

Trasmissione catecolaminergica, colinergica, serotoninergica, gabaergica, glutammatergica e istaminergica; plasticità sinaptica

Prof. Angelone Tommaso – 13/10/2022- Autori: Mandolito, Mainente, Fazari - Revisionatori: Canino e Carleo

Durante il corso saranno trattati anche i **neurotrasmettitori**, ovvero tutte le molecole che sono capaci di trasdurre il segnale.

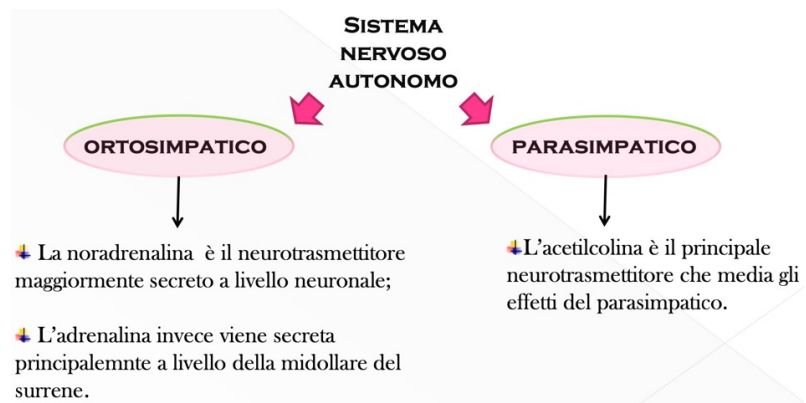
TRASMISSIONE CATECOLAMINERGICA

Le **catecolamine** hanno un ruolo fondamentale nel controllo di funzioni vegetative, motorie e psichiche (ad esempio di quando si scappa dopo aver sentito il terremoto: esse controllano la reazione del nostro corpo). Rappresentano il **principale neurotrasmettitore** rilasciato dalle terminazioni delle fibre post-gangliari del sistema simpatico periferico e della midollare del surrene.

Nel sistema nervoso centrale i *neuroni catecolaminergici* rappresentano una popolazione minoritaria.

Distribuzione e funzioni dei sistemi catecolaminergici nel sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso autonomo regola le *funzioni "viscerali"*, come la circolazione del sangue, la respirazione, la digestione, che non sono sotto il controllo volontario.



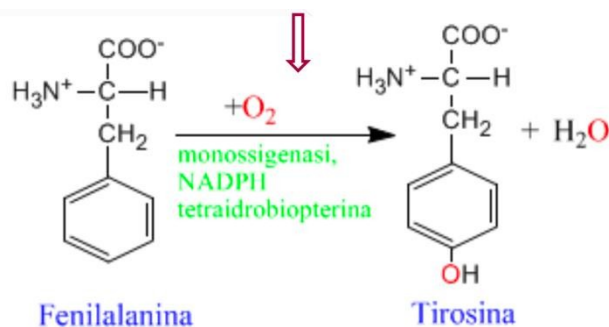
DISTRIBUZIONE E FUNZIONI DEI SISTEMI CATECOLAMINERGICI NEL SNC

A livello del SNC, **noradrenalina**, **adrenalina** e **dopamina**, hanno distribuzioni peculiari e specifiche a cui sono spesso associate *funzioni distinte*:

- Alterazioni di alcune stazioni **dopaminergiche** sono alla base del morbo di Parkinson, e lo vedremo successivamente.
- I sistemi **noradrenergico** e **dopaminergico** sono coinvolti nel controllo delle azioni psichiche.

SINTESI DELLE CATECOLAMINE

Il punto di partenza per la **sintesi delle catecolamine** è rappresentato dagli **aminoacidi essenziali fenilalanina e tirosina**.



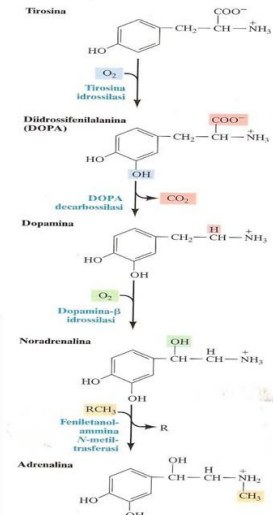
L'assunzione di **tirosina** con la dieta è **sufficiente** per la sintesi delle **catecolamine**; tuttavia, la **fenilalanina** nel nostro organismo viene convertita in **tirosina** grazie all'**enzima fenilalanina-idrossilasi**.

Questo enzima è *assente* in una grave patologia congenita nota come **PKU**.

(Non è necessario conoscere questi passaggi)

È sufficiente sapere che a partire dalla **diidrossifenilalanina**, otteniamo la **dopamina**, dalla dopamina poi otteniamo la **noradrenalina** e dalla noradrenalina otterremo l'**adrenalina**.

- ❖ La tirosina idrossilasi catalizza l'idrossilazione in posizione 3 dell'anello fenolico della tirosina \longrightarrow *diidrossifenilalanina* (DOPA).
- ❖ L'enzima *DOPA decarbossilasi* converte L-DOPA in *Dopamina*.
- ❖ La Dopamina viene convertita in Noradrenalina grazie all'enzima Dopamina β -idrossilasi.
- ❖ La Noradrenalina viene metilata dall'enzima Fenetanolamina N- metiltrasferasi \longrightarrow *Adrenalina*



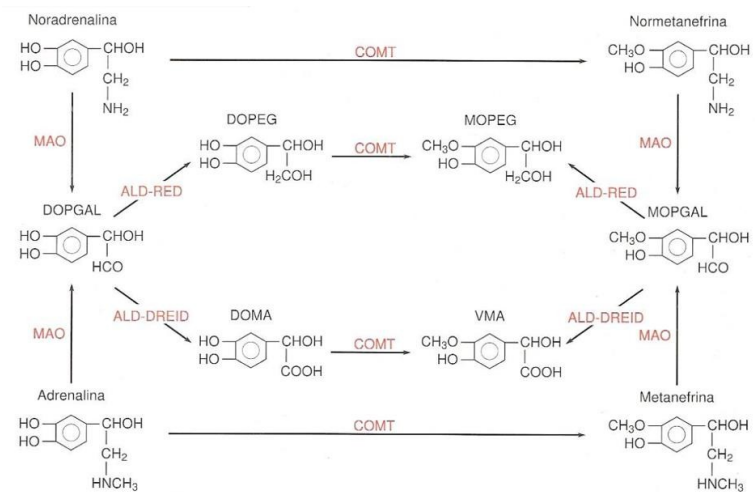
Nel terminale nervoso le **catecolamine** sono presenti in forma libera o immagazzinate in vescicole.

