

La comunicazione tra le cellule

V. Taglietti, C. Casella. *Fisiologia e Biofisica delle cellule*. EdiSES

J. G. Nicholls, A. R. Martin, P. A. Fuchs, D.A. Brown, M.E. Diamond, D.A. Weisblat. *From neuron to brain*. Fifth Edition, Sinauer Associates, Inc.

E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell. *Principles of neural science*. McGraw-Hill Companies, Inc.

E. D'Angelo, A. Peres. *Fisiologia. Molecole, cellule, sistemi*. Edi-Ermes, Milano.

D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C. Hall, A.S. LaMantia, L.E. White. *Neuroscienze*. Zanichelli (quarta edizione italiana condotta sulla quinta edizione americana)

Secondi messaggeri gassosi: NO

L'NO è formato dalla conversione di arginina in citrullina da parte dell'enzima Ca-CAM dipendente **sintasi del monossido di azoto** (o NO-sintasi, NOS), che è attivato dall'aumento della $[Ca^{2+}]_i$. Il bersaglio principale dell'NO è la guanosil-ciclastasi solubile che catalizza la sintesi di cGMP. L'azione dell'NO è stata messa in evidenza per la prima volta a livello delle cellule endoteliali dove media la vasodilatazione indotta dall'ACh.

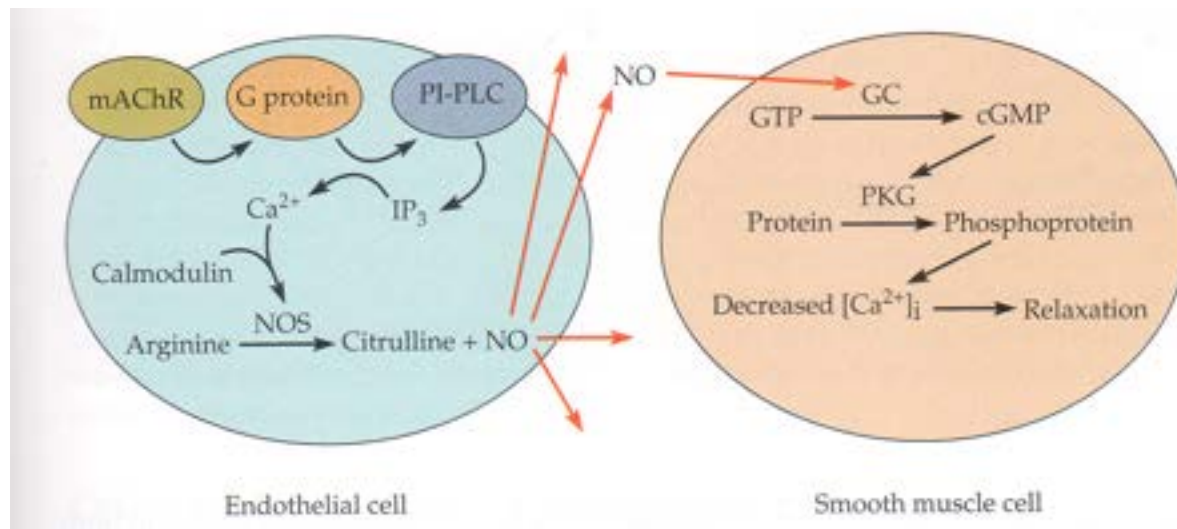
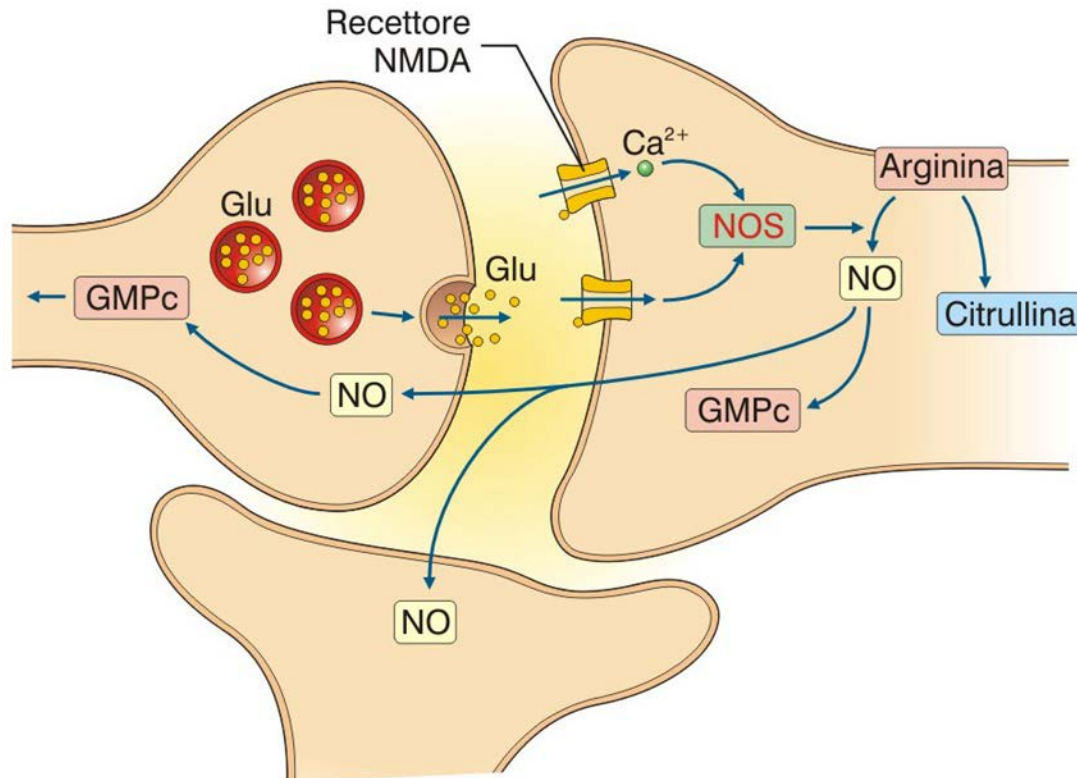


