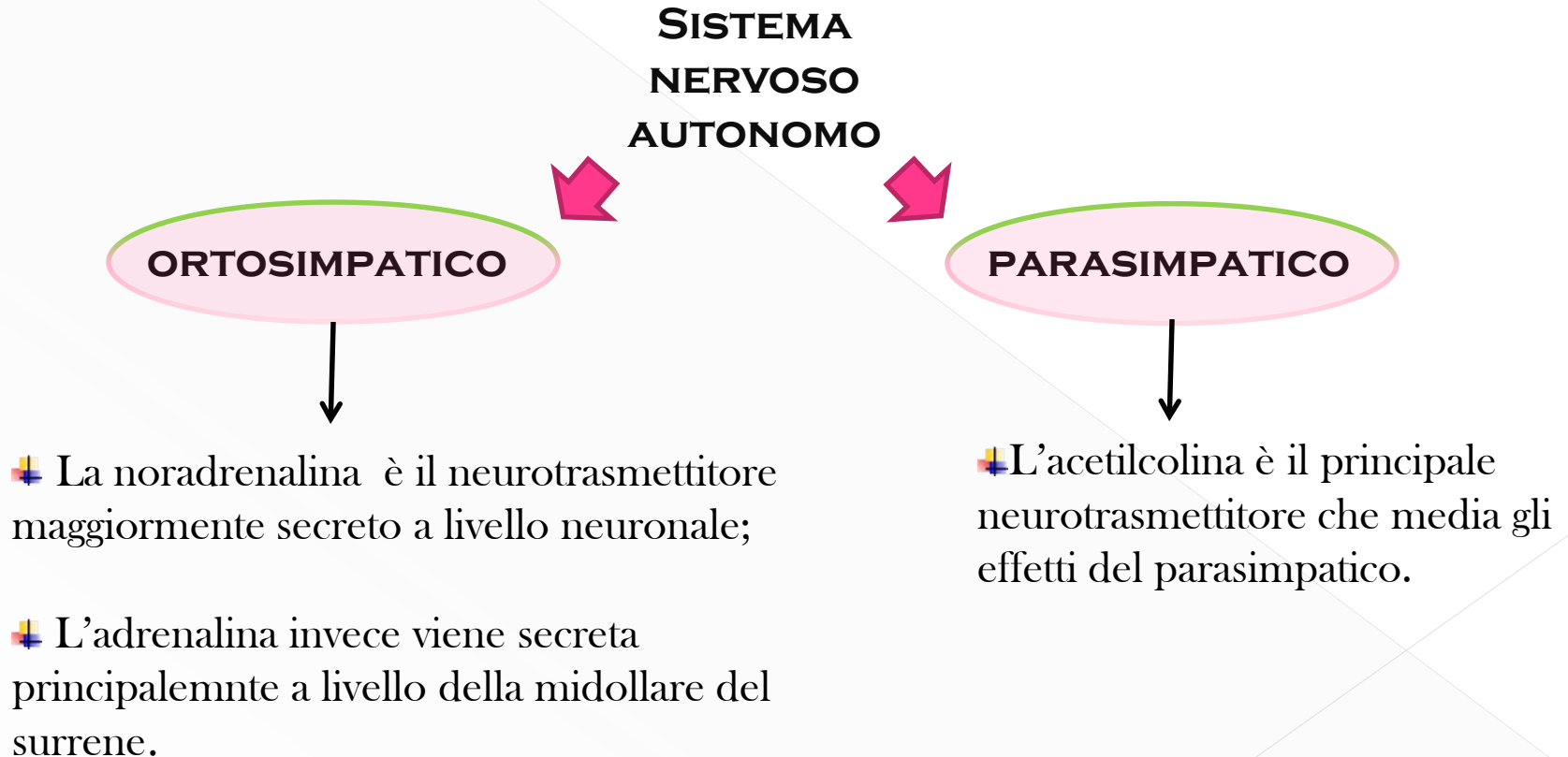


# TRASMISSIONE CATECOLAMINERGICA

- ▣ Le catecolamine hanno un ruolo fondamentale nel controllo di funzioni vegetative, motorie e psichiche.
- ▣ Sono il principale neurotrasmettitore rilasciato dalle terminazioni delle fibre postgangliari 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

