Criteri fondamentali per definire una sostanza come neurotrasmettitore

1. Deve essere sintetizzato e rilasciato dal neurone pre-sinaptico

2. Deve essere rilasciato, in una forma chimicamente o farmacologicamente caratterizzabile, durante l'attività del neurone presinaptico ed il rilascio deve essere Ca^{2+}-dipendente

3. Sulla cellula post-sinaptica devono essere presenti recettori specifici e, se applicato direttamente su una cellula postsinaptica, deve evocare esattamente gli stessi effetti di una stimolazione pre-sinaptica

4. La sua azione deve essere bloccata dagli stessi agenti farmacologici (antagonisti) che bloccano la trasmissione naturale di quella data sinapsi con una modalità dose-dipendente

5. Deve esistere un meccanismo appropriato di terminazione dell'azione del neurotrasmettitore putativo

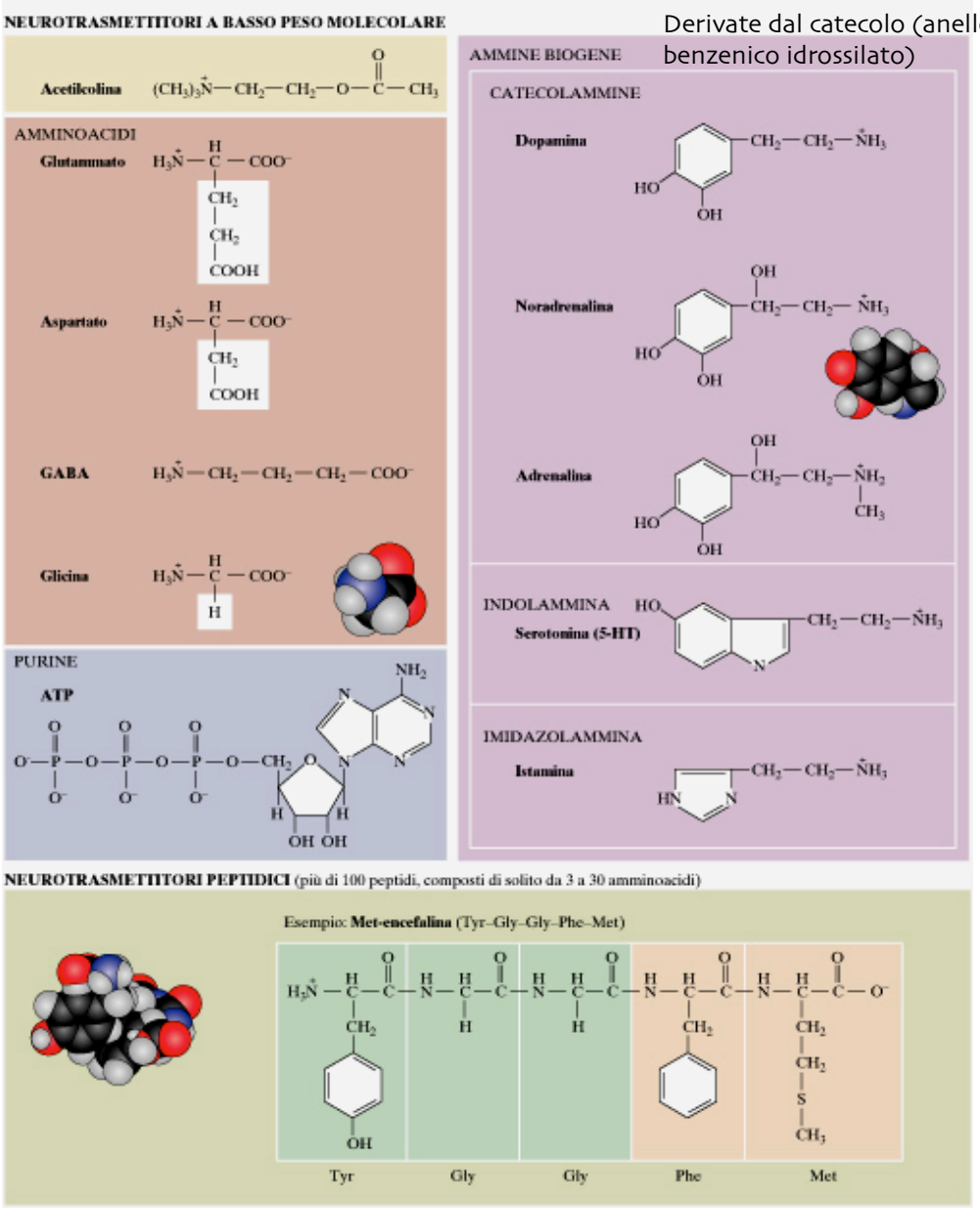
Neurotrasmettitori

anni '30-'60
Acetilcolina

Noradrenalina
Adrenalina
Dopamina
Serotonina

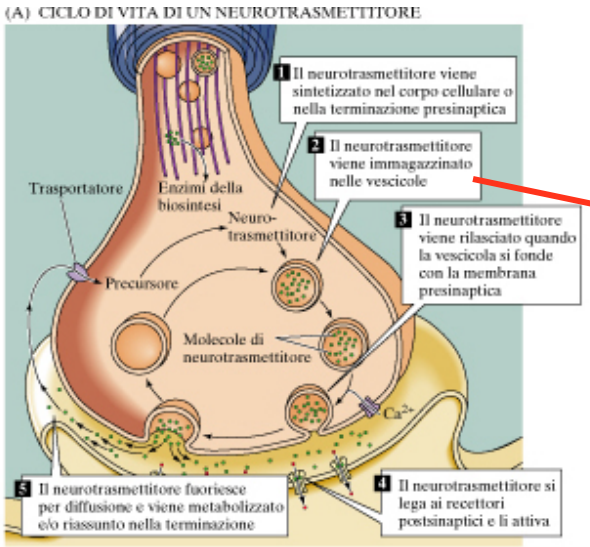
anni '70
GABA
Glutammato
Glicina

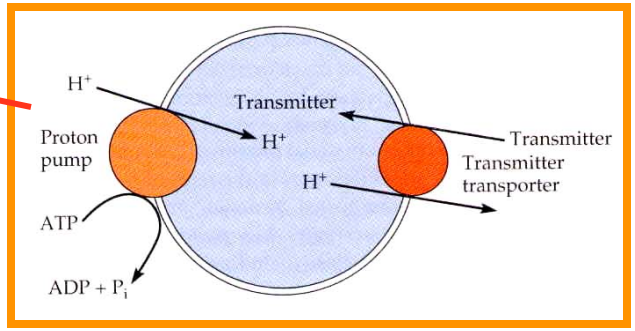
anni successivi
Istamina
Aspartato
ATP
Polipeptidi