La **captazione** della **noradrenalina** all'interno delle vescicole coinvolge un *meccanismo di trasporto* che sfrutta il **gradiente** di **pHI** (*pH intracellulare*) fra il citosol e l'interno della vescicola.

All'interno delle vescicole sono presenti, oltre al neurotrasmettitore, **ATP**, proteine acide solubili(*cromogranine*), Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Analogamente ad altri sistemi neurotrasmettitoriali, le **catecolamine** vengono liberate in maniera massiva nello spazio sinaptico. Le catecolamine liberate vengono rapidamente eliminate attraverso *due meccanismi*:

1. **Catabolismo:**
(**MAO:** monoamino-ossidasi; **COMT:** catecol-ossi-metiltransferasi)
2. **Ricaptazione;**



La regolazione di queste molecole (**MAO** e **COMT**) è il bersaglio di moltissime *terapie farmacologiche*.

\Rightarrow Esistono due isoforme di MAO: MAO-A e MAO-B

- **MAO-A:** ha una *distribuzione ubiquitaria* nell'organismo; ha una maggiore affinità per la **Noradrenalina**;
- **MAO-B:** è specializzata nel *deaminare* i nuclei fenil-etanolaminici; hanno un'alta affinità per la **Dopamina**;

Il blocco farmacologico (*Selegilina*) della **MAO-B** aumenta la disponibilità di **Dopamina**. Questo farmaco viene somministrato insieme alla Dopamina nella **terapia del Parkinson**.

- Le **COMT** sono localizzate in *sede postsinaptica*; sono dotate di selettività per il **gruppo Catecolico**.

Il meccanismo di ricaptazione è un processo attivo Na^+ dipendente

RECETTORI PER LE CATECOLAMINE

Tutti i recettori del **sistema catecolaminergico** appartengono alla superfamiglia dei **recettori accoppiati a proteine G**.

- **I recettori adrenergici $\alpha 1$:**

Grazie alla biologia molecolare sono stati clonati 4 tipi di recettori α : α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{1D} .

- I sottotipi α_{1A} , α_{1B} e α_{1C} sono associati alla **PLC** (*fosfolipasi C*), la loro stimolazione attiva la produzione di **IP3** e **DAG**.

In generale:

I recettori $\alpha 1$ sono i mediatori degli *effetti contratturanti* esercitati dal sistema ortosimpatico sull' muscolatura liscia vasale e gastrointestinale, nel tratto urogenitale nonché nel cuore.

- **I recettori $\alpha 2$:**

Mediano gli effetti metabolici periferici del **sistema ortosimpatico**: facilitano l'aggregazione piastrinica e partecipano alla risposta vasocostrittrice indotta dall'**adrenalina**.

Giocano un ruolo importante nel controllo della pressione arteriosa modulando il **rilascio di catecolamine** dai terminali nervosi ortosimpatici e agendo anche a livello dei centri vasomotori centrali.

- **I recettori α_{2A} :**
Questo sottotipo di recettore è **associato ad una proteina G** che inibisce l'**adenilato-ciclasi** (proteina G_i);
- **I recettori α_{2B} :**
Questi recettori agiscono direttamente sui **canali al Ca^{2+} a voltaggio dipendente** inattivandoli.

- **I recettori β :**

Sono stati individuati 3 tipi di recettori β : recettori β_1 ; β_2 ; β_3 .

- **I recettori β_1 :**

Sono localizzati nel cuore (aumentano la frequenza cardiaca), nell'apparato iuxtaglomerulare (a livello del rene) e nel sistema nervoso centrale;

Noradrenalina e adrenalina sono pressoché equipotenti nello stimolare questi recettori.

Nel cuore i **recettori β_1** mediano l'effetto inotropo-cronotropo-batmotropo e dromotropo positivo indotto dalle **catecolamine**.

- **I recettori β_2 :**

Sono localizzati nella **muscolatura liscia** (a livello intestinale, nei vasi e nei bronchioli terminali) dove risultano importanti nel rilascio o nel passaggio di ossigeno agli alveoli e dove mediano il rilassamento delle fibre; nella **muscolatura scheletrica** dove invece mediano l'aumento della forza di contrazione. E sono presenti, inoltre, anche nel fegato e nel SNC.

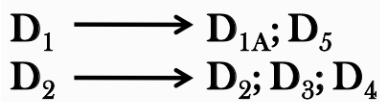
L'**adrenalina** ha un effetto **10-50 volte più potente** della **noradrenalina** su questi recettori.

- **I recettori β_3 :**

Sono stati scoperti molto più recentemente (15 anni circa). Sono localizzati nel cuore e controbilanciano i β_1 con effetti **inotropi negativi** o di *contrazione* (i β_1 hanno effetti inotropi positivi). A livello del tessuto adiposo sono importantissimi perché **attivano la lipolisi**.

RECETTORI DOPAMINERGICI

Per anni, sulla base di studi farmacologici, i **recettori dopaminergici** sono stati suddivisi in **2 classi: D_1 e D_2** . Ma, grazie all'avvento della tecnologia del **DNA ricombinante**, queste due classi sono state **suddivise in sottoclassi**:



In generale:

Le due classi di recettori si differenziano per la **via di trasduzione** utilizzata.

- 1) I recettori **D₁**: stimolano la formazione di **cAMP** e aumentano l'attività della **PLC**;
- 2) I recettori **D₂**: inibiscono l'**adenilato-ciclasi**, **attivano** il flusso di ioni **K⁺** e **inibiscono** l'influsso di ioni **Ca²⁺**.