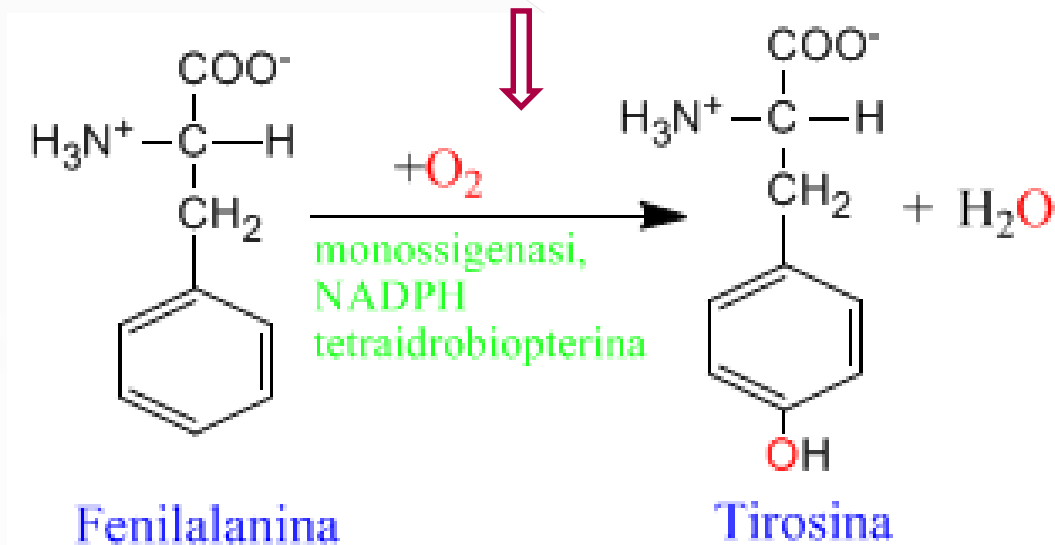
A livello del SNC, *noradrenalina*, *adrenalina* e *dopamina*, hanno distribuzioni peculiari e specifiche a cui sono spesso associate funzioni distinte:

- ☞ Alterazioni di alcune stazioni dopaminergiche sono alla base del morbo di Parkinson:
- ☞ I sistemi noradrenergico e dopaminergico sono coinvolti nel controllo delle azioni psichiche.

# Sintesi delle catecolamine

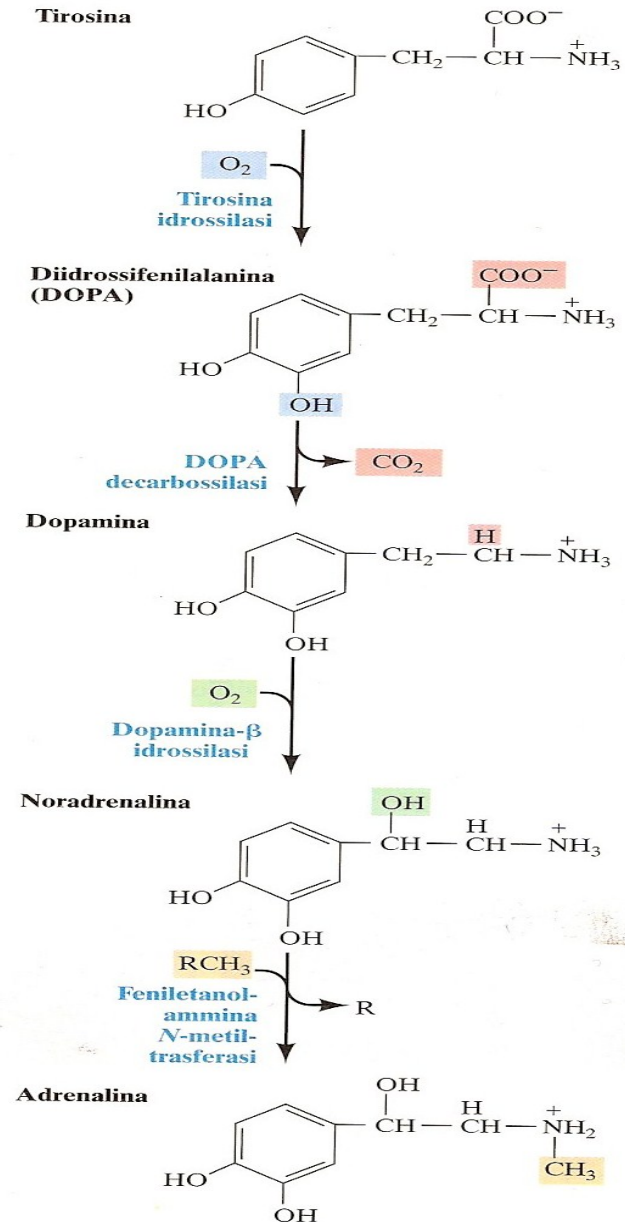
Il punto di partenza per la sintesi delle catecolamine è rappresentato dagli aminoacidi essenziali *fenilalanina* e *tirosina*.

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 note come PKU

- ❖ 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  $\beta$ -idrossilasi.
- ❖ La Noradrenalina viene metilata dall'enzima Feniletanolamina N-metiltrasferasi  $\longrightarrow$  *Adrenalina*