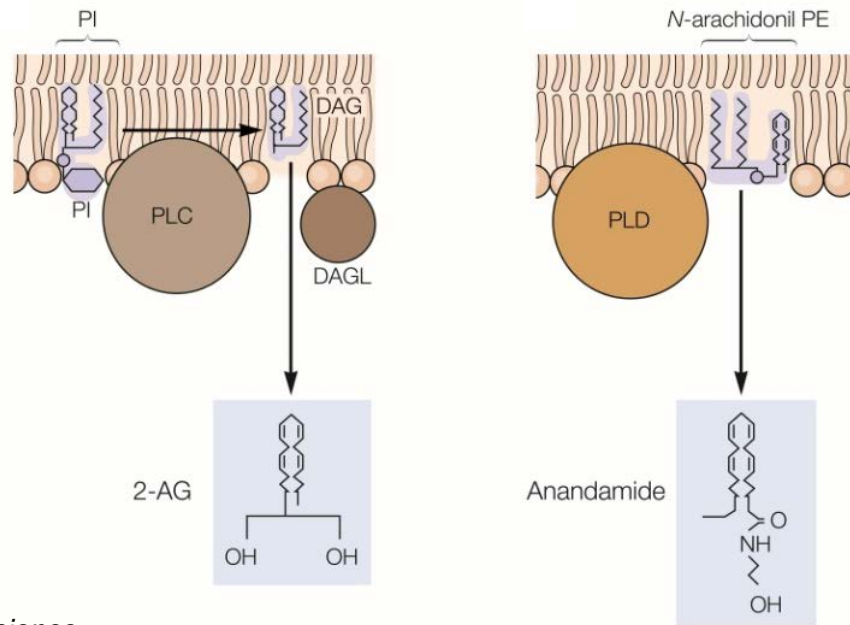
FIGURE 10.15 Paracrine Signaling by Release of Nitric Oxide. ACh binds to muscarinic receptors (mAChR) on vascular endothelial cells, activating phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PI-PLC). PI-PLC forms inositol trisphosphate (IP₃), which releases calcium from intracellular stores. Calcium, together with calmodulin, activates nitric oxide synthase (NOS), producing nitric oxide (NO). NO diffuses into neighboring smooth muscle cells and stimulates guanylyl cyclase (GC), increasing cGMP. Cyclic GMP activates cGMP-dependent protein kinase (PKG). The resulting increases in protein phosphorylation lead to a decrease in intracellular calcium concentration, causing relaxation. NO is rapidly degraded, so that it affects only nearby cells—hence the term “paracrine.”