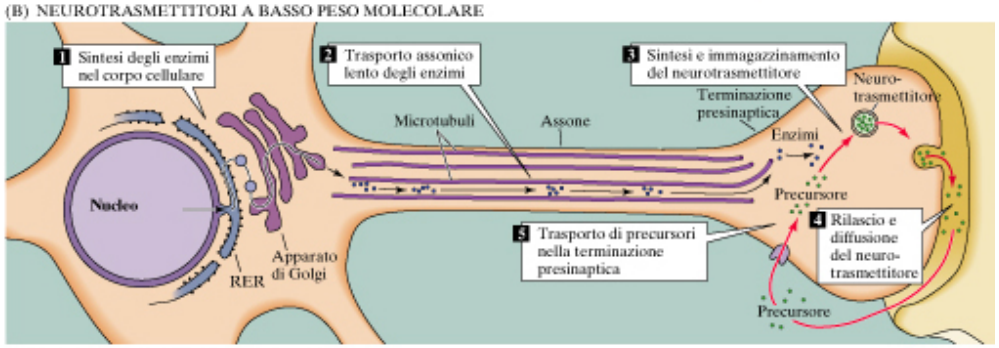


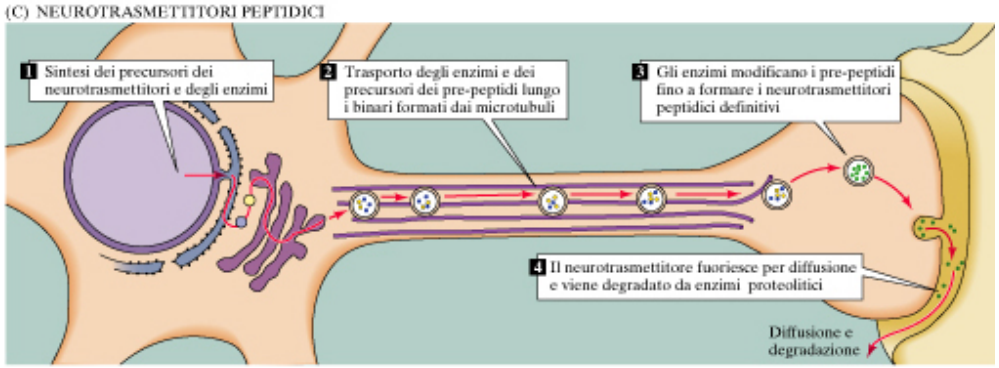
Derivate dal catecolo (anello benzenico idrossilato)

Sintesi dei neurotrasmettitori









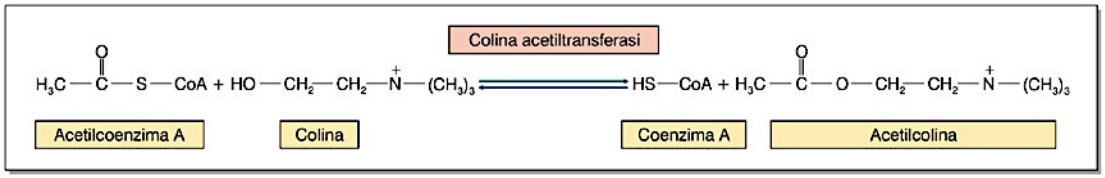
Neurotrasmettitori a basso peso molecolare:

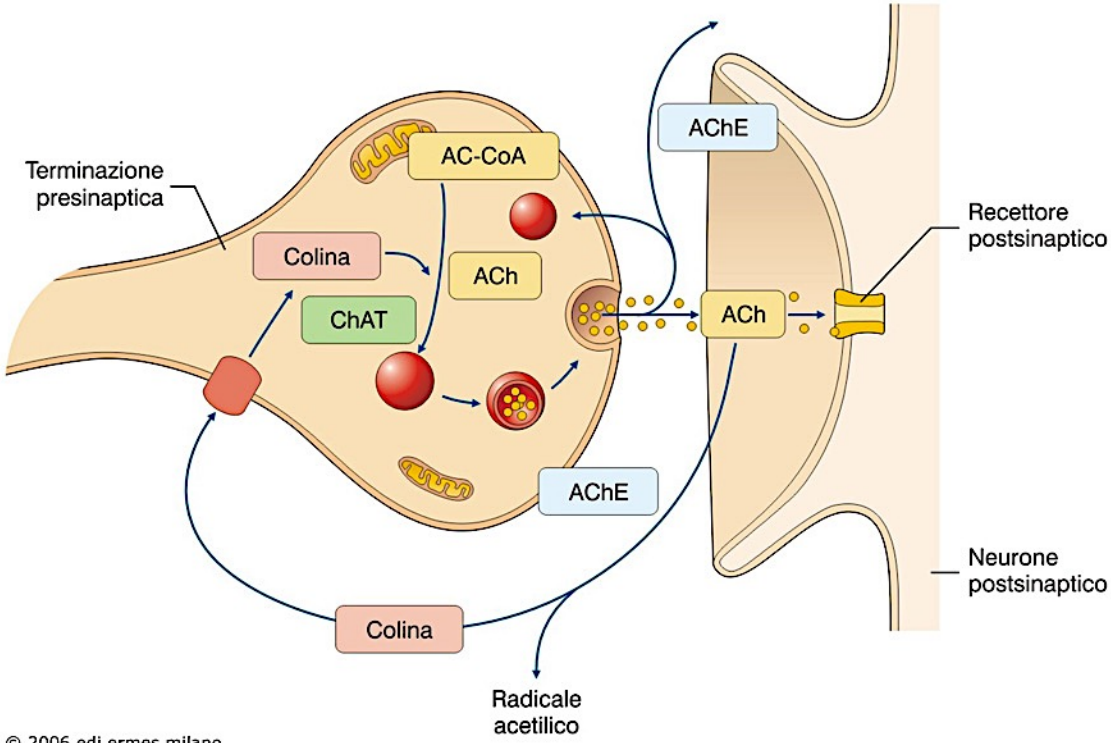
acetilcolina, noradrenalina, dopamina, GABA…