Sono **recettori antagonisti** (aiutano il movimento della muscolatura striata?)

Il professore, nella registrazione dice "liscia", ma non sembra corretto...

TRASMISSIONE COLINERGICA

Il mediatore chimico della **trasmissione colinergica** è l'**acetilcolina (ACh)**.

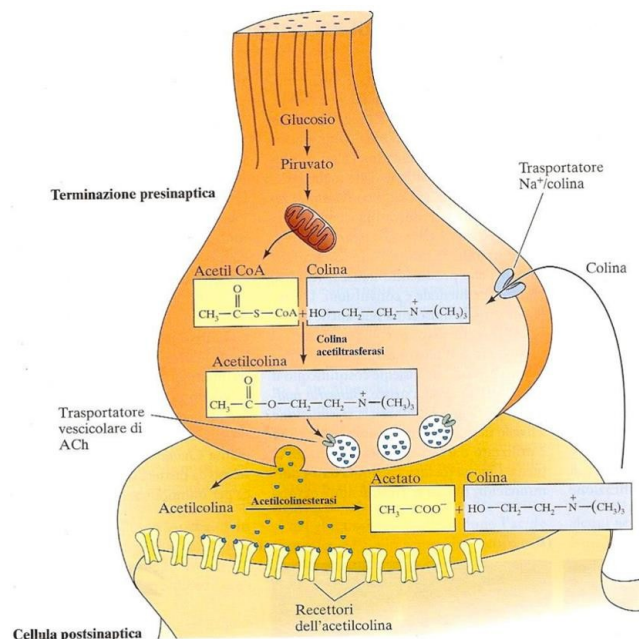
A livello periferico l'**ACh** è il neurotrasmettitore responsabile della trasmissione degli impulsi nervosi nelle seguenti **sinapsi**:

- **Giunzioni sinaptiche** fra neuroni pre e post-gangliari del *sistema parasimpatico e ortosimpatico*;
- **Giunzioni** fra le fibre nervose e le cellule effettrici ghiandolari (*es. salivazione*);
- **Giunzioni** fra fibre nervose e ghiandole surrenali;
- **Giunzioni** fra fibre nervose e ghiandole sudoripare;
- **Giunzioni** fra fibre nervose e cellule muscolari scheletriche (*placca neuromotrice*).

L'**ACh** induce **vasodilatazione generalizzata** in quanto agisce sulle cellule endoteliali e stimola la produzione di **NO**.

Sintesi e metabolismo dell'acetilcolina

- L'**ACh** viene sintetizzata a partire dalla **colina** e dall'**acetil-CoA**;
- La **colina** proviene dalla dieta (*lecitina*);
- L'**acetilcolinesterasi** idrolizza l'ACh;
- L'**ACh** viene accumulata in vescicole sinaptiche. Il meccanismo di accumulo (simile a quello degli altri neurotrasmettitori) coinvolge l'azione di una **pompa ionica** e un **trasportatore**, il quale scambia un protone per una molecola di **ACh**;
- All'interno delle vescicole presinaptiche sono presenti (oltre al neurotrasmettitore) **ATP** e **ioni Ca²⁺**, **Mg²⁺**, **Na⁺** e **K⁺**. È presente anche un **proteoglicano** ricco di cariche negative che mantiene l'equilibrio osmotico ed elettrochimico.
- Il rilascio delle vescicole di **ACh** dai terminali presinaptici è indotto da **depolarizzazione**, la quale induce una **esocitosi Ca dipendente**



RECETTORI COLINERGICI

I **recettori colinergici** sono stati distinti in **nicotinici** e **muscarinici**.

- I recettori **nicotinici** sono *recettori-canale*;
- I recettori **muscarinici** sono recettori *accoppiati a proteine G*.

RECETTORI NICOTINICI

L'**ACh** agisce sui **recettori nicotinici** (nAChR) situati nelle giunzioni neuromuscolari, nelle cellule cromaffini e nel sistema nervoso centrale. Gli **nAChR** appartengono ai recettori-canale specifici per cationi. La loro attivazione induce **depolarizzazione** per l'ingresso di ioni attraverso il canale ionico:

- recettori **nicotinico muscolare**: pliche della membrana postsinaptica nelle giunzioni neuromuscolari;
- recettori **nicotinico neuronale**: sono costituiti solo da 2 tipi di subunità (**2 α** e

3 β);

Per attivare questo recettore c'è bisogno di **due** molecole di **acetilcolina**.

RECETTORI MUSCARINICI

Fanno parte della famiglia dei recettori accoppiati a proteine G:

- I recettori **M1**, **M3** e **M5** stimolano la **fosfolipasi C** mediante una proteina G insensibile alla tossina della pertosse → **IP3** e **DAG**;
- I recettori **M2** e **M4**, sempre mediante la proteina G insensibile alla tossina della pertosse, modulano canali non specifici per cationi;

Nelle cellule cardiache i recettori **M2** sono associati a proteine G_0 (*cellule pacemaker*) e sono adibiti alla regolazione della frequenza cardiaca.

TRASMISSIONE SEROTONINERGICA

La **serotonina** o 5-idrossitriptamina (**5-HT**) è un neurotrasmettitore modulatorio con effetti generali di tipo *inibitorio*.

- È coinvolta nei **processi psicobiologici**: è stato infatti osservato che, lesioni al sistema serotonergico, causano comportamenti aggressivi e perdita di disinibizione;
- Esercita *effetti inibitori* sul comportamento sessuale, sulla sensibilità al dolore e sull'appetito;
- È coinvolta anche nella regolazione del ritmo circadiano e modula l'umore;
- È importante per il controllo del rilascio di **ormoni steroidei**.