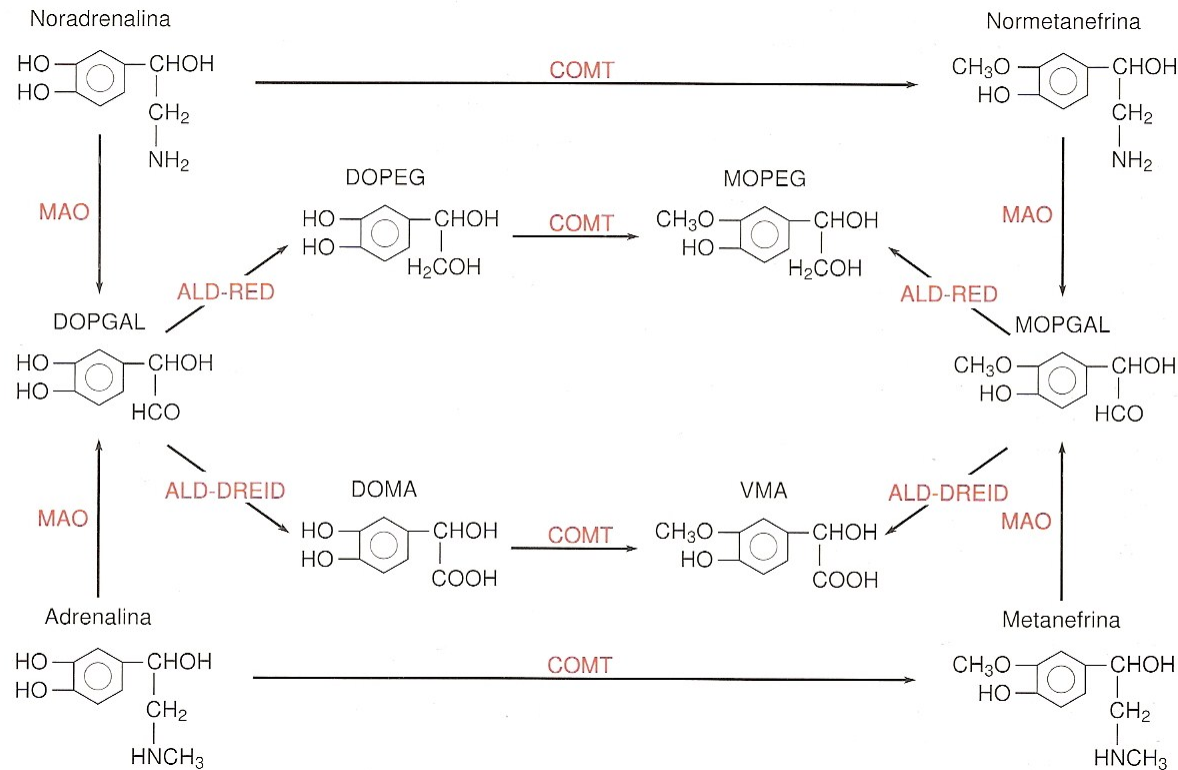
Nel terminale nervoso le catecolamine sono presenti in forma libera o immagazzinate in vescicole.

La captazione della noradrenalina all'interno delle vescicole coinvolge un meccanismo di trasporto che frutta il gradiente di pH fra il citosol e l'interno della vescicola.

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

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.



## 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 *Catecolo*.

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  $\alpha$ :  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1C}$  e  $\alpha_{1D}$ .

I sottotipi  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1C}$  sono associati alla PLC, 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 sulla muscolatura liscia vasale e gastrintestinale, nel tratto urogenitale nonché nel cuore.

- I recettori  $\alpha_2$ :

Questi recettori 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  $\alpha_{2A}$ :

Questo sottotipo di recettore è associato ad una proteina G che inibisce l'adenilato ciclasi (proteina  $G_i$ )

- I recettori  $\alpha_{2B}$ :

Questi recettori agiscono direttamente sui canali al  $Ca^{2+}$  voltaggio dipendenti inattivandoli.

## ➤ I recettori $\beta$

Sono stati individuati tre tipi di recettori  $\beta$ : recettori  $\beta_1$ ;  $\beta_2$ ;  $\beta_3$ .

I recettori  $\beta_1$  sono localizzati nel cuore, nell'apparato juxtaglomerulare e nel sistema nervoso centrale. Noradrenalina e adrenalina sono pressochè equipotenti nello stimolare questi recettori.

Nel cuore i recettori  $\beta_1$  mediano l'effetto inotropo-cronotropo-batmotropo e dromotropo positivo indotto dalle catecolamine.

I recettori  $\beta_2$  sono localizzati nella muscolatura liscia, dove mediano rilasciamento delle fibre, nella muscolatura scheletrica invece mediano aumento della forza di contraizone; sono presenti inoltre nel fegato e nel SNC.

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

# Recettori Dopaminergici

Per anni sulla base di studi farmacologici, i recettori dopaminergici sono stati suddivisi in due classi:  $D_1$  e  $D_2$ .

Grazie all'avvento della tecnologia del DNA ricombinante questa due classi sono state suddivise in sottoclassi:

$D_1 \longrightarrow D_{1A}; D_5$   
 $D_2 \longrightarrow D_2; D_3; D_4$

In generale:

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

1. i recettori  $D_1$  stimolano la formazione di cAMP e aumentano l'attività della PLC;
2. I recettori  $D_2$  inibiscono l'adenilato ciclasi, attivano il flusso di ioni  $K^+$  e inibiscono l'influsso di ioni  $Ca^{2+}$ .

# Trasmossione colinergica

Il mediatore chimico della trasmissione colinergica è l'*aceticolina* (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 sia del sistema parasimpatico che ortosimpatico;
- Giunzioni fra le fibre nervose e le cellule effettrici ghiandolari;
- Giunzioni fra fibre nervose e ghiandole surrenali;
- Giunzioni fra fibre nervose e ghiandole sudoripare
- Giunzioni fra fibre fibre nervose e cellule muscolari scheletriche (placca neuromotrice).