Neurotrasmettitori peptidici:

Sostanza P, somatostatina, …

Sintesi dell' acetilcolina

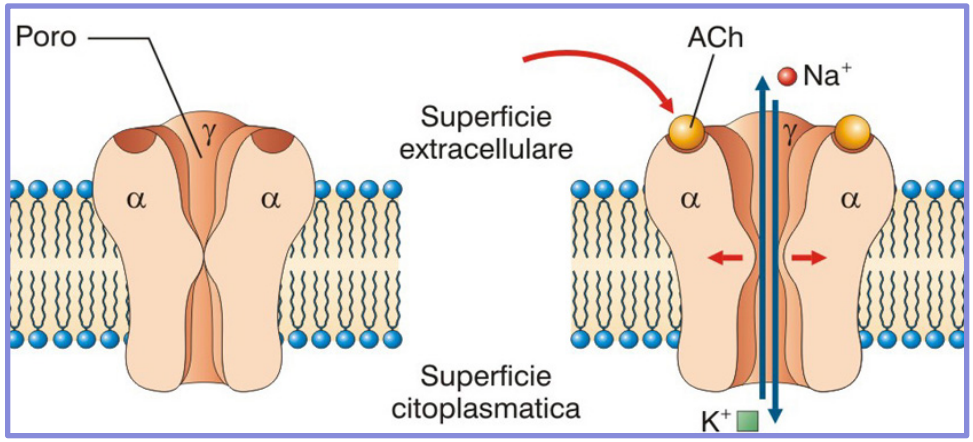




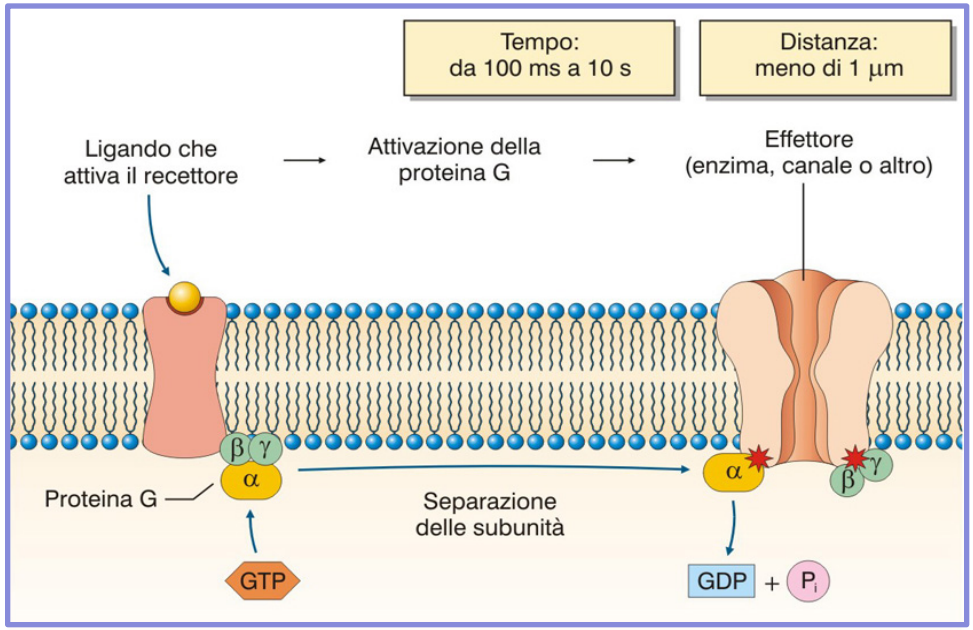
© 2006 edi-ermes milano

Recettori dell'acetilcolina (ACh)

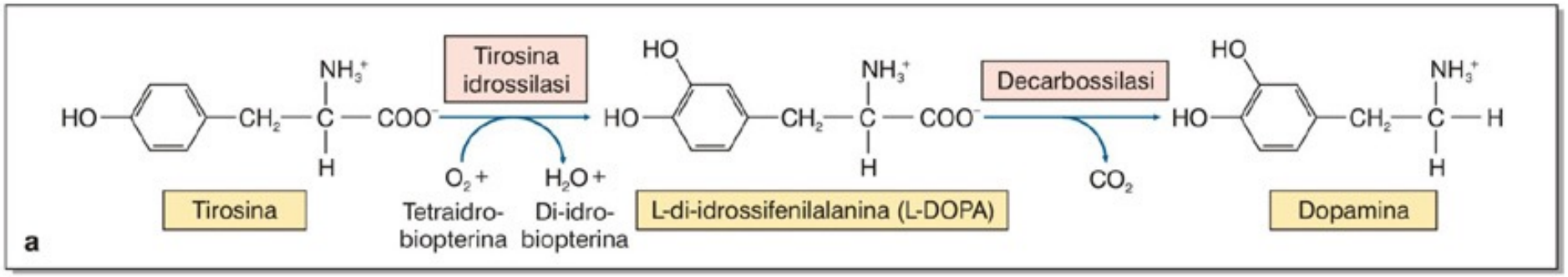
Un esempio di recettore ionotropo:
il recettore nicotinico