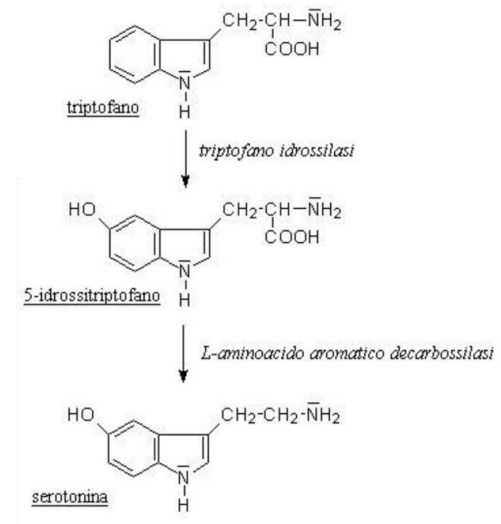
I tessuti ricchi di serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT; Fig.1) sono:

- **parete intestinale**: cellule enterocromaffini (circa il 90% della quantità totale di 5-HT presente nel corpo umano) e neuroni enterici
- **sangue**: piastrine (la rilasciano durante il processo di aggregazione piastrinica)
- **SNC**: la 5-HT è un importante neurotrasmettitore del SNC (corteccia, ippocampo, ipotalamo etc)

Gli **enzimi** deputati alla sintesi della **5-HT** sono presenti sia nelle cellule enterocromaffini dell'intestino che in alcuni neuroni dei plessi mioenterali.

- Il precursore della **serotonina** è l'amminoacido **triptofano**;
- La reazione catalizzata dall'enzima **triptofano idrossilasi** è la tappa limitante di tutta la sintesi;
- La via catabolica principale prevede l'**ossidazione** della **5-HT** a **5-idrossi-3-indolacetaldeide** da parte delle **MAO** di tipo A.

(es. Il latte, infatti, alimento che contiene triptofano, stimola il sonno)



RECETTORI SEROTONINERGICI

- Il PRIMO TIPO di recettori per la **serotonina** comprende i **recettori 5-HT_{1A}, 5-HT_B, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} e 5-HT_{1F}**; (questi recettori sono associati a proteine G e determinano una riduzione dei livelli intracellulari di cAMP);
- Il SECONDO TIPO comprende i recettori **5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}**. Essi producono un aumento dell'idrolisi dei **fosfatidilinositoli** e quindi della concentrazione intracellulare dello ione calcio;
- Il TERZO TIPO comprende, per ora, solo un recettore denominato **5-HT₃**, il quale rappresenta l'unico recettore serotoninergico associato ad un canale ionico;
- Il QUARTO TIPO è un recettore denominato **5-HT₄**; è accoppiato a proteine G *stimolatorie* ed è responsabile dell'aumento della concentrazione di cAMP indotto da **5-HT** in diversi tessuti.

LA TRASMISSIONE GABAERGICA

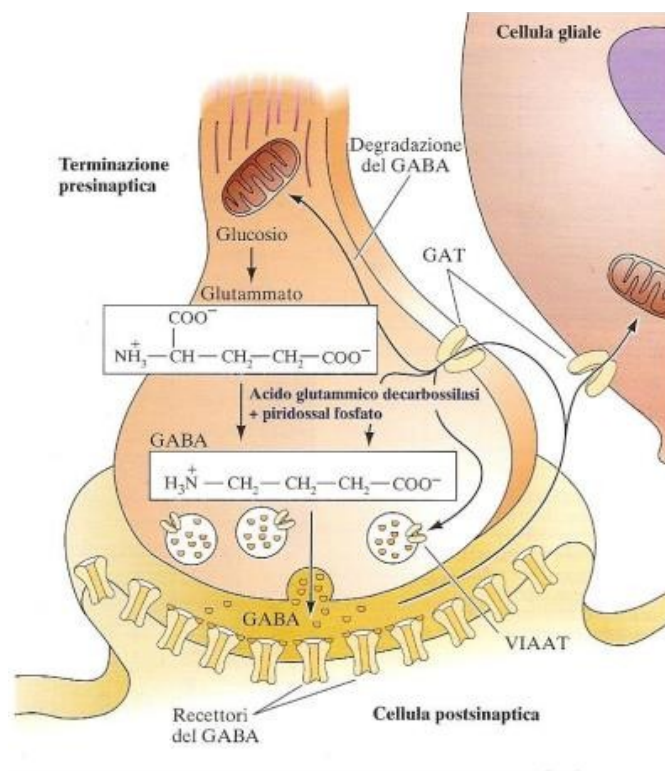
La trasmissione gabaergica è la “trasmissione per eccellenza” sempre presente nel SNC. Il neurotrasmettitore inibitorio più diffuso è il GABA.

NB: In relazione al tipo di risposta prodotta, i neurotrasmettitori possono essere eccitatori o inibitori (chiamati anche soppressori), cioè possono rispettivamente promuovere la creazione di un impulso nervoso nel neurone ricevente o inibire l'impulso. Tra i neurotrasmettitori inibitori, i più noti sono l'acido γ -aminobutirrico (GABA) e la glicina. Al contrario, il glutammato rappresenta il più importante neurotrasmettitore eccitatorio del cervello.¹

Nei vertebrati la maggior parte di questo “amminoacido” è confinata al cervello e al midollo spinale; la distribuzione non è uniforme: le maggiori concentrazioni **si trovano nella sostanza nigra, nel globo pallido, nella corteccia cerebrale, nel cervelletto e nell'ippocampo.**

Nel cervelletto, in particolare, il GABA ha la massima concentrazione nello strato delle cellule del **Purkinjee a livello dei nuclei profondi.**

Questo neurotrasmettitore è presente anche a livello delle cellule gliali dove un particolare sistema di uptake e di catabolismo contribuisce all'allontanamento di questo amminoacido dallo spazio sinaptico.



Da cosa si forma il GABA?

Il precursore del GABA è il **glutammato**, che attraverso una decarbossilazione, avvenuta per mezzo dell'enzima **glutammato decarbossilasi (GAD)**, forma il GABA.

L'accumulo vescicolare del GABA è effettuato da un trasportatore specifico che utilizza il gradiente elettrico presente fra il lume vescicolare e il citoplasma.

