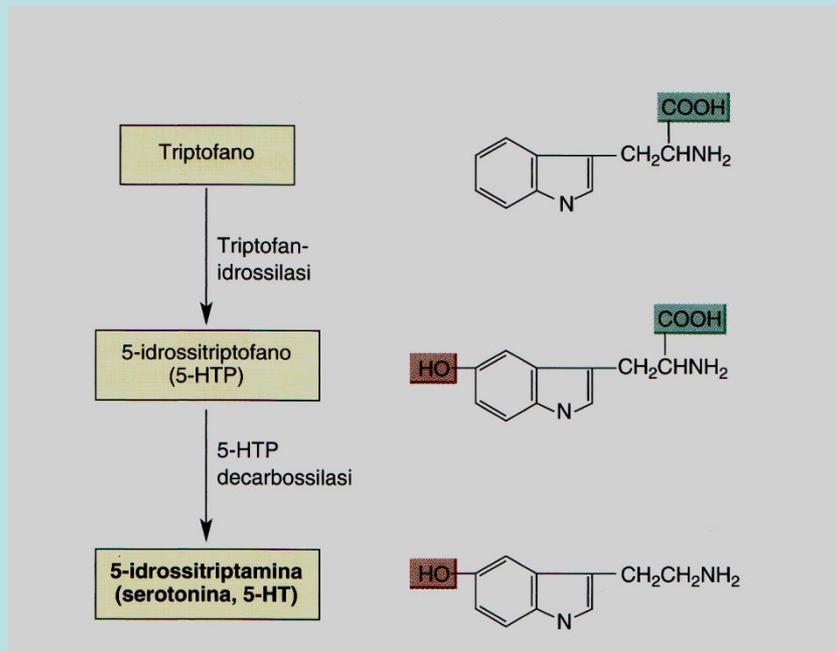
La Dopa decarbossilasi converte Dopa in Dopamina.

La Dopamina  $\beta$ -idrossilasi trasforma la Dopamina in Noradrenalina;

Infine i neuroni adrenergici contengono l'enzima Fentolamina N-metiltransferasi che trasforma la Noradrenalina in Adrenalina.



# La neurotrasmissione serotoninergica



La Serotonina deriva dall'aminoacido Tryptofano e si sintetizza essenzialmente in due passaggi:

il Tryptofano viene prima convertito in 5-idrossitriptofano ad opera della triptofano idrossilasi e successivamente in 5-idrossitriptamina (serotonina o 5-HT) ad opera di una decarbossilasi specifica.

## Serotonina (5HT)

È importante per il ritmo sonnoveglia, ed è coinvolta nelle sindromi maniacodepressive. I recettori, in base alle loro caratteristiche, sono suddivisi in sette sottogruppi:

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

# La neurotrasmissione colinergica

L'acetilcolina è il neurotrasmettitore protagonista ed è sintetizzata dall'attività dell'enzima colinoacetiltransferasi che catalizza la reazione tra la colina e l'acetilCoenzima A.

Il precursore dell'acetilcolina, la colina, rappresenta il fattore limitante di questo sistema di neurotrasmissione pertanto i neuroni colinergici posseggono meccanismi specifici ed esclusivi per la captazione della colina.

## Acetilcolina (ACh)

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  $\text{Ca}^{2+}$ .

# La neurotrasmissione istaminergica

La neurotrasmissione istaminergica utilizza come neurotrasmettitore l'istamina.

I neuroni istaminergici sono molto diffusi in tutto il cervello ed in particolare nelle strutture limbiche e svolgono un ruolo importante nell'attivazione corticale e nei meccanismi di arousal, attenzione, elaborazione dell'informazione sensoriale e funzioni cognitive.

# La neurotrasmissione Gabaergica

L'aminoacido GABA (acido  $\gamma$ -aminobutirrico) è presente ad alte concentrazioni nel Sistema Nervoso Centrale ed è dotato di una potente attività inibitoria sulle cellule nervose.

Il GABA viene sintetizzato attraverso la decarbossilazione dell'acido glutammico tramite l'enzima GABA-decarbossilasi ed inserito nelle vescicole.

## 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).

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.

# La neurotrasmissione da Glutammato

Nel Sistema Nervoso Centrale, viene utilizzata la neurotrasmissione mediata da Glutammato come trasmettitore eccitatorio. La neurotrasmissione Glutamatergica è implicata nel controllo di numerose funzioni in relazione allo sviluppo e all'invecchiamento delle cellule nervose, alla nocicezione, alla memoria e all'apprendimento.