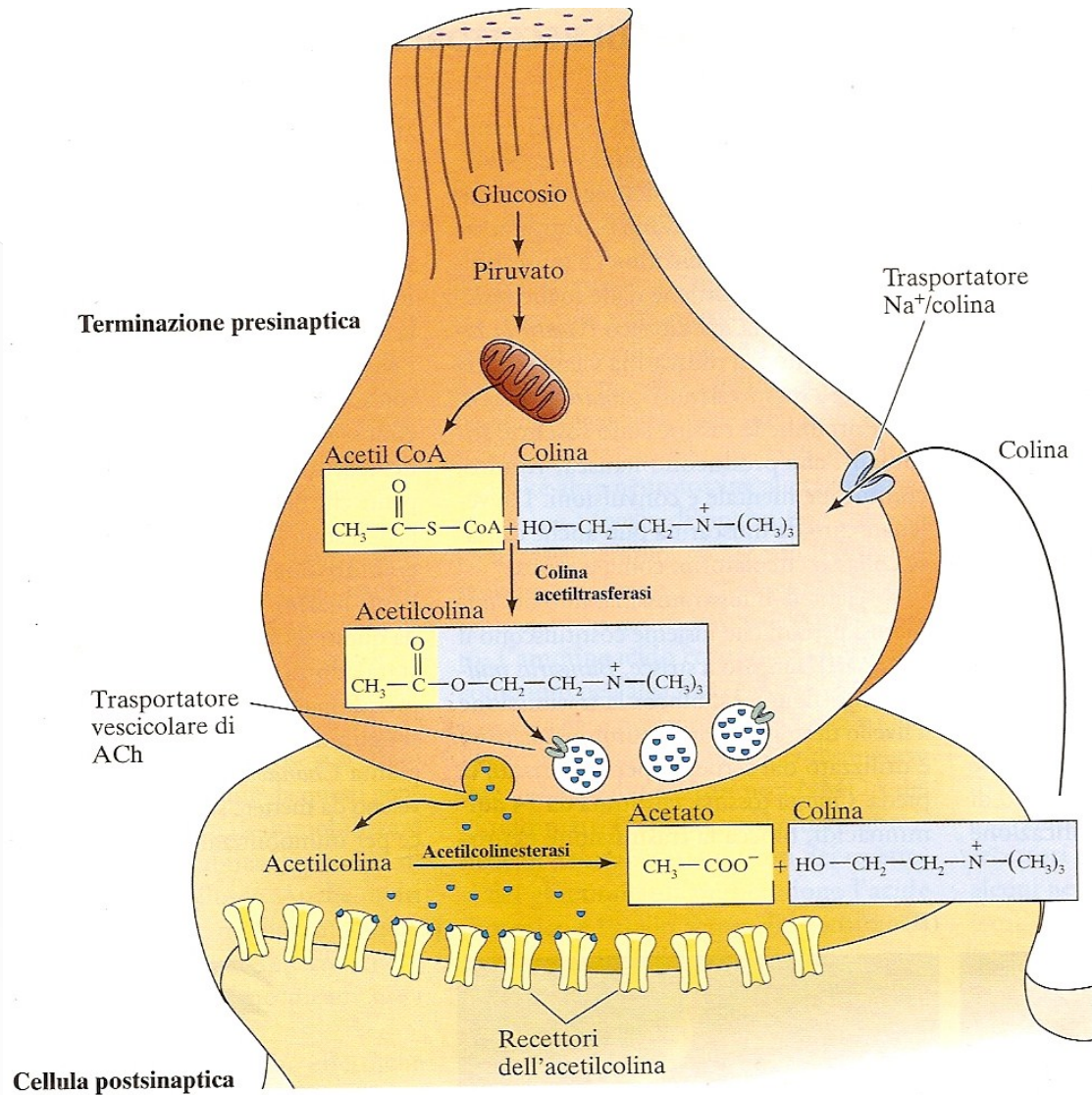
L'ACh induce vasodilatazione generalizzata in quanto agisce sulle cellule endoteliali e stimola la produzione di NO.

# Sintesi e metabolismo dell'acetilcolina

- L'ACh viene sintetizzata a partire dalla colina e dall'acetil-CoA.

- La colina necessaria per la sintesi di ACh proviene dalla dieta (lecitina).

- L'*acetilcolinesterasi* idrolizza l'ACh.



- Una volta sintetizzata l'ACh viene accumulata in vescicole sinaptiche; il meccanismo di accumulo è simile a quello degli altri neurotrasmettitori, infatti coinvolge l'azione di una pompa ionica e un trasportatore che scambia un protone per una molecola di ACh.

- All'interno delle vescicole presinaptiche sono presenti oltre al neurotrasmettitore, ATP e ioni  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$  e  $\text{K}^{+}$ . È inoltre presente un proteoglicano ricco di cariche negative che mantiene l'equilibrio osmotico ed elettrochimico.

- Il rilascio delle vescicole di ACh dai terminali presinaptici è indotta da depolarizzazione che induce una esocitosi Ca dipendente.

# RECETTORI COLINERGICI

I recettori colinergici sono stati distinti in *Nicotinici* e *Muscarinici*.

1. I recettori Nicotinici sono recettori-canale;
2. I recettori Muscarinici sono invece 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.

- recettore nicotino muscolare: (pliche della membrana postsinaptica nelle giunzioni neuromuscolari);
- recettore nicotino neuronale: (sono costituiti solo da due tipi di subunità; 2  $\alpha$  e 3  $\beta$ ).