Secondi messaggeri gassosi: NO

In molti neuroni la NOS è localizzata in associazione con i recettori NMDA del glutammato. L'attivazione dei canali NMDA promuove l'aumento della $[Ca^{2+}]_i$ e la sintesi di NO che non solo esercita la sua azione all'interno della cellula postsinaptica ma agisce anche come un **neurotrasmettitore retrogrado** diffondendo verso la cellula presinaptica, nella quale può modulare la liberazione di NT, e verso i neuroni vicini. E' stato stimato che il raggio d'azione dell'NO nel parenchima cerebrale è tra 0.1 e 0.5 mm nell'arco di una vita media dell'ordine di 5-15 s.



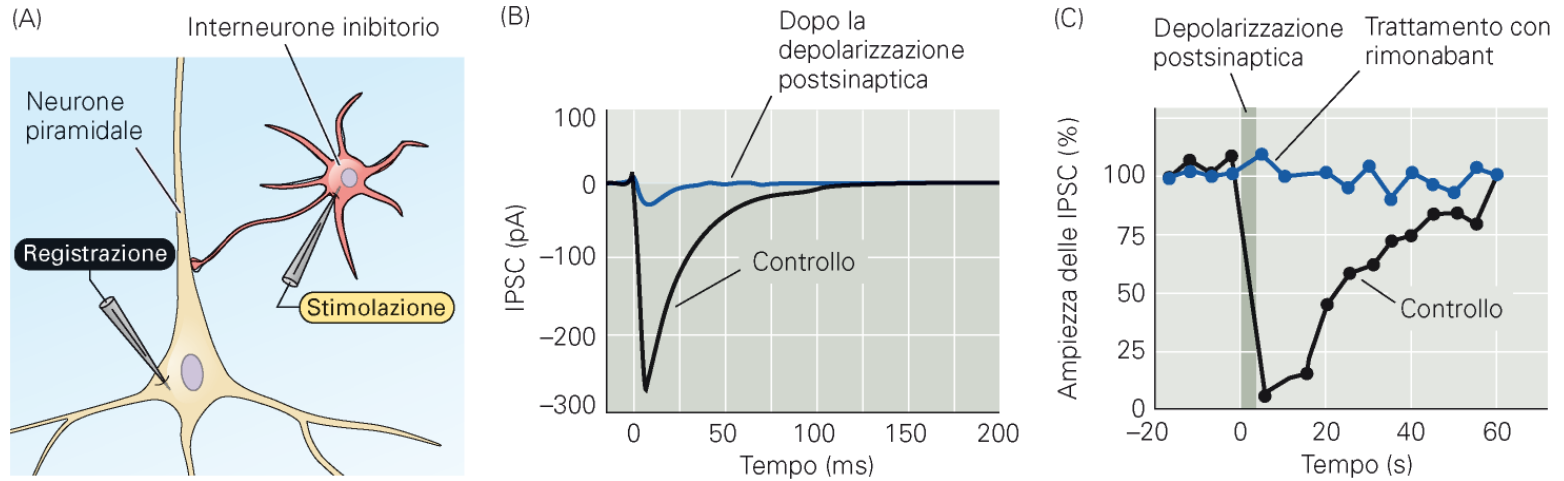
Segnalazione retrograda mediata da endocannabinoidi