L'enzima deputato alla degradazione del GABA è l'enzima **GABA-alfa-chetoglutaricotransaminasi**, che lo deamina.

RECETTORI GABAENERGICI

Vari studi elettroforetici hanno dimostrato la presenza di due differenti recettori per il GABA denominati: **GABA_A** e **GABA_B**.

Recettore GABA_B:

- insensibile alla bicucullina e ai farmaci GABA mimetici; inoltre, a differenza dell'altro recettore, non sono modulati da benzodiazepine e barbiturici
- non sono funzionalmente associati al Cloro.

Nel cervello i recettori GABA_B sono localizzati prevalentemente a livello postsinaptico, ma i pochi recettori presinaptici hanno il compito di controllare il rilascio di numerosi neurotrasmettitori, GABA compreso.

¹ Fonte: Wikipedia

Recettore GABA_A:

Questo è un recettore-canale permeabile al cloro, quindi, la sua attivazione riduce l'eccitabilità neuronale allontanando il potenziale dalla soglia necessaria per l'innesco del potenziale.

A livello del complesso recettoriale macromolecolare **GABA_A** sono presenti diversi siti di legame per le seguenti molecole:

- Sito di legame per il GABA, per i farmaci GABA-mimetici e per i GABA-antagonisti; questo sito di legame è situato sulla subunità β del complesso macromolecolare.
- Sito di legame per le benzodiazepine e altre molecole benzodiazepine-mimetiche; sito noto come recettore centrale per le benzodiazepine.
- Sito di legame per i barbiturici (TBPS).
- Inoltre, il recettore GABA_A è un importante sito d'azione anche per molti anestetici sia solubili che volatili.

Nota del professore: I barbiturici e le benzodiazepine sono farmaci che pur potendo erroneamente pensare che siano simili, hanno due effetti completamente diversi: le benzodiazepine sono ansiolitici, i barbiturici sono farmaci ipnotici. Entrambi si legano allo stesso sito, ma la differenza sostanziale sta in primis nel meccanismo d'azione e successivamente nella finestra d'azione: per quanto riguarda i barbiturici tra la dose efficace e la dose tossica è presente una differenza minima, mentre per le benzodiazepine, pur essendoci molti rischi, le dosi necessarie per avere effetti neuro depressivi seri sono molto lontane dalle dosi terapeutiche.

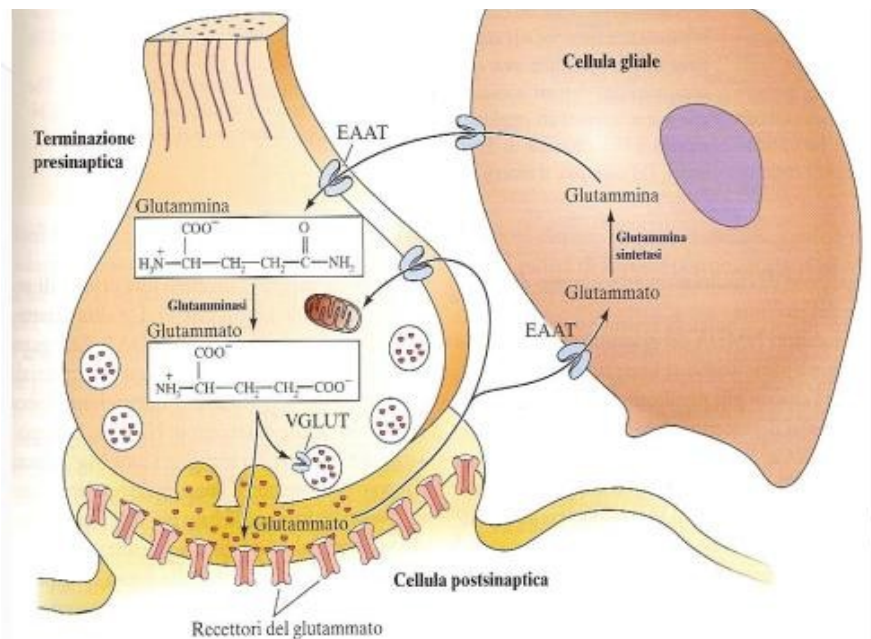
- Il recettore GABA_A, essendo formato da diverse subunità, è substrato per diverse protein chinasi:
 - La subunità alfa del recettore GABA_A viene fosforilata da una proteina chinasi non identificata; la subunità β della protein chinasi cAMP-dipendente (PKA) e della protein chinasi fosfolipidi/Ca²⁺-dipendente (PKC)
 - Si ritiene che la fosforilazione cAMP-dipendente sia uno dei più potenti meccanismi molecolari più potenti per la regolazione del recettore GABA_A.

TRASMISSIONE MEDIATA DAGLI AMMINOACIDI ECCITATORI

L'altra trasmissione maggiormente presente a livello del SNC (e poco presente nel periferico) è quella **glutammatergica**. Questa è una **trasmissione eccitatoria**, il cui protagonista è il glutammato, ovvero il neurotrasmettitore eccitatorio più diffuso nel SNC.

Si ricordi che il glucosio è un importante precursore del glutammato, ma la via di sintesi più importante per il glutammato è la deaminazione della glutammina.

All'interno dei neuroni il glutammato può venire immagazzinato nelle vescicole sinaptiche, usando le modalità viste precedentemente.



Il glutammato può attivare sia recettori-canali che recettori associati a proteine G. I primi vengono detti **ionotropi**, i secondi sono chiamati **metabotropi**.

I RECETTORI IONOTROPI

Essi sono complessi multimerici formati da 4 o 5 subunità che partecipano a formare un canale ionicotransmembrana. Si suddividono in:

- Recettori per l'**AMPA** (ammino-3-idrossi-5-metil-4isoxazol-propionico);
- Recettori per il **kainato**;
- Recettori per N-metil-D-aspartato o **NMDA**.

Recettori AMPA: Questi recettori hanno cinetiche di attivazione/inattivazione e desensitizzazione molto rapide; sono permeabili al sodio e al calcio; sono localizzati prevalentemente nella membrana postsinaptica e sono responsabili della risposta eccitatoria indotta dal glutammato.

