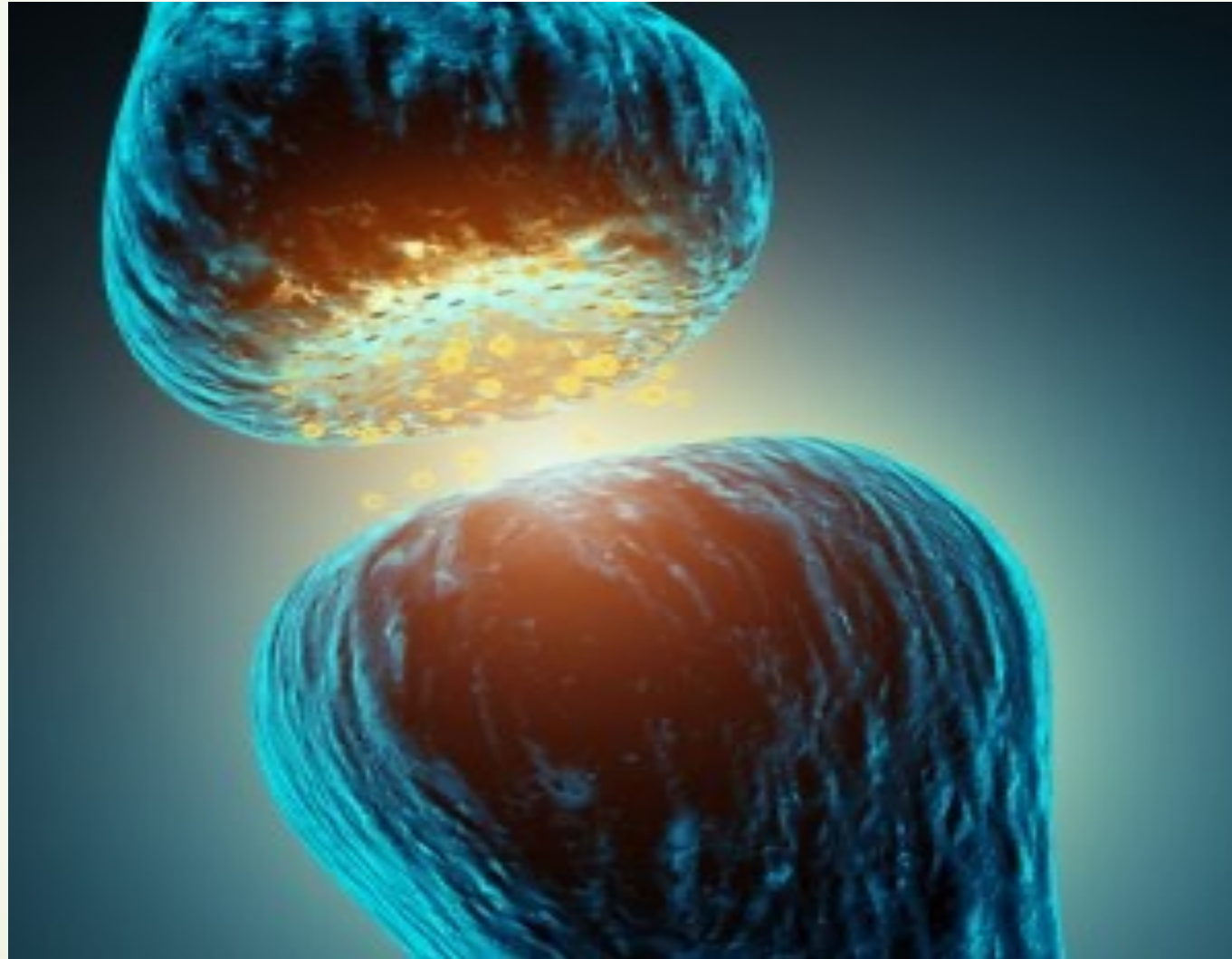
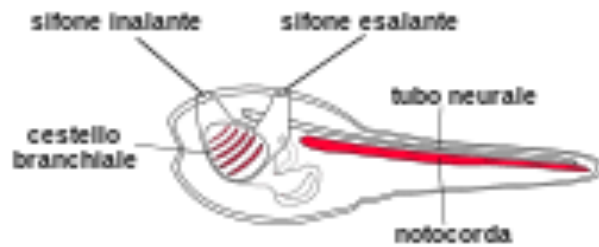


Introduzione alla Farmacologia del Sistema Nervoso



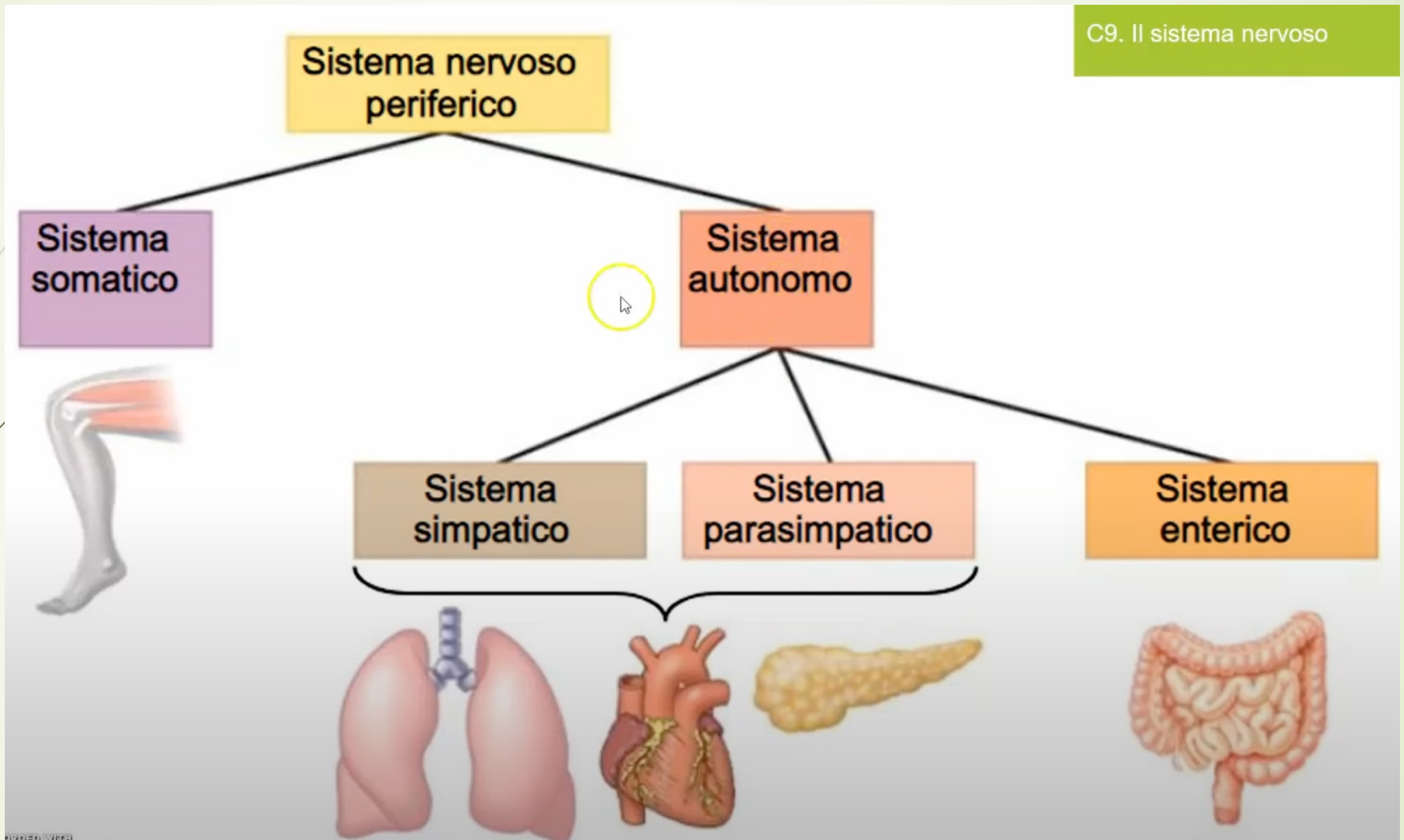
Il sistema Nervoso è una caratteristica distintiva degli animali e si è evoluto in modo significativo per supportare una vasta gamma di funzioni cognitive e motorie