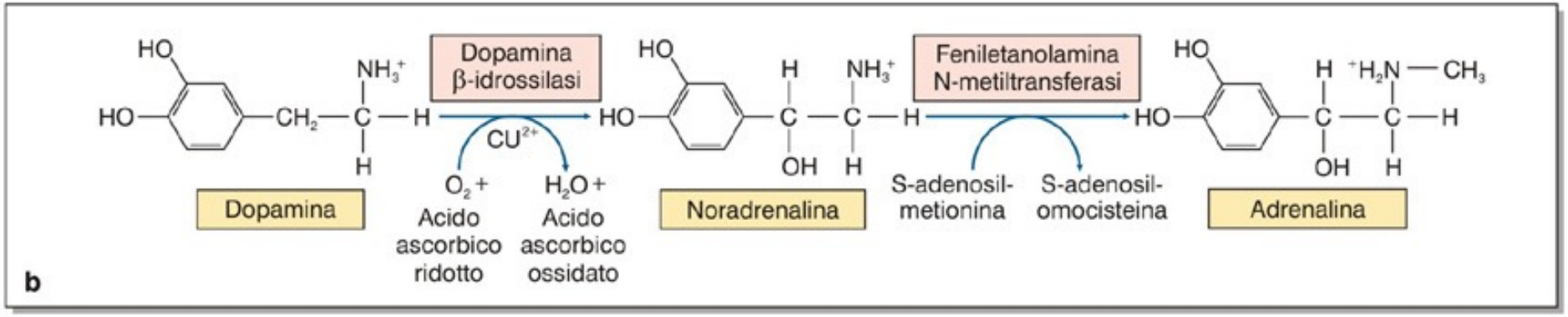


Un esempio di recettore metabotropo:
il recettore muscarinico

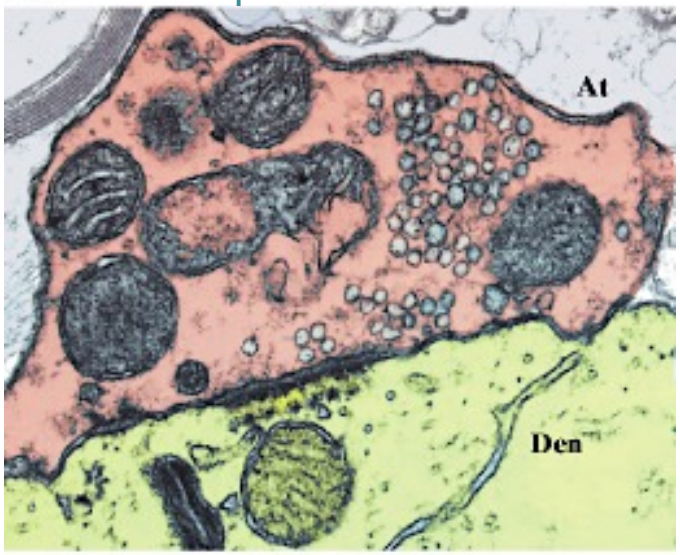


Sintesi della dopamina, noradrenalina e adrenalina



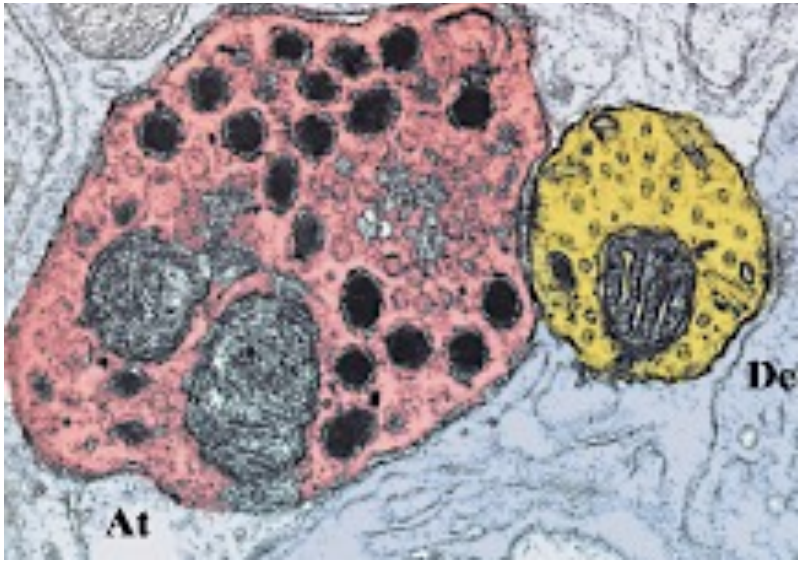


(A) Vescicole piccole a centro chiaro



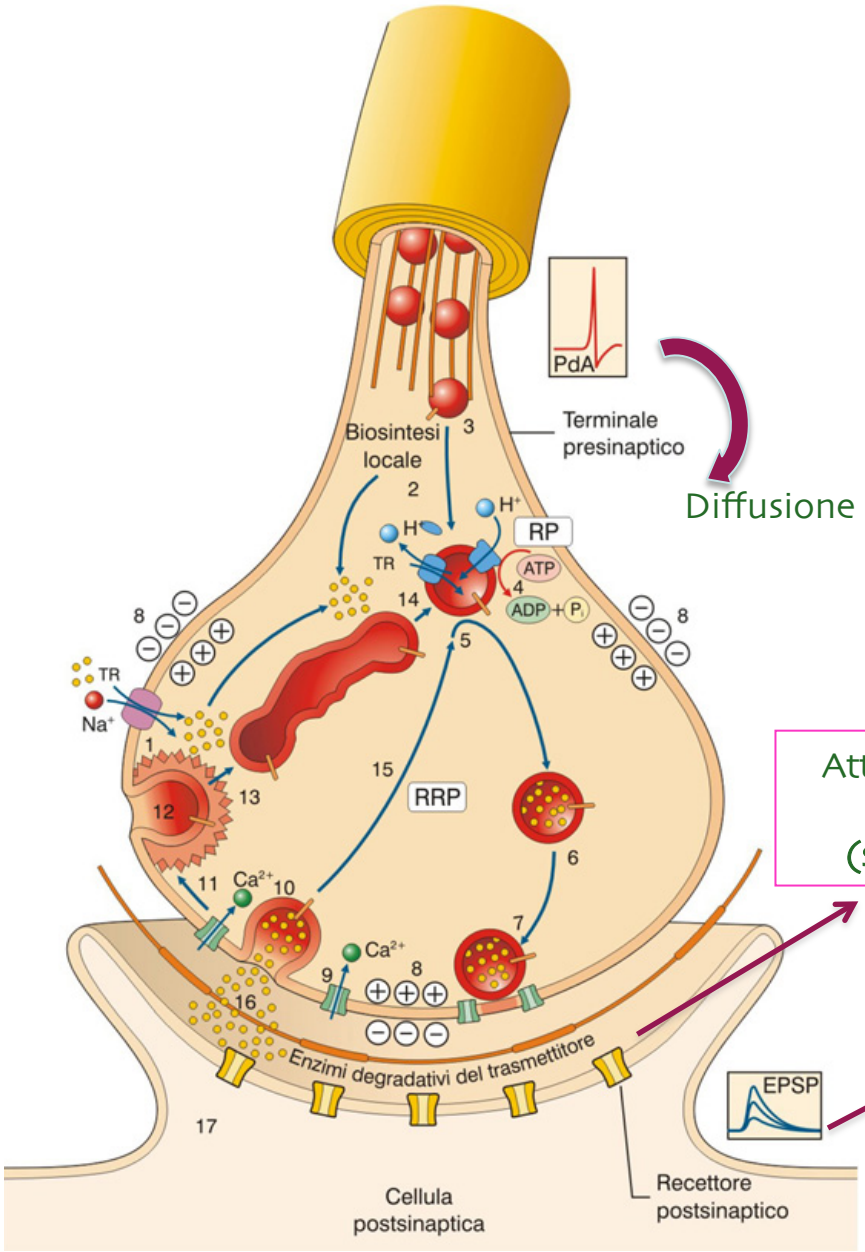
Acetilcolina e amminoacidi:
vescicole di circa 40-50 nm diametro, regolari e a centro chiaro