Recettori kainato: Il kainato è in grado di interagire anche con questi recettori provocando depolarizzazione prolungata. I recettori per il kainato inducono risposte rapide e desensitizzanti. I recettori per il kainato sono presenti sulla membrana presinaptica dove funge da attivatore autorecettore positivo.

Recettori NMDA: Sono recettori-canale dotati di cinetiche elettrofisiologiche molto lente e di elevata permeabilità al calcio. L'influsso di calcio mediato da questi recettori ha importanti effetti biologici sul neurone: effetti trofici, effetti di tipo regolatorio della trasmissione sinaptica e anche effetti di tipo tossico.

I RECETTORI METABOTROPI

I recettori metabotropi per il glutammato (mGluR) sono recettori associate a proteine G; si suddividono in:

- mGluR che attivano il ciclo degli inositoli (mGluR1 e mGluR3)
- mGluR che inibiscono l'adenilato ciclasi (mGluR2,3,4,5,6 e 7)

LA TRASMISSIONE ISTAMINERGICA

L'istamina è uno dei primi mediatori scoperti all'inizio del secolo scorso ed è particolarmente importante nella risposta infiammatoria.

L'istamina è presente in quasi tutti i tessuti dei mammiferi; **nell'uomo** è presente in maggiore concentrazione a livello della mucosa gastrointestinale, nella cute e a livello polmonare.

A livello del SNC l'istamina è contenuta nei mastociti, sistemi enzimatici che consentono la sintesi e il catabolismo dell'istamina cerebrale.

EFFETTI DELL'ISTAMINA:

- L'istamina stimola la secrezione gastrica acida.
- Inoltre, l'istamina causa la contrazione della muscolatura liscia e può causare broncocostrizione nella cavia e nell'uomo.

*A proposito del primo punto, il farmaco **Rànidil** si usa come seconda terapia quando gli inibitori della pompa protonica non svolgono in modo adeguato il proprio lavoro.*

Perché? Il Rànidil blocca il flusso di istamina a livello gastrico; una volta che il flusso di istamina è stato bloccato, sarà bloccata, in minima parte, anche la produzione di HCl dalle cellule gastriche.

Negli anni 80 questa fu una grande terapia perché fu il primo rimedio contro l'ulcera, precedentemente curata con l'asportazione di parte dello stomaco.

SINTESI E METABOLISMO DELL'ISTAMINA

L'istamina si forma per decarbossilazione dell'amminoacido **L-istidina** ad opera dell'**istidino decarbossilasi**. Nei tessuti, l'istamina è immagazzinata nei mastociti dove viene concentrata in granuli metacromatici.

Inoltre, i tessuti dei mammiferi possiedono ben due enzimi in grado di decarbossilare l'istidina:

- L-amminoacido-decarbossilasi aromatica (AADC)
- Una istidino-decarbossilasi specifica per la L-istidina.

L'istidina liberata al livello neuronale è inattivata dall'istaminmetiltransferasi e dalle MAO-B.

RECETTORI ISTAMINERGICI

Si distinguono tre tipi di recettori per l'istamina:

- H1 e H2 sono postsinaptici
- il recettore H3 è presinaptico.

Il recettore H1 appartiene alla classe dei recettori accoppiati a proteine G, l'effettore è la fosfolipasi C. Nei tessuti periferici, il recettore H1 è presente soprattutto al livello della muscolatura liscia dei vasi e dei bronchi; i recettori H1 localizzati nella parte laterale dell'ipotalamo sono implicati nello stato di veglia.

I recettori H2 sono accoppiati a proteine G stimolatorie che inducono la sintesi di CAMP. Sono molto importanti a livello gastrico in quanto regolano l'acidità dello stomaco. Sono presenti anche a livello centrale dove attivano i canali al calcio voltaggio dipendenti.

Il recettore H3 è presente nel SNC e nel parenchima polmonare. È sensibile all'istamina ed è bloccato dall'atipiamide. Nel SNC il recettore H3 è presinaptico e l'attivazione inibisce la sintesi dell'istamina.

PLASTICITÀ SINAPTICA:

La plasticità sinaptica è un meccanismo neuronale di adattamento agli stimoli.

È così chiamata perché i neuroni collegati dalla sinapsi si modellano in base allo stimolo che ricevono.

Esistono due casi principali:

- In un caso si parla di **plasticità a breve termine**, quindi più un **adattamento** che un vero e proprio cambio di funzione.
- Nel secondo caso si parla di **plasticità a lungo termine** in cui vi è una stimolazione ripetuta nel tempo; in tal caso si ha un vero e proprio **cambiamento della trasmissione**.

I cambiamenti plastici possono avvenire per periodi di tempo da millisecondi, a giorni, a settimane e anche oltre.

Tra gli eventi di plasticità sinaptica vi sono l'aumento o riduzione della forza di trasmissione di una sinapsi.

La plasticità sinaptica può essere suddivisa, principalmente,

- **Plasticità a lungo termine:**
 - **Potenziamento a lungo termine** (*long-term potentiation, LTP*) (**ore-giorni**)
 Quest'ultimo lo si trova nei processi di apprendimento dove l'azione ripetuta e costante effettuata nel tempo permette di adattare le sinapsi a capire l'azione fin quando non viene appresa.
 Per imparare qualcosa è necessario ripetere l'azione molte volte; questo perché il cervello deve adattare le sinapsi ad apprendere un concetto. Nel momento in cui i neuroni si adattano alla funzione, questa rimane per sempre.

Esempio potenziamento a lungo termine: andare in bicicletta.

La prima volta si osserva, poi si prova a riprodurre, ma non sapendo dove si trovano i freni si cade. La seconda volta si mettono le rotelle, quindi non si cade ma si barcolla. La terza volta si inizia a migliorare, ed infine la quarta volta si riesce nell'impresa. Nel momento in cui le sinapsi si sono adattate all'azione, non si dimenticherà come andare in bicicletta.