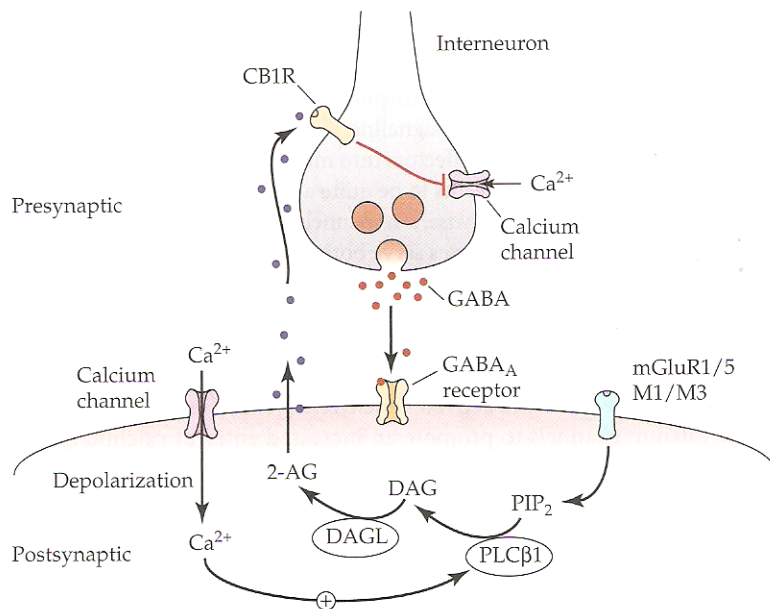
Kandel et al. *Principles of neural science*

Gli endocannabinoidi sono molecole endogene che interagiscono con i recettori dei cannabinoidi (CBR), il bersaglio molecolare del componente psicoattivo della Cannabis, il Δ^9 -tetraidrocannabinolo. Nelle cellule nervose gli endocannabinoidi si formano per l'attivazione Ca^{2+} -dipendente delle **fosfolipasi C** o **D** che catalizzano rispettivamente la formazione di **2-arachidonilglicerolo (2-AG)** e **anandamide** a partire dai fosfolipidi di membrana. La sintesi degli endocannabinoidi è promossa da tutti i processi che portano ad un aumento della $[\text{Ca}^{2+}]_i$ come per esempio attivazione della via dei fosfoinositidi con sintesi di IP_3 e rilascio di Ca^{2+} dall'ER o apertura dei canali VOC del Ca^{2+} in seguito a depolarizzazione della membrana. Anandamide e 2AG sono molecole liposolubili che diffondono attraverso la membrana cellulare e interagiscono con i recettori dei cannabinoidi sulle cellule circostanti.

Segnalazione retrograda mediata da endocannabinoidi



Purves et al. *Neuroscienze*.



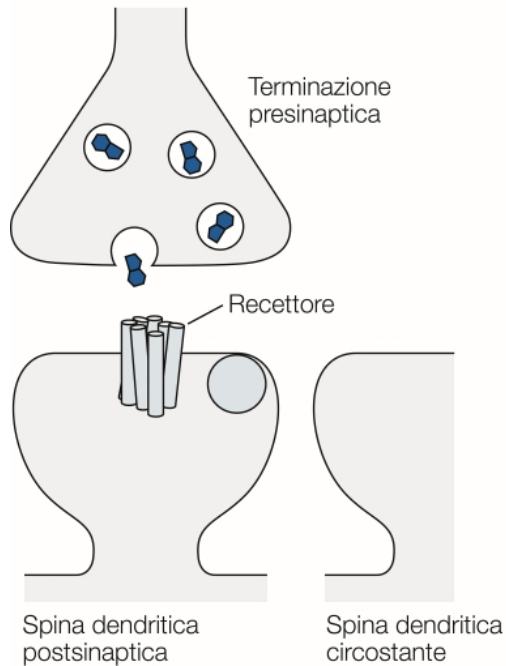
La funzione meglio documentata degli endocannabinoidi è quella di segnale retrogrado che regola il rilascio di GABA a livello delle terminazioni inibitorie in alcuni neuroni dell'ippocampo e del cervelletto.