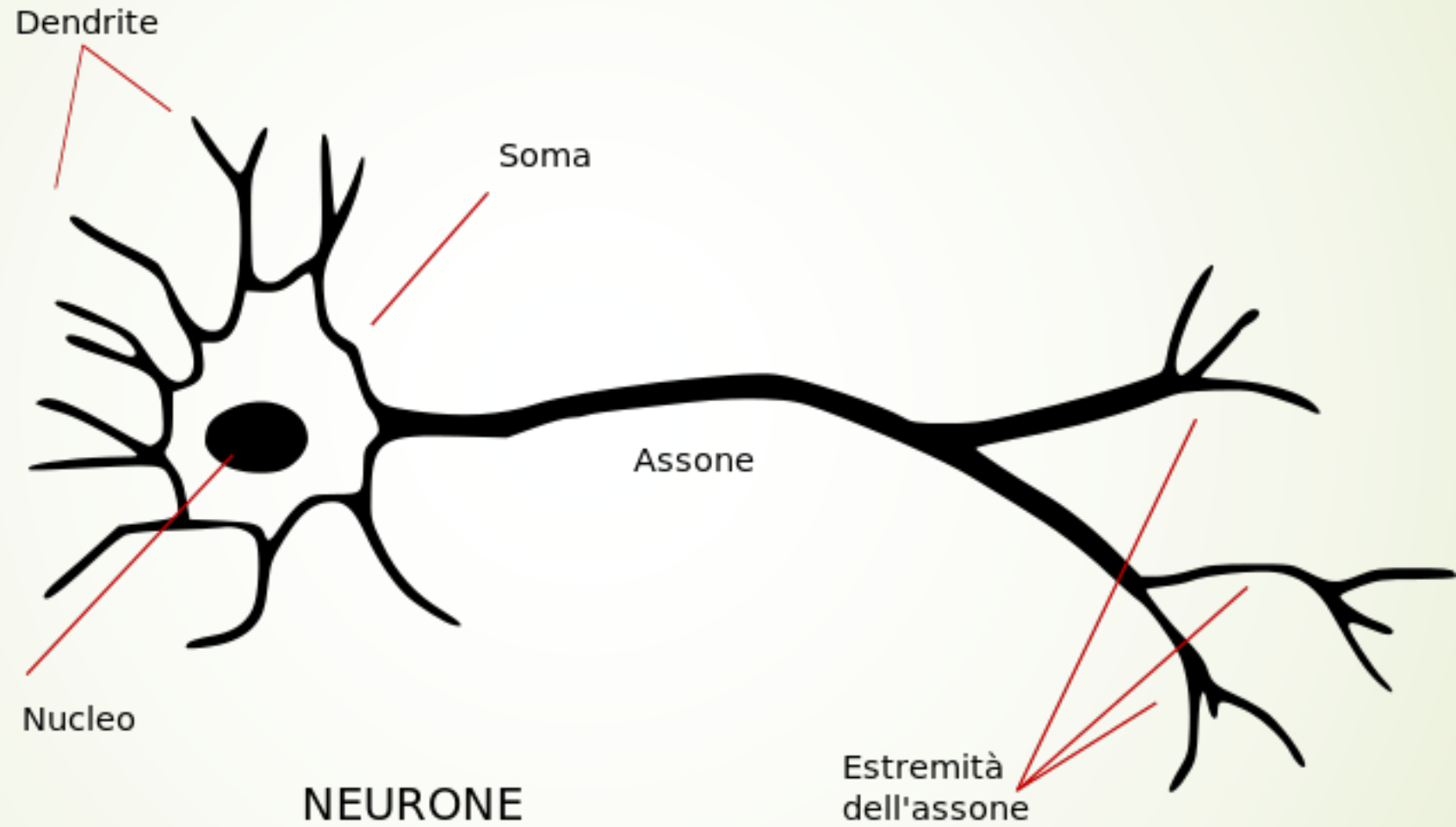
Nonostante la loro classificazione come animali e la presenza di alcune caratteristiche tipiche degli animali, come un sistema digerente e riproduttivo, molte ascidie mancano di un sistema nervoso centralizzato.

IL SISTEMA NERVOSO

- E' l'insieme degli organi e delle strutture che permettono di rilevare informazioni sensoriali (esterne e interne), di trasmettere segnali tra le diverse parti del corpo, di coordinare le azioni e le funzioni e le risposte volontarie e involontarie di un soggetto.
- Il **Sistema Nervoso** è composto dal **Sistema Nervoso Centrale** e dal **Sistema Nervoso Periferico**.
- La cellula principale del sistema nervoso è il neurone.
- Il sistema nervoso è un agglomerato di miliardi di neuroni (e altre cellule a supporto) in connessione tra loro.