- **Plasticità a breve termine**
 - **Facilitazione sinaptica:** dura pochi secondi, ciò vuol dire che la sinapsi è indotta a rilasciare per breve tempo una quantità leggermente maggiore di neurotrasmettitori. Questo perché necessita di una risposta più efficace rispetto alla risposta standard. (<1s)
 - **Depressione sinaptica**
 - **Potenziamento post-tetanico:** (post-tetanic potentiation, **PTP**) (<1-2 min)
 Avviene per un "breve" periodo e si tratta di un piccolo potenziamento che non è definitivo.

es. Se persona X ripete il proprio numero di telefono un paio di volte, siamo in grado di ricordarlo per qualche minuto.

- **Potenziamento a breve termine:** (short-term potentiation, **STP**)

PTP, STP E LTP A CONFRONTO**•PTP**

Indotto da stimolazioni tetaniche “deboli” (per frequenza e durata)

Durata $\leq 1-2$ min

Meccanismo presinaptico

•STP

Indotto da stimolazioni tetaniche “intermedie”

Durata: decine di min - 1h

•LTP

Indotto da stimolazioni tetaniche “forti” (≥ 100 Hz, ≥ 1 s)

Durata: ore (in vitro), giorni (in vivo)

POTENZIAMENTO SINAPTICO ATTIVITA'-DIPENDETE: DIVERSE FORME:

- Facilitazione (decine di ms); aumentazione (<1 s)
- Potenziamento post-tetanic (post-tetanic potentiation, PTP) ($<1-2$ min)
- Potenziamento a breve termine (short-term potentiation, STP) (<60 min)
- Potenziamento a lungo termine (long-term potentiation, LTP) (ore-giorni)

PLASTICITÀ A BREVE TERMINE:**FACILITAZIONE SINAPTICA**

Fenomeno transitorio che si osserva quando uno o più potenziali d'azione invadono la terminazione presinaptica in rapida successione. È, dunque, un fenomeno **presinaptico**.

Si tratta di un fenomeno Ca^{2+} dipendente.

Perché è un fenomeno calcio- dipendente?

Si ricordi che affinché avvenga il rilascio del neurotrasmettitore nello spazio intersinaptico è necessario il rilascio del calcio (che avviene grazie all'arrivo del potenziale d'azione).

Il calcio attiva una serie di risposte intracellulari:

-L'arrivo del potenziale d'azione nella terminazione presinaptica depolarizza la membrana;

-Si aprono i canali per gli ioni Ca^{2+} a voltaggio dipendenti;

-Le vescicole sinaptiche contenenti il neurotrasmettitore sono fissate ai filamenti di actina del citoscheletro mediante la sinapsina o sono ancorate direttamente alla membrana presinaptica mediante sinaptotagmina;

-L'entrata di Ca^{2+} determina l'attivazione della sinaptotagmina con conseguente disancoraggio delle vescicole alla membrana presinaptica ed esocitosi del contenuto vescicolare all'interno della fessura sinaptica; inoltre il Ca^{2+} attiva la proteinchinasi calcio-calmodulina dipendente che va a fosforilare la sinapsina, ciò determina il rilascio delle vescicole dai filamenti del citoscheletro le quali possono ancorarsi alla membrana presinaptica per essere utilizzate in un secondo processo di trasmissione sinaptica;

-Il neurotrasmettitore viene rilasciato nella fessura sinaptica caratterizzata da un'ampiezza di 20 nm. In 0,1 ms il neurotrasmettitore diffonde verso la membrana postsinaptica dove si lega ai recettori specifici.

Nella facilitazione sinaptica si osserva un aumento prolungato della concentrazione di calcio a livello presinaptico, seguito da lenti meccanismi di recupero che determinano un accumulo di calcio.

Ciò induce un progressivo rilascio di neurotrasmettitore forse tramite legame con la sinaptotagmina.

Si ricordi che quest'ultima è una proteina di supporto e di facilitazione che si occupa del disancoraggio delle vescicole dalla membrana presinaptica e successiva esocitosi del contenuto vescicolare all'interno della fessura sinaptica.

DEPRESSIONE SINAPTICA

Avviene quando si ha una riduzione delle vescicole contenenti il neurotrasmettitore il che comporta una successiva riduzione della concentrazione di neurotrasmettitore disponibile. Si parla di **ipotesi della deplezione delle vescicole**: la depressione è causata dalla diminuzione del numero di vescicole disponibili per l'esocitosi, non reintegrate attraverso la mobilizzazione di quelle del pool di riserva. In questo caso il neurone presinaptico si trova in un deficit funzionale che ne riduce e ne reprime la funzione.

La depressione permane fino a quando la scorta di vescicole sinaptiche non viene reintegrata. Questa ipotesi trova conferma dall'osservazione che un maggior grado di depressione si ha quando il numero delle vescicole riciclate ancorate alla membrana è ridotto mediante danneggiamento della sinapsina, una proteina che mantiene immagazzinate le vescicole riciclate in un pool di riserva.

PLASTICITÀ SINAPTICA A LUNGO TERMINE

I fenomeni di facilitazione, depressione, aumenti e potenziamenti postsinaptico possono modificare la trasmissione sinaptica per brevi periodi di tempo ma non possono costituire le basi per la memoria ed altri fenomeni che persistono per settimane, mesi o anni.

Sono fenomeni che modificano le attività cerebrali per brevi periodi di tempo, ma non è detto che siano così incisivi da influenzare in modo definitivo la memoria.

La plasticità a lungo termine è alla base di modificazioni persistenti delle funzioni cerebrali. Per la loro durata si ritiene che nei mammiferi costituiscano **le basi cellulari dell'apprendimento e della memoria**.

(Esempio: scrivere, mangiare)

Quando si abbina una forte emozione ad un'azione, il cervello ricorda di più i particolari.

Una forma elementare di plasticità comportamentale è il fenomeno **dell'abitudine**, ovvero una riduzione della risposta dovuta a stimolazione ripetuta.

Una seconda forma è la **sensibilizzazione**, risposta riflessiva ad uno stimolo per esempio nocivo e di estenderla a vari altri stimoli non nocivi.