Vescicole grandi a centro denso



Ammine biogene:
vescicole di circa 60 nm diametro, irregolari e a centro denso

Neuropeptidi:
vescicole grandi di circa 90-250 nm diametro, a centro molto denso

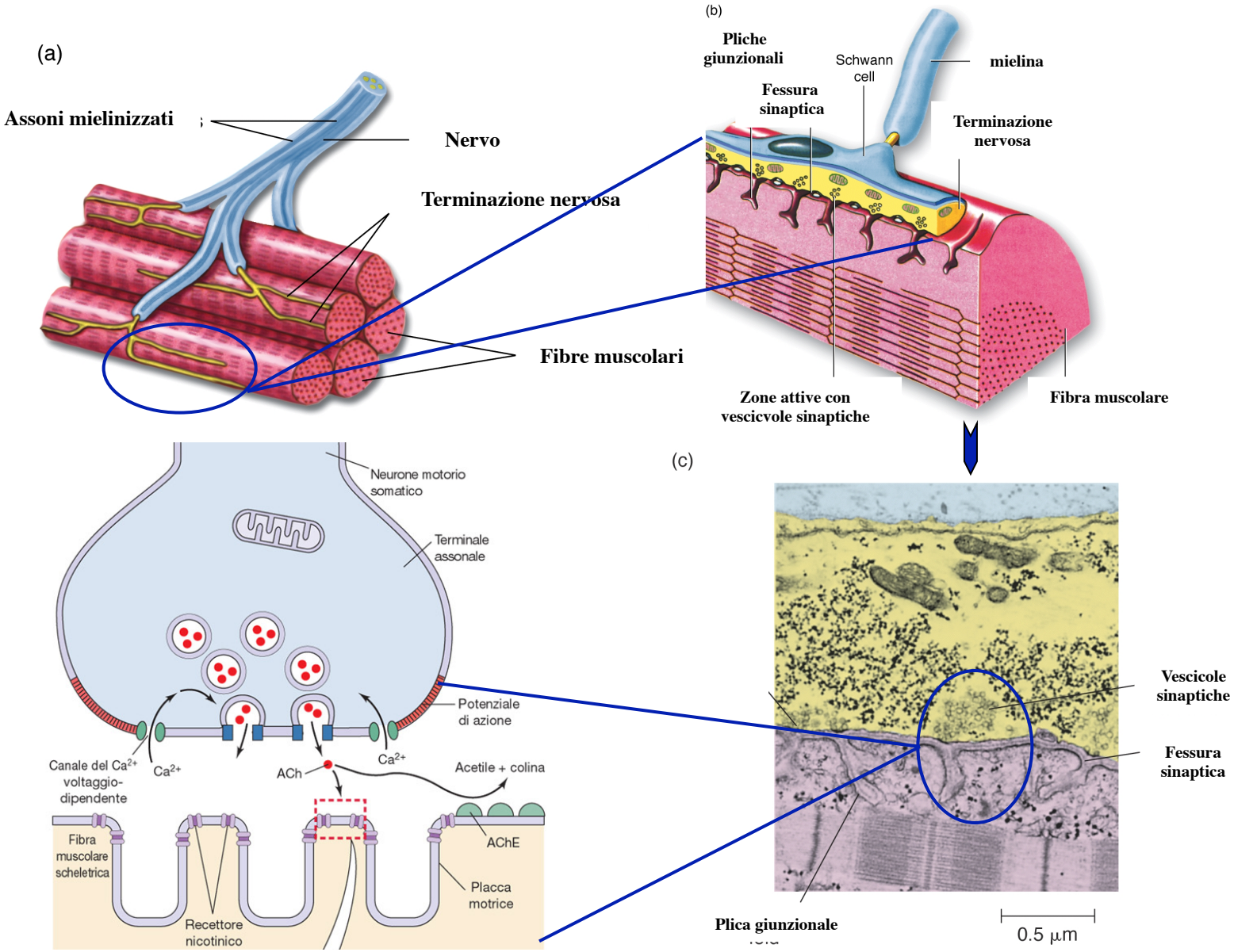


Diffusione elettrotonica del potenziale