## Recettori muscarinic

Fanno parte della famiglia dei recettori accoppiati a proteine G:

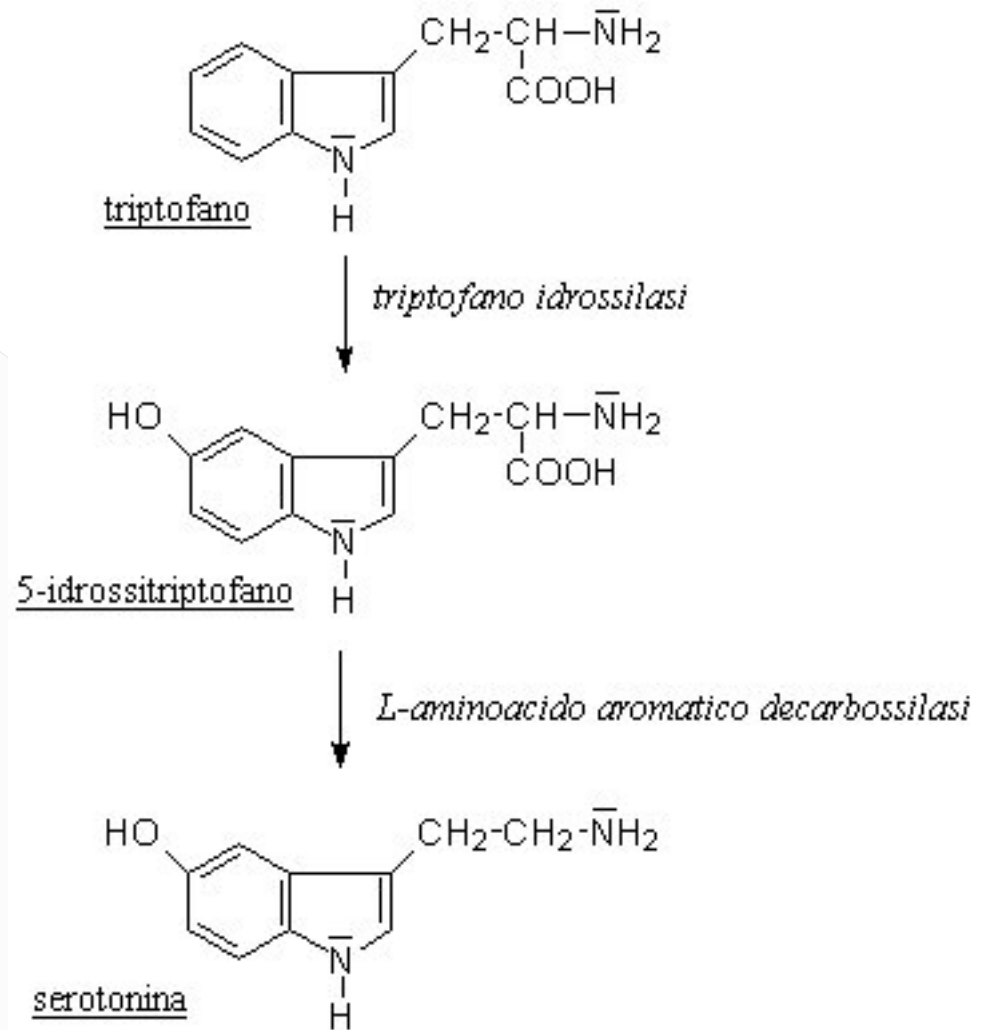
- I recettori M1, M3 e M5 stimolano la fosfolipasi C mediante una proteina G insensibile alla tossina della pertosse  $\longrightarrow$  IP3 e DAG;
- I recettori M2 e M4 sempre mediante la proteina G insensibile alla tossina della pertosse, modulano canali non specifici per cationi;
- Nelle cellule cardiache i recettori M2 sono associati a proteine  $G_0$  (cellule pacemaker).

# Trasmissione serotoninergica

- La *serotonina* o 5-idrossitriptamina (5-HT) è un neurotrasmettitore modulatorio con effetti generali di tipo inibitorio.
- E' coinvolta nei processi psicobiologici, è stato infatti osservato che lesioni al sistema serotoninergico causano comportamenti aggressivi, perdita di disinibizione nei confronti di comportamenti vietati.
- Esercita anche effetti inibitori sul comportamento sessuale, sulla sensibilità al dolore e sull'appetito, è coinvolta anche nel sonno e modula l'umore.
- Il sistema serotoninergico è altresì importante per il controllo del rilascio di ormoni steroidei.

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'aminoacido 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.



# RECETTORI SEROTONINERGICI

Il primo tipo di recettori per la serotonina comprende i recettori 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> e 5-HT<sub>1F</sub>; questi recettori sono associati a proteine G e determinano una riduzione dei livelli intracellulari di cAMP;

Il secondo tipo comprende i recettori 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> producono aumento dell'idrolisi dei fosfatidilinositoli e quindi della concentrazione intracellulare dello ione calcio;

Il terzo tipo comprende per ora solo un recettore denominato 5-HT<sub>3</sub>, e rappresenta l'unico recettore serotoninergico associato ad un canale ionico;

Il quarto tipo è un recettore denominato 5-HT<sub>4</sub>, questo recettore è accoppiato a proteine G stimolatorie ed è responsabile dell'aumento della concentrazione di cAMP indotto da 5-HT in diversi tessuti.