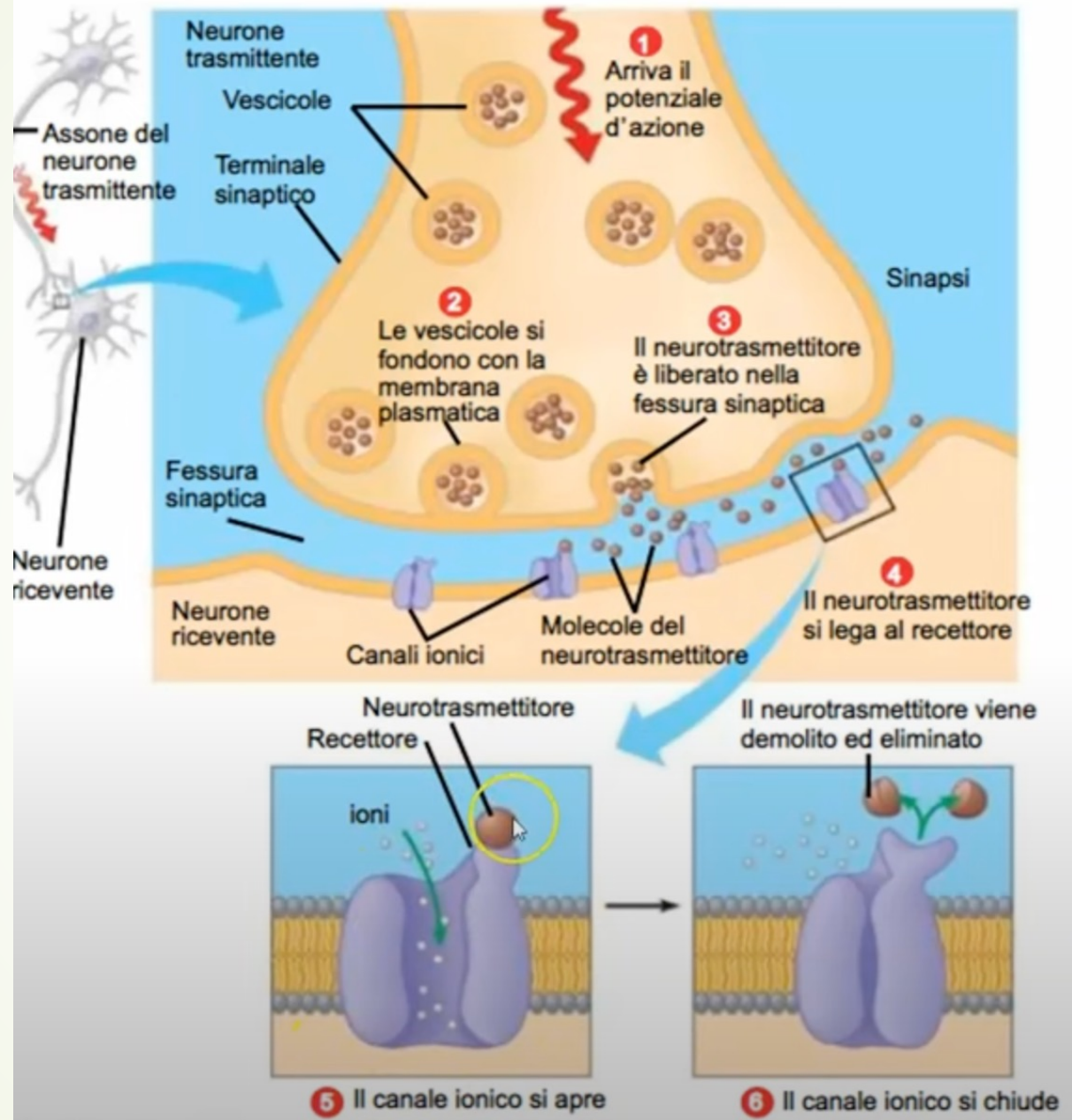
IL NEURONE



[Questa foto](#) di Autore sconosciuto è concesso in licenza da [CC BY-SA](#)

FUNZIONAMENTO DEI NEURONI

- I neuroni non lavorano mai da soli, ma formano assemblee chiamate «circuiti neuronali».
- Comunicano tra loro a livello delle sinapsi, che possono essere elettriche o chimiche
- Nelle sinapsi chimiche tra l'assone di una cellula nervosa e il dendrite di un'altra, vi è uno stretto interstizio chiamato spazio sinaptico. In questa sede vengono liberati i neurotrasmettitori.



I neurotrasmettitori o neuromediatori

Sono sempre di più le molecole di cui è stata dimostrata la funzione di neurotrasmettitore a livello sinaptico. I trasmettitori sinaptici vengono distinti in due gruppi: quello costituito da trasmettitori a basso peso molecolare e a rapida azione e il gruppo dei neuropeptidi di alto peso molecolare e a lenta azione.



•Ci sono anche NT che non appartengono a queste categorie. Ad esempio l'**NO** (monossido di azoto o nitrossido), il monossido di carbonio (CO) e l'anandamide ecc..

I principali neurotrasmettitori

Derivati Amminoacidi

- **Acido glutammico**
- **Acido aspartico**
- **Acido gamma-amminobutirrico (GABA)**
- **Glicina**

Monoammine

- dalla fenilalanina e dalla tirosina la **Dopamina**,
Norepinefrina
Epinefrina
- dal triptofano la **Serotonina** (o 5-idrossitriptamina, 5ht)
Melatonina
- dall'istidina la **Istamina**

Peptidi

- **Encefaline (Enk)**
- **Somatostatina**
- **Neuropeptide Y**
- **Sostanza P**
- **Neurochinina A**
ecc.

Dopamina, adrenalina e noradrenalina vengono collettivamente indicate come **Catecolamine**

Esistono decine di diversi **neuropeptidi** i quali vengono rilasciati in porzioni molto circoscritte del SN

Sintesi, immagazzinamento e liberazione dei NT

Le funzioni svolte dalla cellula **pre-sinaptica** sono molto simili sia che si tratti di sinapsi *eccitatorie* o *inibitorie*, nelle sinapsi *dirette* come in quelle *indirette*

Il **ciclo** del NT nel neurone presinaptico si articola in tre processi

- 1) **Sintesi e immagazzinamento**
- 2) **Liberazione del NT**
- 3) **Rimozione e recupero del NT**

Sintesi e immagazzinamento del NT

1) Amminoacidi e ammine

- Alcuni **NT esistono già come tali** (ad es. Glu e Gly), altri vengono facilmente **sintetizzati** a partire da amminoacidi per mezzo di enzimi specifici presenti nel citoplasma della terminazione pre-sinaptica.
- Gran parte del **NT** rilasciato nella fessura sinaptica può essere **recuperato** (attraverso la ricaptazione e altri meccanismi) e riutilizzato molte volte.
- Il **NT** presente nel citoplasma della terminazione pre-sinaptica viene concentrato all'interno delle **vescicole sinaptiche** (che sono sfere circondate di membrana) tramite specifiche proteine trasportatrici (carriers).

Può insorgere confusione dal fatto che vengono utilizzati come messaggeri chimici sostanze che come il glutammato sono onnipresenti in tutte le cellule?