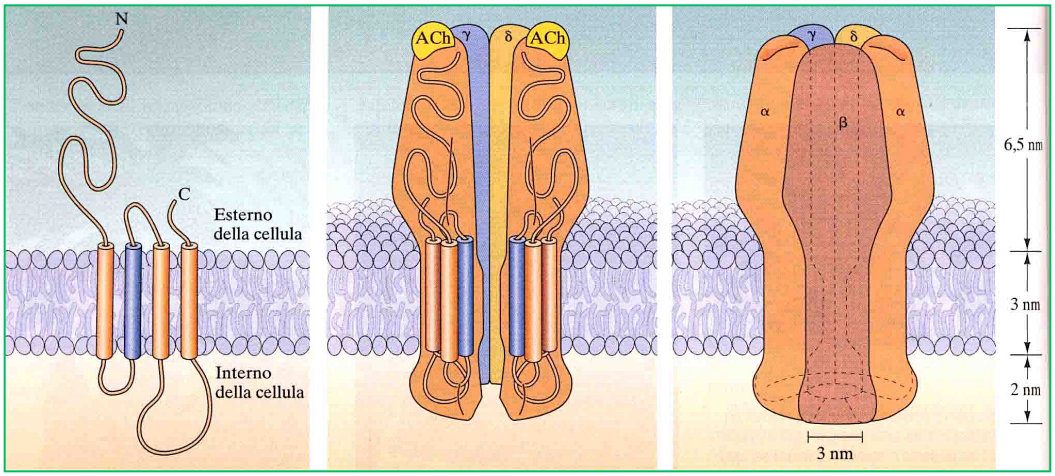
Attivazione di recettori **ionotropi** o **metabotropi**
(si genera una corrente sinaptica)

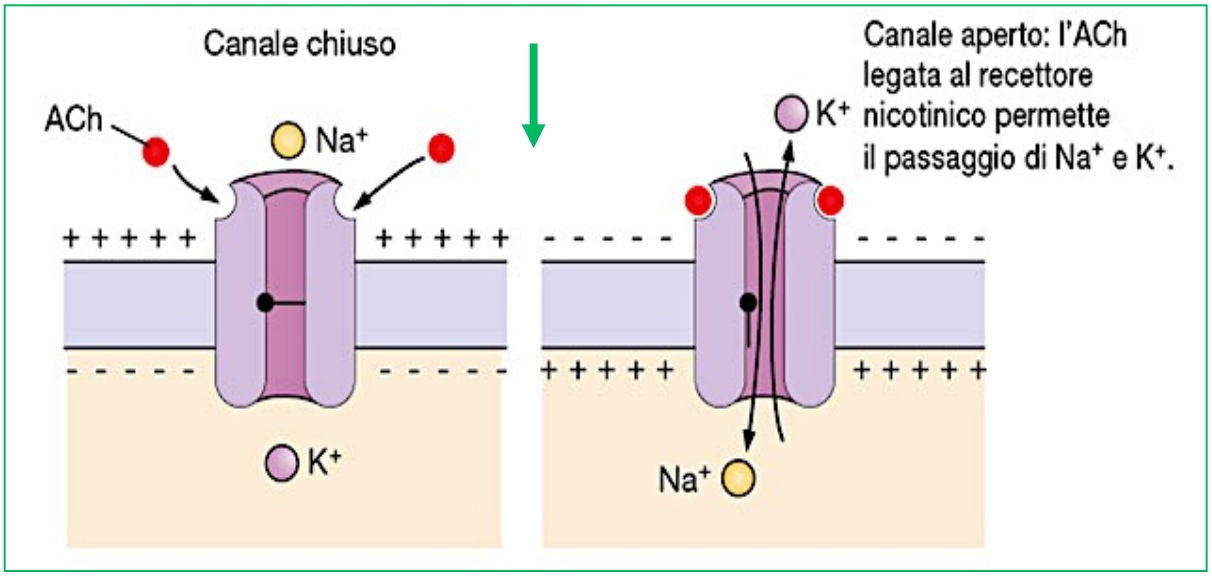
Corrente sinaptica può essere depolarizzante (eccitatoria) o iper-polarizzante (inibitoria): **si genera un potenziale post-sinaptico**