# Trasmissione gabaergica

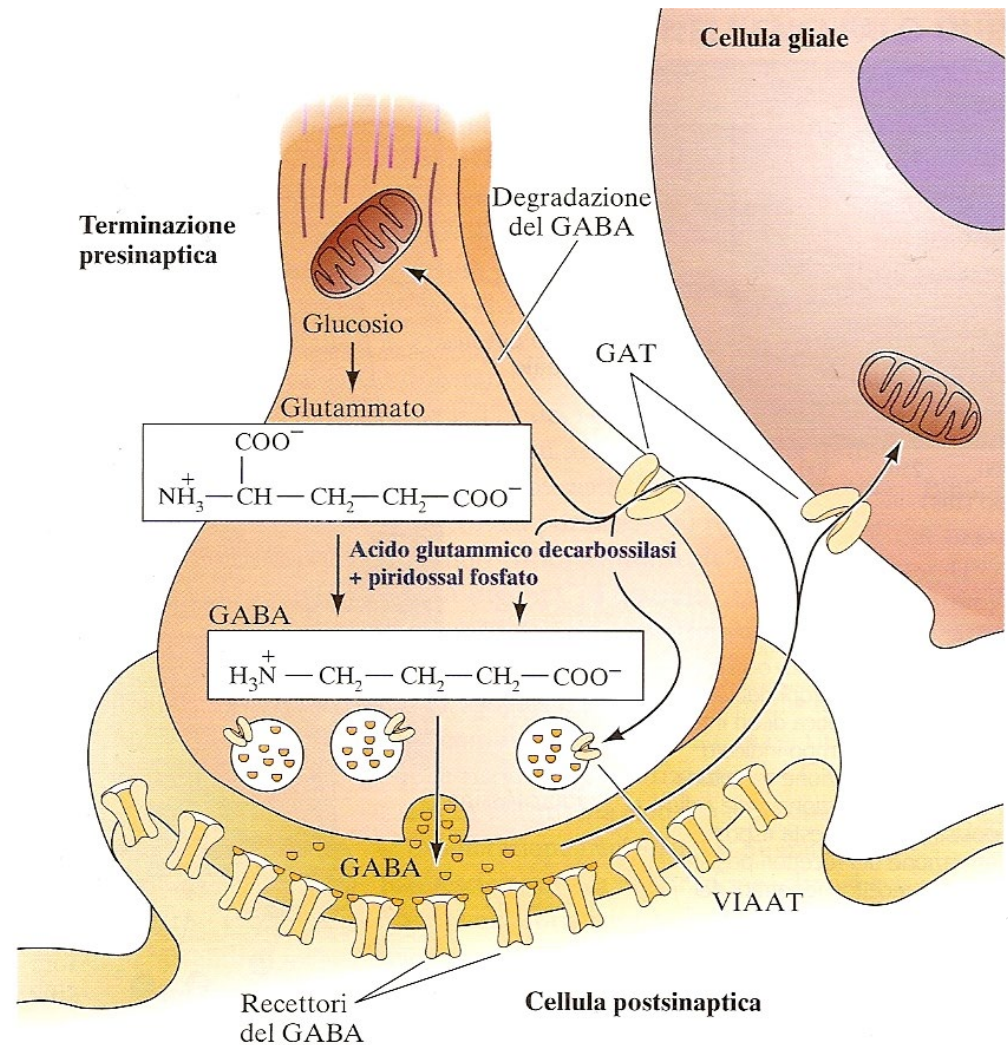
Il GABA è il neurotrasmettitore inibitorio più diffuso.

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

Nel cervelletto il GABA ha la massima concentrazione nello strato delle cellule del *Purkinje* e a livello dei *nuclei profondi*.

Il GABA è presente anche a livello delle cellule gliali dove uno specifico sistema di uptake e di catabolismo contribuisce all'allontanamento di questo aminoacido dallo spazio sinaptico.

- Questa reazione è catalizzata dalla GAD (glutammato decarbossilasi);
- L'enzima si trova quasi esclusivamente nel citoplasma delle terminazioni nervose;
- 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- $\alpha$ -chetoglutaricotransaminasi, che lo deamina;



## RECETTORI GABAERGICI

Studi elettroforetici hanno dimostrato l'esistenza di due differenti siti di legame per il GABA denominati: GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>.

### ➤ RECETTORE GABA<sub>B</sub>:

1. Questi recettori sono insensibili alla *bicucullina* e ai farmaci GABA-mimetici;
2. Non sono modulati dalle *benzodiazepine* e dai *barbiturici*;
3. Non sono funzionalmente associati al canale del Cloro.

Nel cervello i recettori GABA<sub>B</sub> sono localizzati soprattutto a livello postsinaptico. I recettori GABA<sub>B</sub> presinaptici sembrano deputati nel controllo del rilascio di numerosi neurotrasmettitori GABA compreso

## ➤ RECETTORI GABA<sub>A</sub>

Il recettore GABA<sub>A</sub> è un recettore-canale permeabile al cloro; l'attivazione di questo recettore riduce l'eccitabilità cellulare.