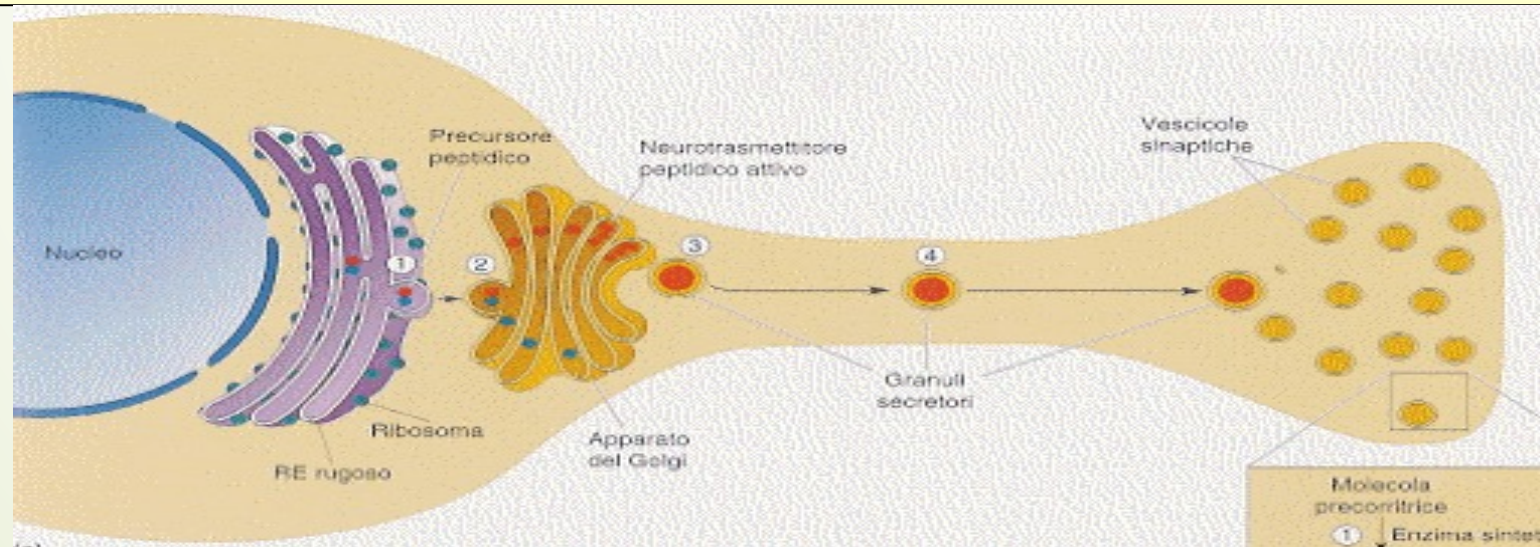
In realtà non c'è questo problema. **Il Glutammato e gli altri amminoacidi sono presenti all'interno delle cellule mentre non hanno ragione di trovarsi nel liquido extracellulare. Quando sono rilasciati in quest'ultimo essi fungono da segnale.**

2) NT di natura peptidica (neuropeptidi)

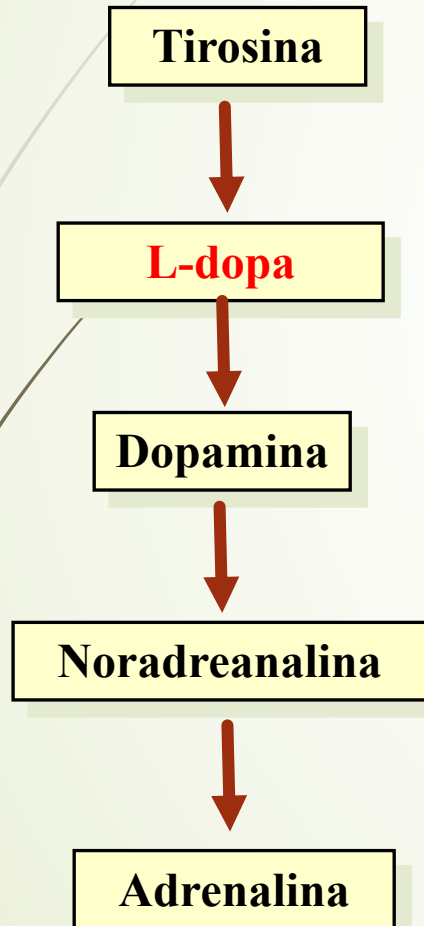
Sono prodotti dal **reticolo endoplasmatico rugoso** e poi rielaborati a livello dell'**apparato del Golgi**.

Le vescicole contenenti il NT gemmano e sono trasportate alla sinapsi (***trasposto assoplasmatico anterogrado***).

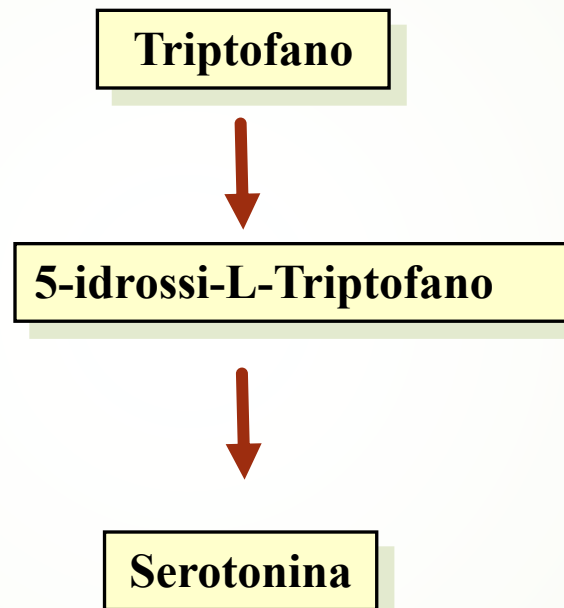
Le vescicole contenenti questi NT sono solitamente più grandi ed hanno struttura differente dalle vescicole che contengono MT a basso peso molecolare. Esse sono in genere chiamate **granuli secretori**.



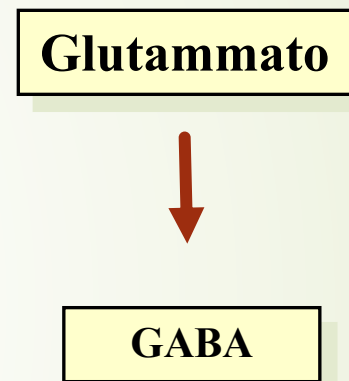
Tutte le **Catecolamine** derivano dall'**aminoacido tirosina**



La **serotonina (5-HT)** deriva dall'**aminoacido triptofano**



Il **GABA** (acido gamma-aminobutirrico) deriva dall'**aminoacido glutammato** (che è anch'esso un NT)