La giunzione neuromuscolare



Il recettore nicotinico per l' acetilcolina

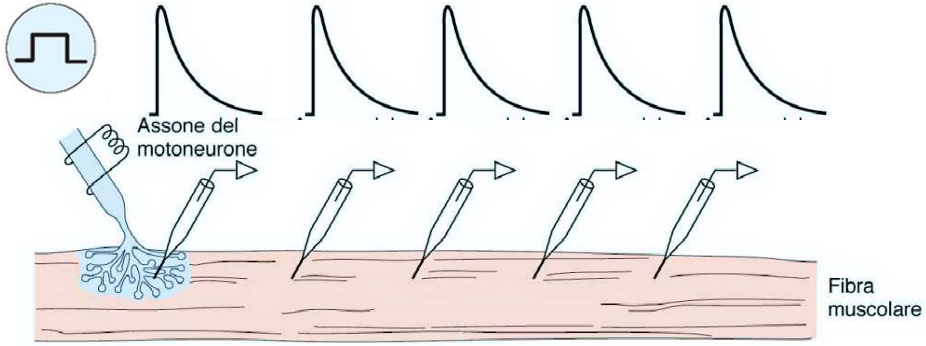


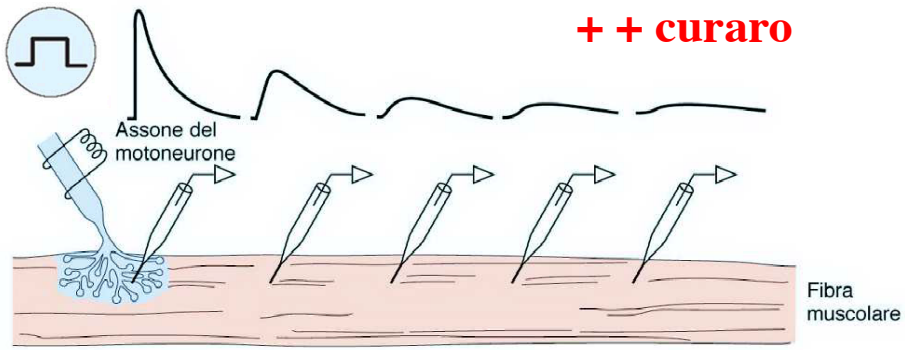


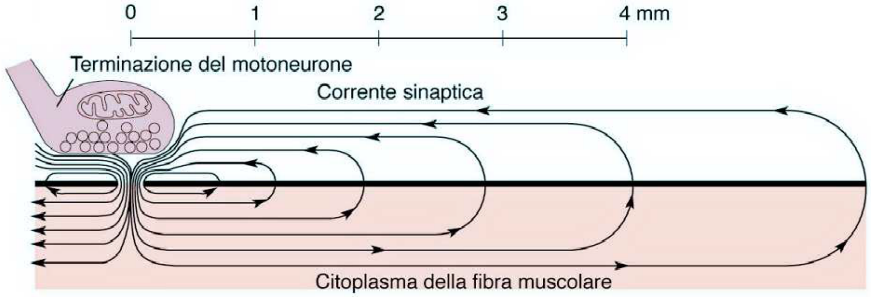
AGONISTI: nicotina, carbacolo

ANTAGONISTI: α-bungarotossina, curaro

I potenziali post-sinaptici

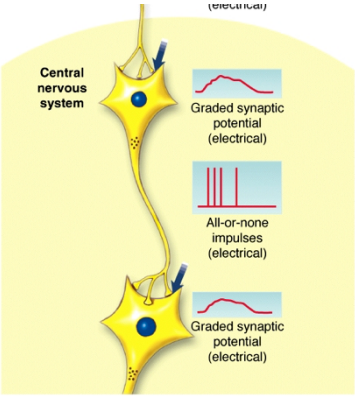






L'arrivo di un potenziale d'azione nella terminazione pre-sinaptica causa una depolarizzazione locale, elettrotonica, della membrana post-sinaptica -Potenziale Post-sinaptico (potenziale di placca)- ed inizia la propagazione di un potenziale d'azione muscolare

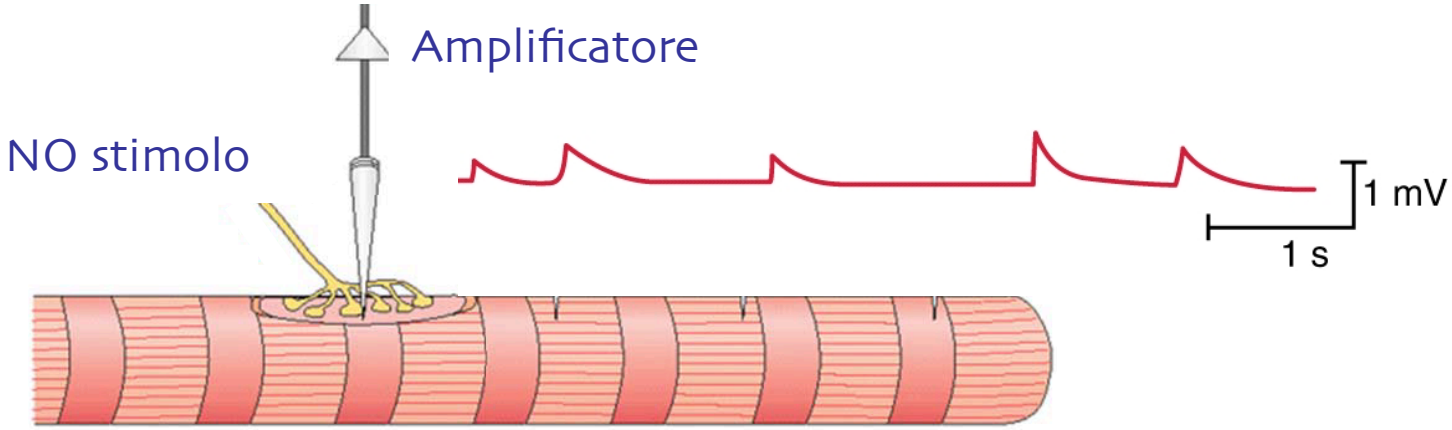
Nel muscolo scheletrico, il potenziale d'azione deriva da un potenziale di placca



I potenziali post-sinaptici sono tutti elettrotonici anche quelli che si generano nelle sinapsi neurone-neurone. Da questi, al monticolo assonico, si genereranno i potenziali d'azione che si propagheranno lungo l'assone.