## 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 Nmetil Daspartato)

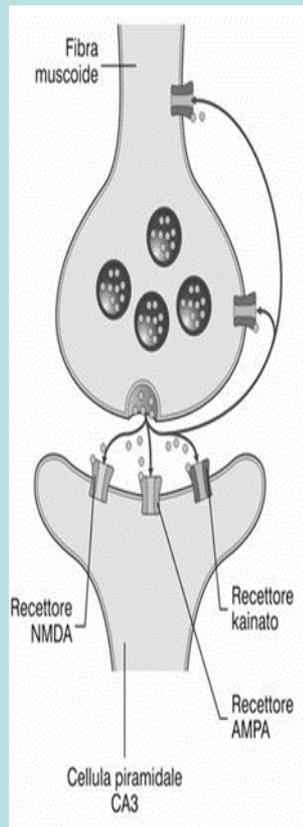
## Recettori AMPA

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.

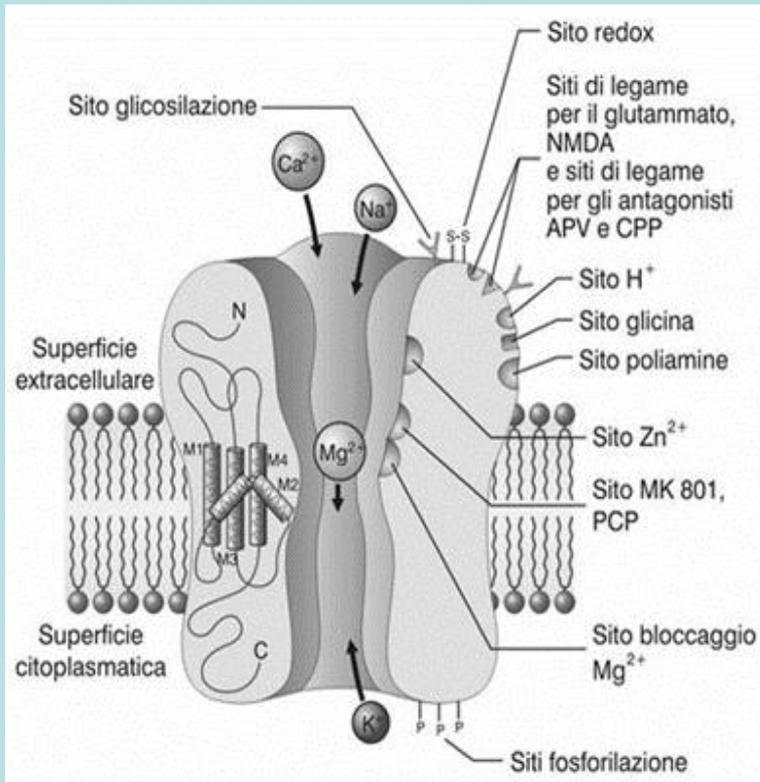
## Recettori kainato



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  $Mg^{2+}$  blocchi il canale, ed aumentando quindi il tempo medio di apertura.

Al potenziale di riposo il recettore, anche se attivato dal glutammato, non conduce. In genere i recettori NMDA sono colocalizzati con gli AMPA.

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

# 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.

## Neurotrasmissione

È la trasmissione elettrica che avviene attraverso i neuroni. I neuroni trasmettono i segnali rilasciando neurotrasmettitori, che innescano una risposta in un altro neurone o in una cellula effettrice (ad es. le cellule muscolari).

I neurotrasmettitori che vengono rilasciati si legano ai recettori in un altro neurone e trasferiscono le informazioni.

Altri fattori, tra cui farmaci, possono influenzare la comunicazione tra i neuroni.

## I neurotrasmettitori

I neurotrasmettitori sono delle sostanze fisiologiche che consentono la trasmissione degli impulsi nervosi tra due regioni anatomicamente separate e poste in collegamento da sinapsi, o da fibre nervose, o da nervi e fibre muscolari presenti nelle placche motrici.

All'interno del sistema nervoso, i neurotrasmettitori svolgono un ruolo essenziale nella trasmissione degli impulsi di tipo eccitatorio o inibitorio.

**Farmaci**, droghe ed altre sostanze possono interferire con il funzionamento dei neurotrasmettitori. Molte sostanze stimolanti e anti-depressive alterano la trasmissione dei neurotrasmettitori. Per esempio, la cocaina blocca la ricaptazione della dopamina, consentendo di rimanere più a lungo nello spazio inter-sinaptico.

In particolare, la cocaina altera i circuiti dopaminergici del nucleus accumbens, regione del cervello implicata nella spinta motivazionale e nel rafforzamento emozionale.

La reserpina, impiegata inizialmente come agente anti-ipertensivo e successivamente come antipsicotico nel trattamento della schizofrenia, causa una deplezione di neurotrasmettitori mediante la rottura delle vescicole sinaptiche e la degradazione da parte delle monoammino ossidasi.