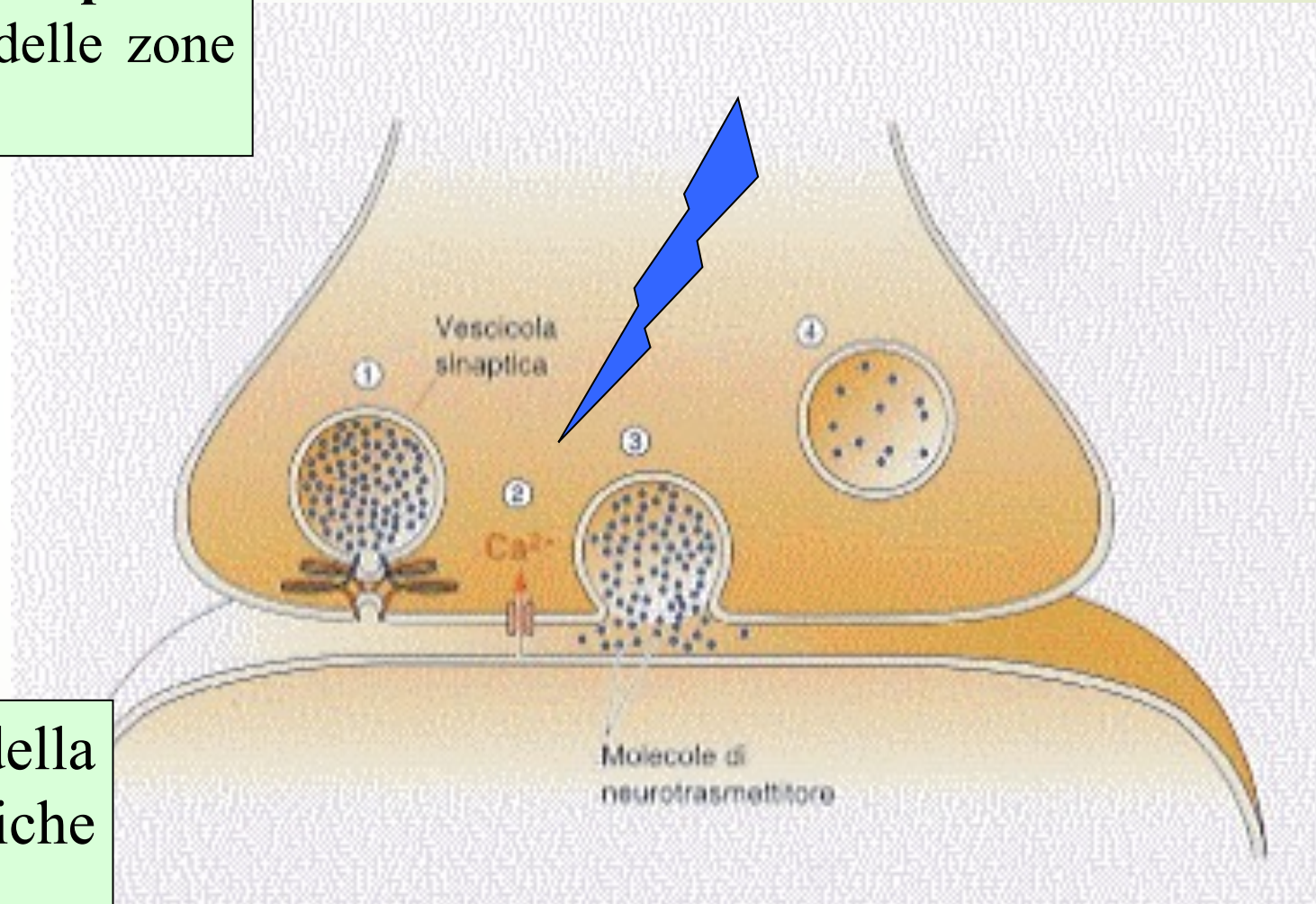


A livello delle terminazioni pre-sinaptiche, l'onda di depolarizzazione del *potenziale d'azione* fa aprire dei canali **voltaggio-dipendenti per il Calcio** che si trovano nelle vicinanze delle zone attive

Il calcio che è migliaia di volte più concentrato all'esterno, irrompe nella cellula

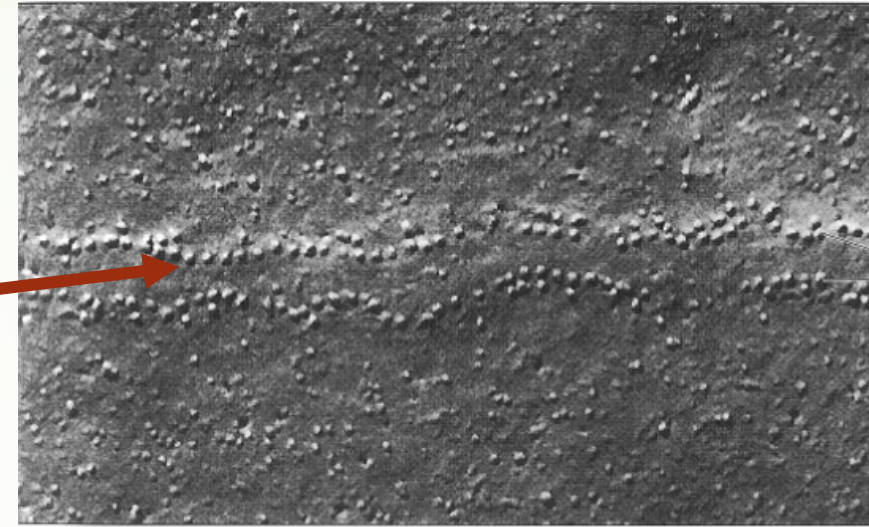
Il calcio provoca la fusione della membrana delle vescicole sinaptiche con la membrana plasmatica

La liberazione del NT

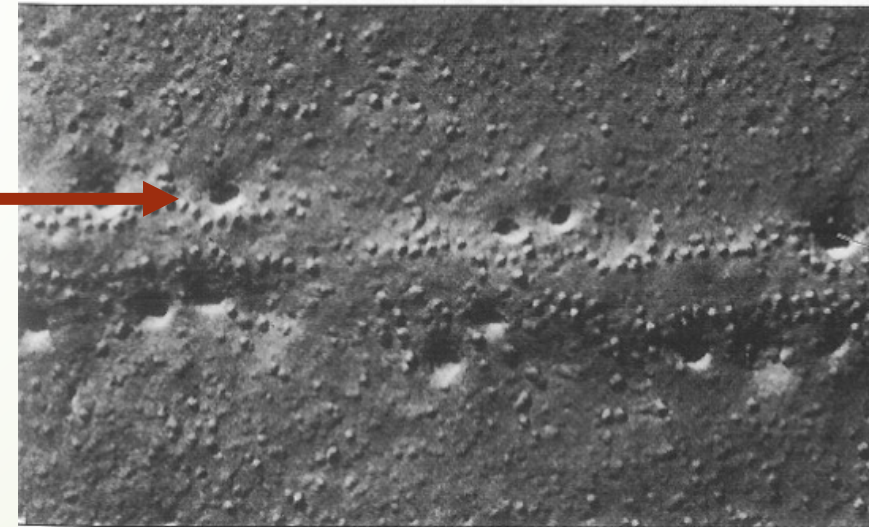


Fotografia al microscopio elettronico di una sinapsi (**giunzione neuromuscolare**) durante la liberazione di NT