Teoria del rilascio quantico dei neurotrasmettitori:

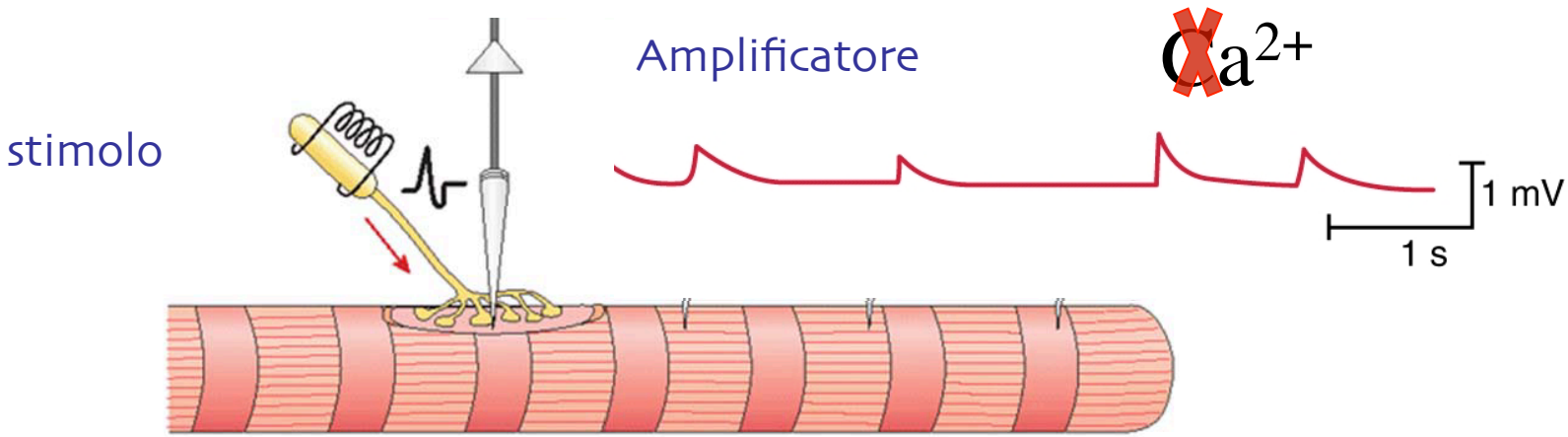
I neurotrasmettitori sono "impacchettati" in vescicole (quanti)



Potenziali di placca in miniatura (mep_s)

Teoria del rilascio quantico dei neurotrasmettitori:

I neurotrasmettitori sono "impacchettati" in vescicole (quanti)



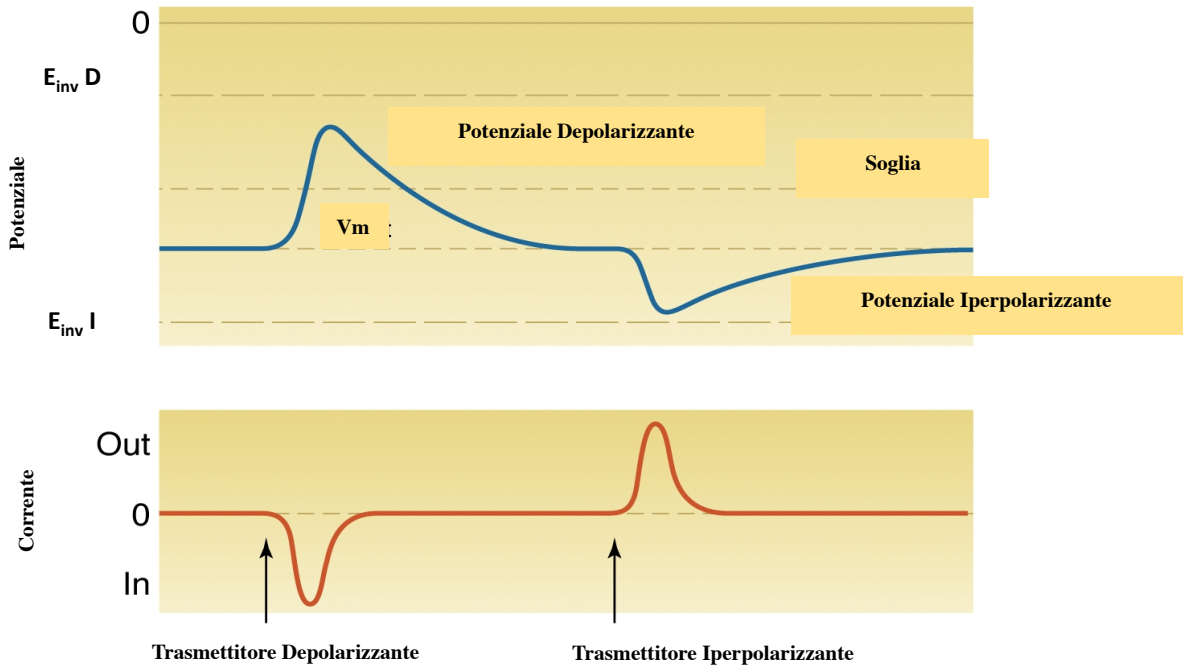
I potenziali di placca in miniatura (mep_s)

Se si elimina il Ca^{2+} extracellulare e si stimola il neurone pre-sinaptico non si osservano dei potenziali postsinaptici (rilascio regolato di neurotrasmettitore) , ma solo potenziali in miniatura (rilascio occasionale di singole vescicole)

Alla placca neuromuscolare: un mep è dovuto al rilascio di un pacchetto di 7000 molecole di ACh, che sono in grado di attivare circa 2000 canali post-sinaptici

Un potenziale di placca corrisponde a circa 200-300 mep_s

Potenziale post-sinaptico eccitatorio ed inibitorio



Na^+ e Ca^{2+} (in entrata) portano correnti depolarizzanti eccitatorie

K^+ (in uscita) e Cl^- (in entrata) portano correnti iperpolarizzanti inibitorie

La corrente sinaptica NON può spostare V_m oltre il valore di E_{inv} indipendentemente dal numero di canali attivi

E_{inv} corrisponde alla media dei potenziali di equilibrio degli ioni coinvolti nella corrente sinaptica