Sia abitudine che sensibilizzazione sembrano essere dipendenti da cambiamenti nella trasmissione sinaptica.

MECCANISMI ALLA BASE DELLA PLASTICITÀ SINAPTICA

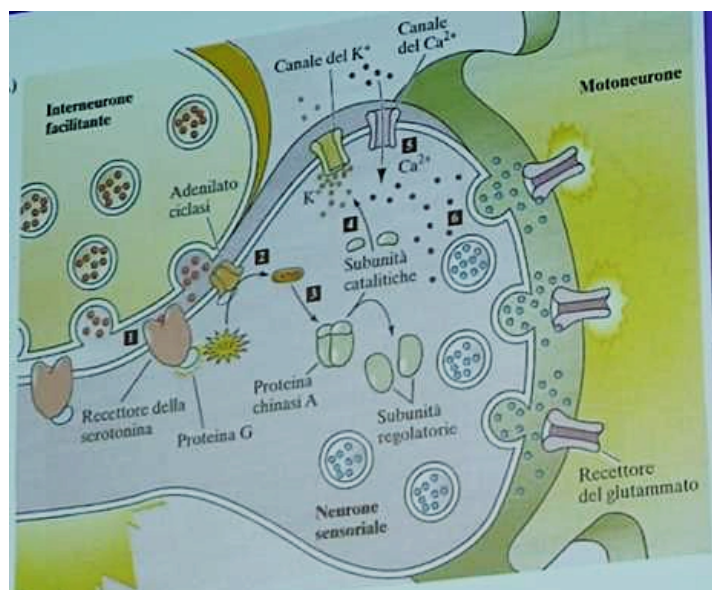
La sensibilizzazione a **breve termine** è causata da un **aumento** del rilascio di glutammato PKA-dipendente a livello della terminazione presinaptica di un neurone sensoriale.

Qual è il meccanismo?

- 1) La serotonina rilasciata dai neuroni facilitanti si lega a proteine G con aumento di cAMP
- 2) Il cAMP si lega alla subunità regolatoria della PKA che fosforila i canali al potassio

La fosforilazione dei canali al potassio abbasserebbe la probabilità di apertura dei canali al potassio durante un potenziale presinaptico

Ciò, quindi, si traduce in un prolungamento del potenziale presinaptico con apertura del canale Ca^{2+} voltaggio dipendenti nel presinaptico e in un **aumento** della quantità di neurotrasmettitore rilasciato.

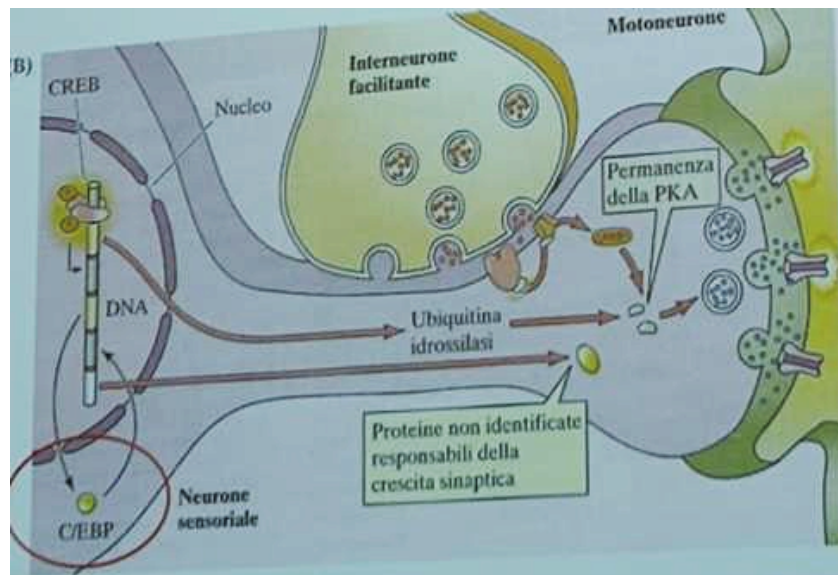


La sensibilizzazione a **lungo termine** è dovuta a cambiamenti nell'espressione genica, promuovendo l'espressione di proteine che cambiano l'attività della PKA e promuovono cambiamenti nella crescita delle sinapsi. Questo è necessario perché per far adattare la cellula ad una determinata funzione bisogna adottare un cambiamento strutturale.

Qual è il meccanismo?

Il meccanismo alla base della sensibilizzazione a lungo termine sembrerebbe essere legato ad un fattore di trascrizione chiamato CREB, la cui funzione sembrerebbe dipendere da un'altra proteina ovvero la CEBP.

La CEBP è una proteina, il cui ruolo non è ancora definito; essa attiva l'RNA messaggero e potrebbe controllare la sintesi proteica.



L'ipotesi della sensibilizzazione a lunga durata vede l'attivazione della PKA dipendente del fattore di trascrizione CREB.

Il fattore di trascrizione CREB stimola la sintesi dell'enzima ubiquitina idrossilasi che stimola la degradazione della subunità regolatoria della PKA. Questo determina un prolungato aumento delle subunità catalitiche libere così da permettere una maggiore permanenza della PKA per lungo tempo.

es: Imparando a memoria il paragrafo di un libro, il cervello considera questo tipo di memoria a breve termine. Quando invece si studia capendo i meccanismi, il cervello li assimila e stimola le cellule attivando dei processi che sono PKA dipendenti

La plasticità sinaptica sta anche alla base dell'intelligenza; quando si è capaci di creare una rete di connessione adeguata si raggiunge una buona plasticità sinaptica.

MODELLO DI PLASTICITÀ SINAPTICA

Un modello di plasticità sinaptica sono le sinapsi dei circuiti ippocampali: CA1 e CA3 ovvero il corno di Ammone e il corno di Ariete.

Le connessioni di questo circuito sono garantite dalle collaterali di Schaffer, ovvero connessioni neuronali che permettono di mettere in comunicazione le regioni e potenziano l'azione quando è richiesto un potenziamento ippocampale.