Canali per il calcio

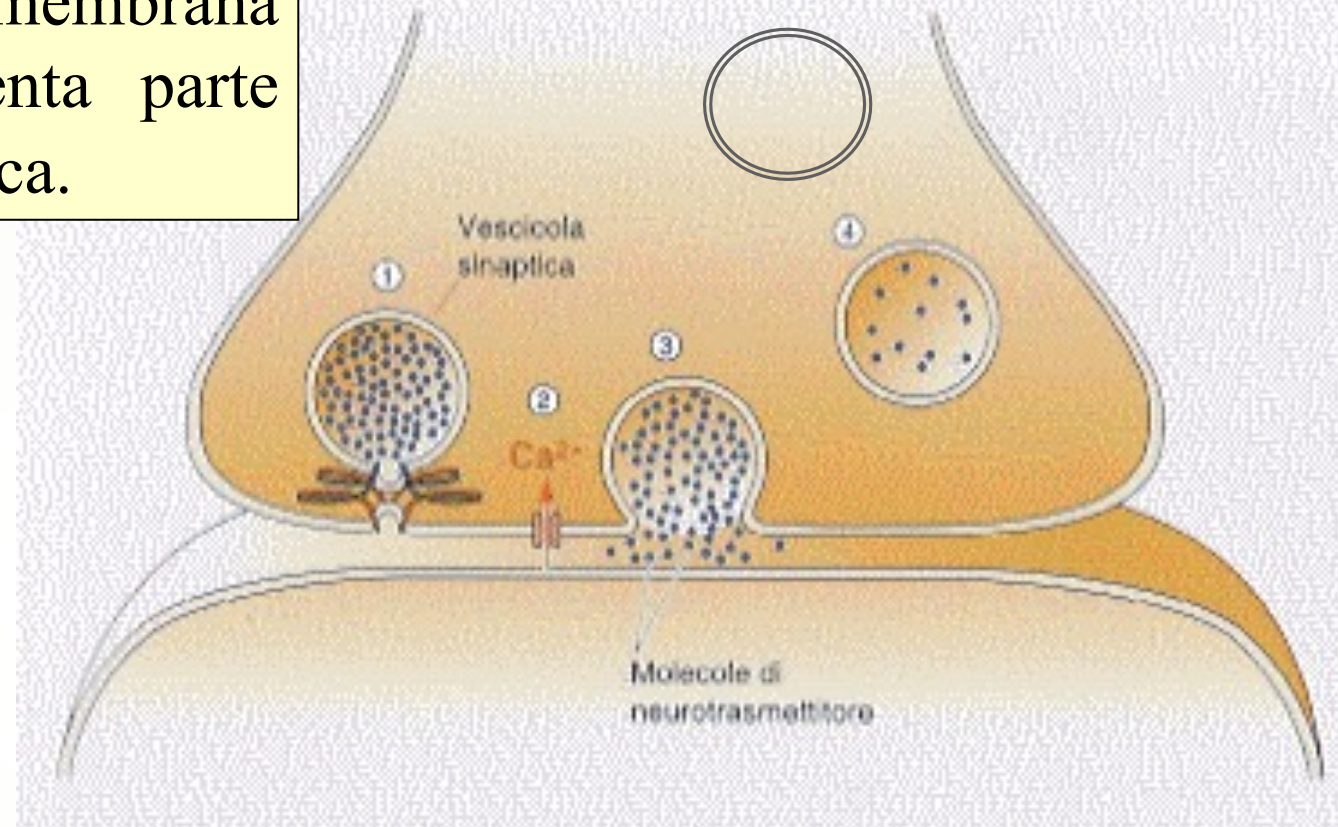


Poro di fusione



Quando il rilascio è ultimato, la membrana che avvolgeva la vescicola diventa parte integrante della membrana plasmatica.

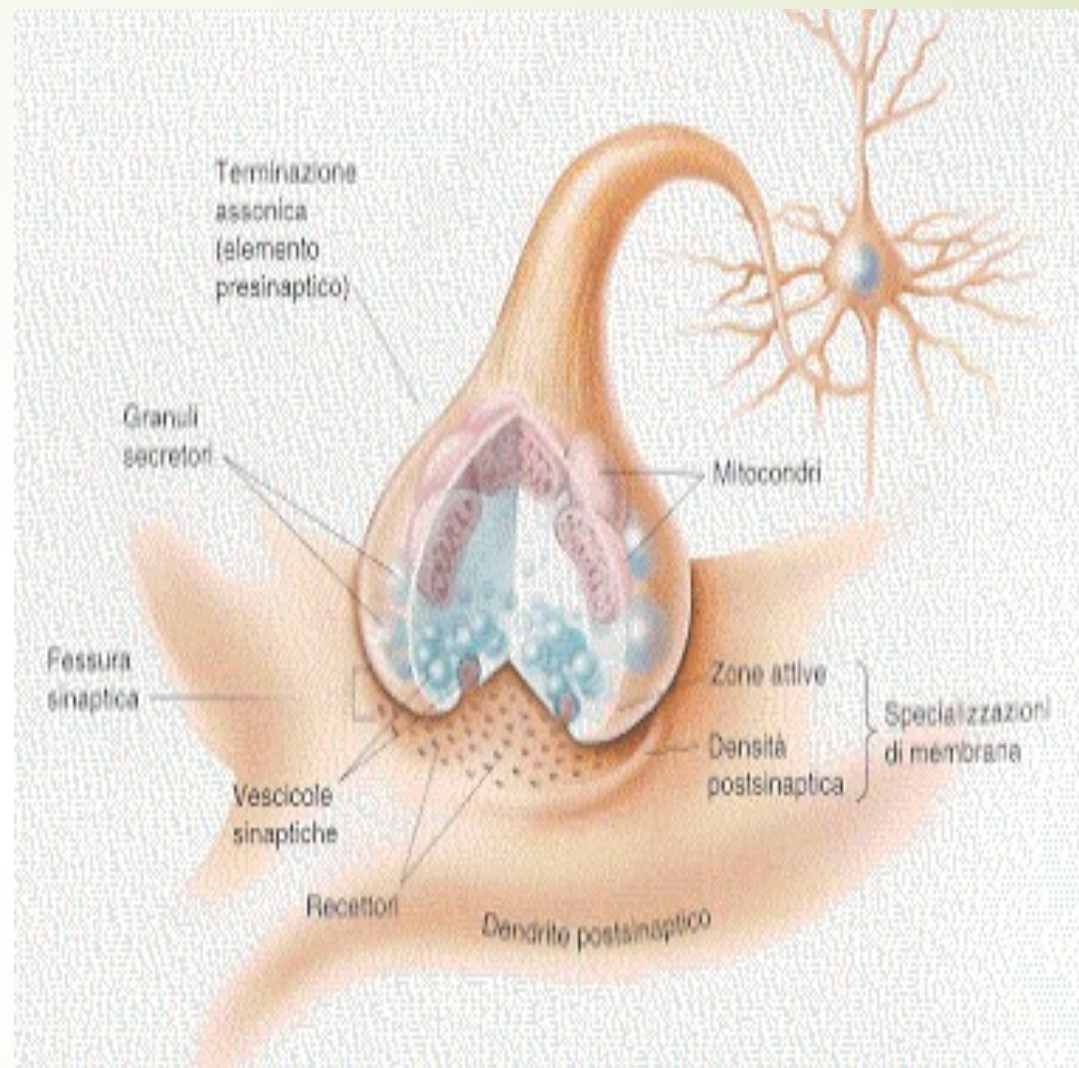
Questo processo non può continuare altrimenti la membrana del bottone diventerebbe sempre più grande.