A livello del complesso recettoriale macromolecolare GABA<sub>A</sub> sono presenti siti di legame per le seguenti molecole:

1. Sito di legame per il GABA, per i farmaci GABA-mimetici e per i GABA-antagonisti; questo sito di legame è situato sulla subunità  $\beta$  del complesso macromolecolare.
2. Sito di legame per le benzodiazepine ed altre molecole benzodiazepine-mimetiche; questo sito noto come *recettore centrale per le benzodiazepine*.
3. Sito di legame per i barbiturici (TBPS).

Il recettore GABA<sub>A</sub> è un importante sito d'azione anche per molti anestetici sia solubili che volatili.



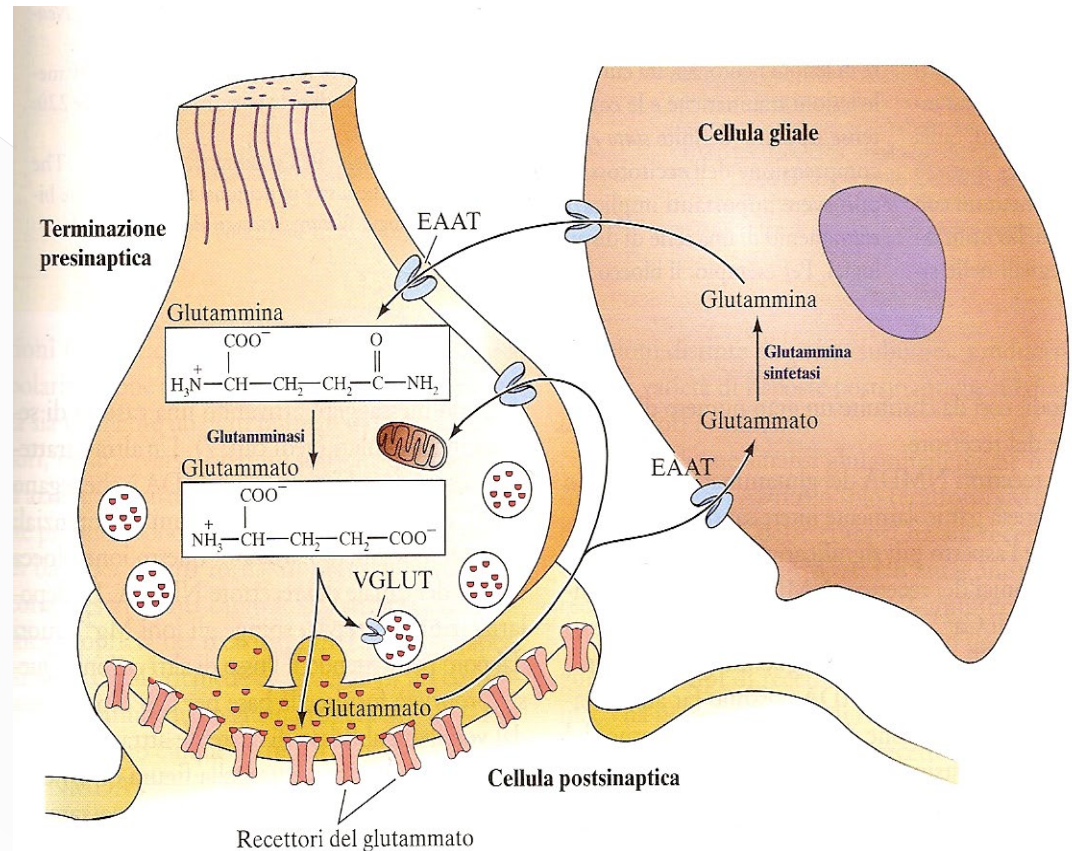
Il recettore GABA<sub>A</sub> è substrato per diverse protein chinasi.

- la subunità  $\alpha$  viene fosforilata da una proteina chinasi non identificata; la subunità  $\beta$  dalla protein chinasi cAMP-dipendente (PKA) e dalla protein chinasi fosfolipidi/Ca<sup>2+</sup>-dipendente (PKC);
- Si ritiene che la fosforilazione cAMP-dipendente sia uno dei più potenti meccanismi molecolari nella regolazione del recettore GABA<sub>A</sub>.

# Trasmissione mediata da aminoacidi eccitatori

Il glutammato è il neurotrasmettitore eccitatorio più diffuso nel SNC

- Il glutammato è distribuito uniformemente in tutte le regioni del cervello;
- Il glucosio è un importante precursore  $\rightarrow$  alfa-chetoglutarato  $\rightarrow$  glutammato;
- La via più importante per la neosintesi di glutammato è rappresentata dalla deaminazione della glutammina;



All'interno dei neuroni il glutamato può venire immagazzinato nelle vescicole sinaptiche; l'accumulo avviene con le stesse modalità viste per i precedenti neurotrasmettitori.

## RECETTORI PER IL GLUTAMATO

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

### ➤ RECETTORI IONOTROPI

Sono complessi multimerici costituiti da 4 o 5 subunità che partecipano a formare un canale ionico transmembrana. Si possono suddividere in:

1. Recettori per l'**AMPA** (acido alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazol-propionico);
2. Recettori per il **cainato**;
3. 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 glutamato.