Attraverso l'**endocitosi** la membrana in eccesso viene recuperata e inviata a particolari strutture, le cisterne che provvedono a rigenerare nuove vescicole e a riempirle di NT. L'intero processo dura circa 1 minuto.

**Spesso le terminazioni pre-sinaptiche
contengono un secondo tipo di
vescicole: I Granuli secretori**

I granuli secretori contengono neuropeptidi il cui meccanismo di liberazione differisce da quello dei NT a basso peso molecolare



Liberazione di NT peptidici (neuropeptidi)

La liberazione di **NT peptidici non** avviene a livello delle zone attive e richiede di conseguenza concentrazioni più alte di Ca^{++} (una serie ravvicinata di Pd'A).

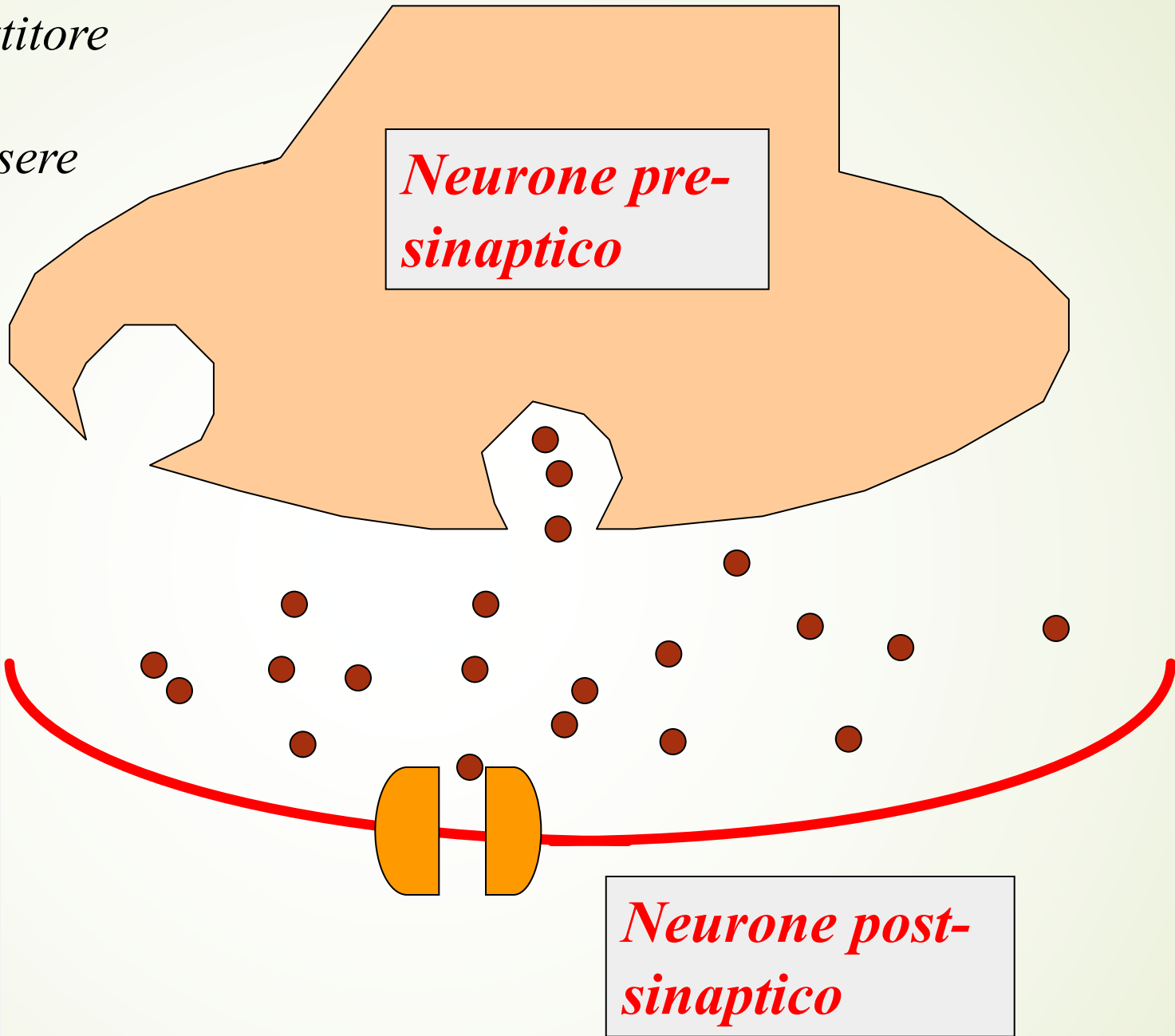
La latenza può essere anche di 50 ms (contro gli 0.2 ms dei NT a basso peso molecolare).

Questi NT hanno spesso una azione più duratura sulla cellula post-sinaptica e di tipo **neuromodulatorio**

NB. Ogni cellula libera **un solo tipo** di NT a basso peso molecolare (ad esempio solo glutammato oppure solo Gaba).

Tuttavia in uno stesso neurone possono co-esistere **un NT a basso peso molecolare** con un **NT di natura peptidica**

*Il neurotrasmettitore
rilasciato nella
fessura deve essere
continuamente
rimosso*



*In caso contrario
andrebbe
accumulandosi
impedendo al neurone
post-sinaptico di
percepire (attraverso le
variazioni nella
liberazione di NT)
l'attività del neurone
pre-sinaptico*

**Neurone post-
sinaptico**

Rimozione e recupero del NT

Il NT rilasciato nella fessura sinaptica viene continuamente rimosso tramite tre meccanismi:

Inattivazione enzimatica

Diffusione

Ricaptazione *da parte della neurone pre-sinaptico*

1) Inattivazione enzimatica

È il meccanismo più rapido per bloccare l'azione del NT. Un enzima specifico rompe in due la molecola di NT oppure ne modifica la struttura chimica rendendolo inattivo. Normalmente i metaboliti del NT vengono poi riassorbiti dalla cellula presinaptica dove di norma vengono utilizzati per rigenerare le molecole di NT

Le catecolamine (**dopamina, adrenalina e noradrenalina**) sono inattivati da enzimi chiamati **Monoamminossidasi** (MAO) presenti nel citoplasma dell'assone, le **catecol-O-metiltransferasi** (COMT) nello spazio sinaptico.

L' **acetilcolina** è inattivata da un enzima chiamato **acetilcolinesterasi** il quale degrada chimicamente il NT a colina + acido acetico

2) Diffusione

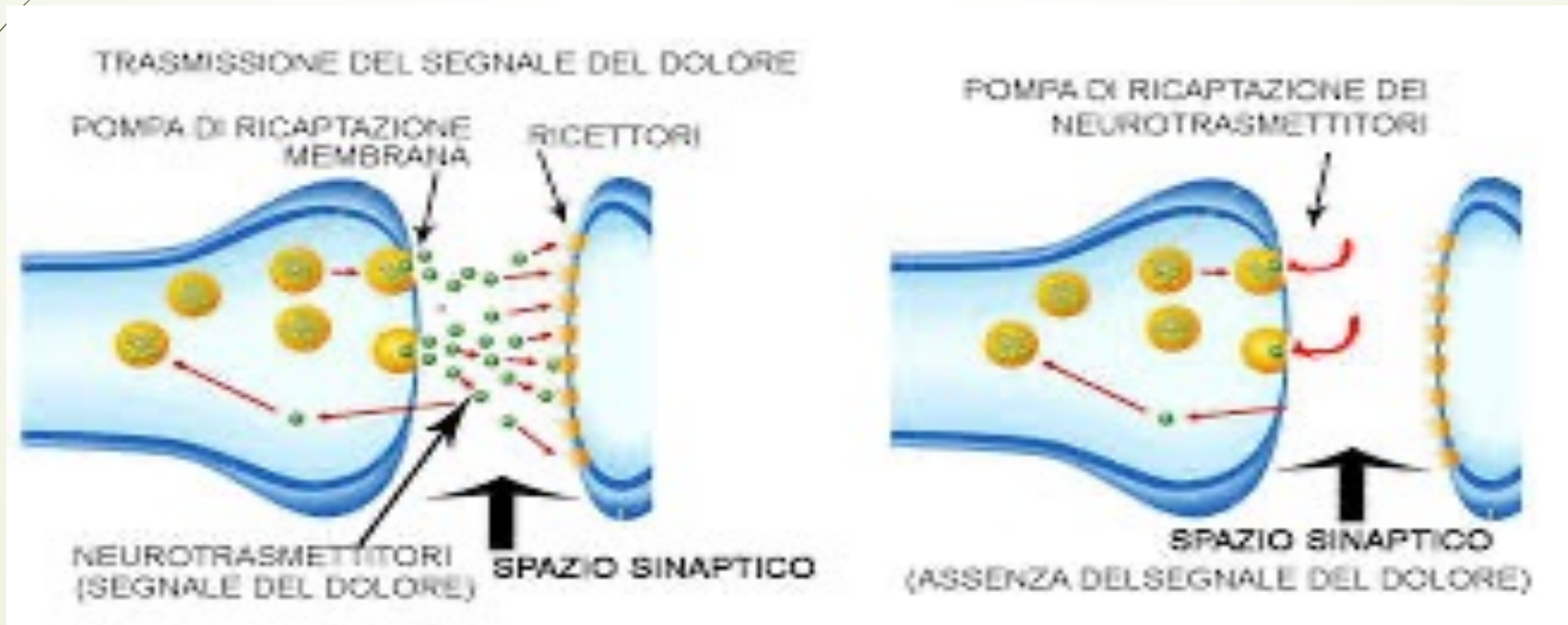
La fessura sinaptica, benchè molto stretta, non è uno spazio chiuso ma comunica con il resto dello spazio extracellulare

Parte del **NT** esce dalla fessura sinaptica e viene catturato dagli **astrociti** (che impediscano così che possa andare ad agire su cellule che non sono il suo bersaglio naturale)

Gli astrociti sono poi in grado di restituire il NT alla **cellula pre-sinaptica** che lo può così **riutilizzare**


3) Ricaptazione

La cellula pre-sinaptica possiede delle proteine di membrana in grado di riconoscere e legare il NT emesso (o i suoi metaboliti, nel caso sia stato inattivato). Quando il NT è legato esso viene introdotto all'interno della cellula



Rigenerazione delle vescicole

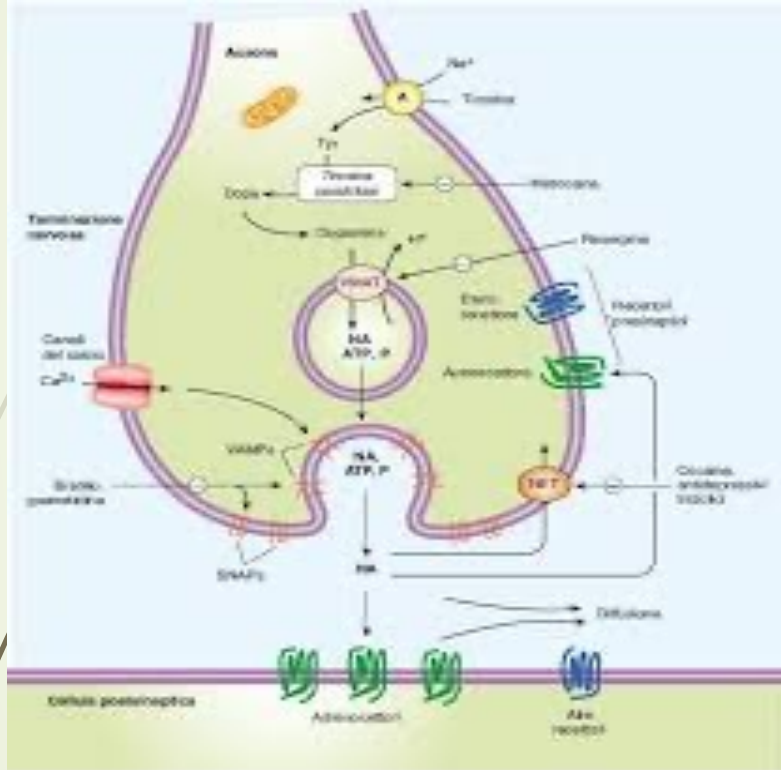
Una volta che il NT sia stato introdotto nel citoplasma (sia mediante ricaptazione che attraverso gli astrociti) esso viene attivamente concentrato dentro le vescicole (mediante proteine chiamate carriers). In questo modo la stessa molecola di NT può essere **usata più e più volte** da parte della stessa cellula con conseguente risparmio metabolico.



Grazie ai tre meccanismi descritti sopra, la rimozione del NT dalla fessura sinaptica avviene velocemente e con tasso costante. Ciò permette alla cellula post-sinaptica di rispondere con precisione alle variazioni temporali nella quantità di NT liberato dal neurone pre-sinaptico.

In altre parole se il neurone pre-sinaptico scarica ad alta frequenza, verrà liberato molto NT e una gran quantità di questo riuscirà a superare i 3 meccanismi raggiungendo la membrana post-sinaptica. Viceversa se ci sono pochi Pd'A, il poco NT liberato sarà quasi interamente neutralizzato e non agirà sul neurone post-sinaptico

In molte sinapsi, sul neurone presinaptico sono presenti recettori per il NT simili a quelli che si trovano nella membrana post-sinaptica.



Essi sono chiamati **autocettori**, hanno di solito funzione inibitoria e servono come ulteriore metodo di controllo della liberazione del neurotrasmettitore.