## 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.

## RECETTORI METABOTROPI

I recettori metabotropi per il glutamato (mGluR) sono recettori associati a proteine G. Dal punto di vista degli effettori possono essere suddivisi in:

1. mGluR che attivano il ciclo degli inositoli (mGluR1 e mGluR5);
2. mGluR che inibiscono l'adenilato ciclasi (mGluR2,3,4,6 e 7).

# Trasmissione istaminergica

L'*istamina* fu uno dei primi mediatori scoperti all'inizio del secolo scorso; l'istamina è presente in quasi tutti i tessuti dei mammiferi.

Nell'uomo la cute, la mucosa gastrointestinale ed i polmoni hanno concentrazioni maggiori di istamina.

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

L'istamina stimola la secrezione gastrica acida, inoltre a livello della muscolatura liscia causa contrazione. Può causare broncocostrizione nella cavia e nell'uomo.

## Sintesi e metabolismo dell'istamina

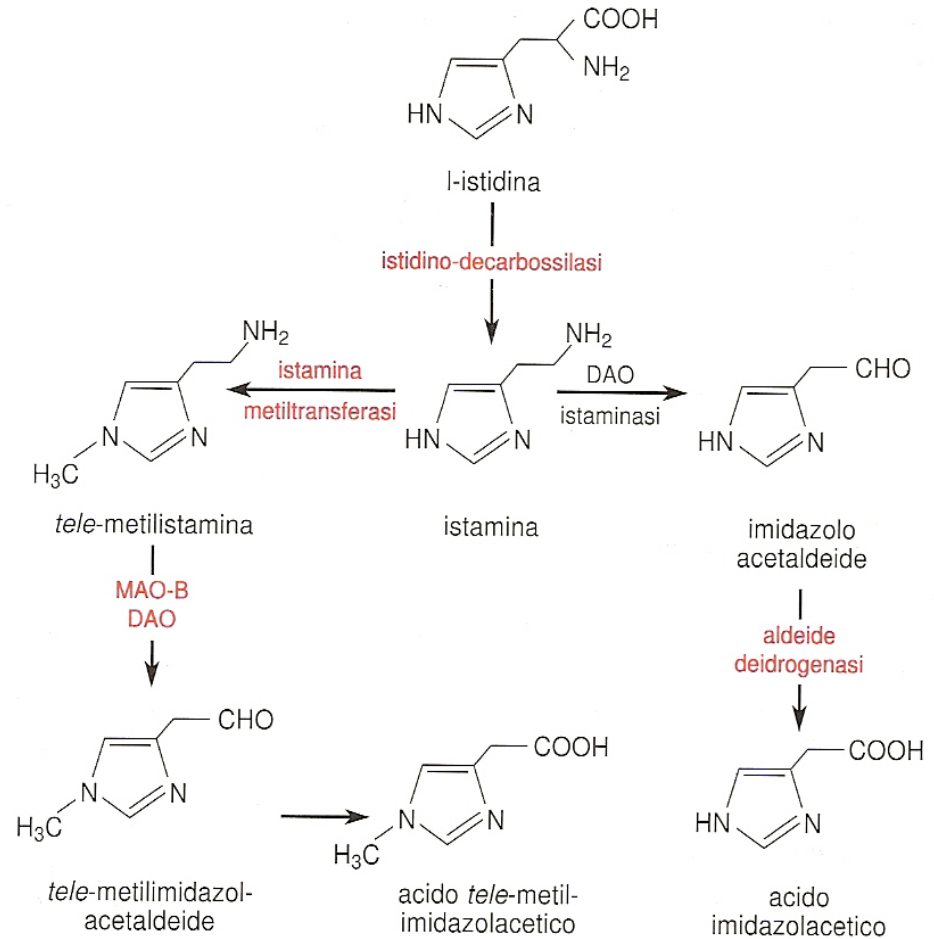
- L'istamina assunta con la dieta viene inattivata dai batteri intestinali ad N-acetil-istamina.

- L'istamina si forma per decarbossilazione dell'aminoacido *L-istidina* ad opera dell'enzima *istidino-decarbossilasi*.

- I tessuti dei mammiferi possiedono due enzimi in grado di decarbossilare l'istidina: *L-aminoacido-decarbossilasi aromatica* (AADC), e una *istidino-decarbossilasi* specifica per L-istidina.

- L'istamina liberata a livello neuronale è inattivata dalla istamino-metiltransferasi e dalle MAO-B.

- Nei tessuti l'istamina è immagazzinata nei mastociti dove viene concentrata in granulimetacromatici.



# Recettori Istaminergici

Si distinguono tre tipi di recettori per l'istamina: H1 e H2 sono postsinaptici mentre il recettore H3 è presinaptico.

1. 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 a livello della muscolatura liscia dei vasi e dei bronchi;  
I recettori H1 localizzati nella parte laterale dell'ipotalamo sono implicati nello stato di veglia.
2. 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 a voltaggio dipendenti.
3. Il recettore H3 è presente nel SNC e nel parenchima polmonare. È sensibile all'istamina ed è bloccato dalla tioperamide.  
Nel SNC il recettore H3 è presinaptico e l'attivazione inibisce la sintesi dell'istamina.