La depolarizzazione della membrana postsinaptica riduce la IPSC attraverso la riduzione della quantità di GABA rilasciato dalla terminazione presinaptica. Questo effetto è assente dopo trattamento con un antagonista degli endocannabinoidi.

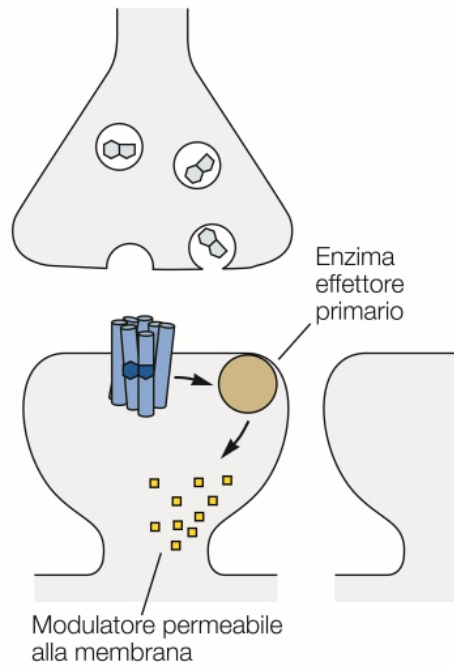
Il meccanismo molecolare alla base di questa risposta è l'attivazione Ca-dipendente della PLC che porta alla sintesi di 2-AG. Il 2-AG retrodiffonde nello spazio sinaptico e interagisce con i CBR presenti sulla membrana sinaptica. Si ritiene che i CBR siano associati ad una proteina G_o che attraverso il dimero βγ determina la chiusura dei canali N del Ca²⁺.

Schema riassuntivo della trasmissione transcellulare dei segnali

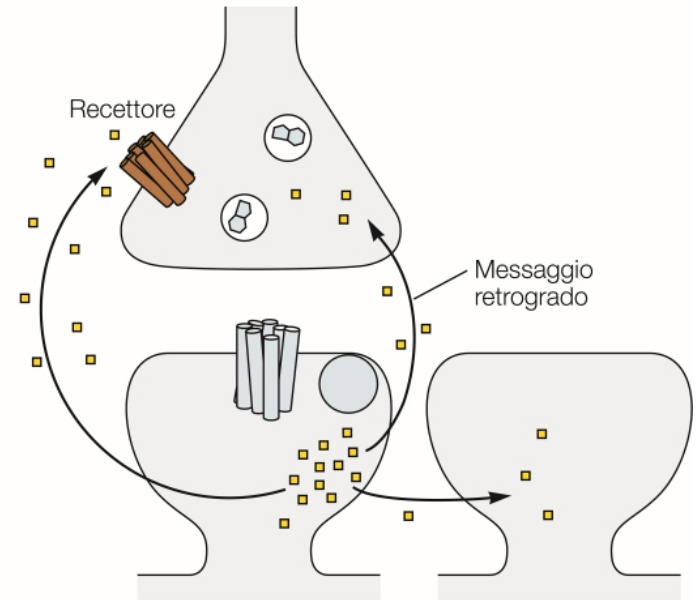
A Liberazione di un neurotrasmettitore chimico



B Reazione enzimatica



C Trasmissione transcellulare di messaggi



Kandel et al. *Principles of neural science*

Il messaggero intracellulare, sintetizzato nella spina dendritica in risposta alla liberazione del neurotrasmettitore dalla terminazione presinaptica, è una sostanza liposolubile che permea la membrana della spina e diffonde sia verso la terminazione presinaptica (messaggero retrogrado) che verso le spine adiacenti. Si verifica quindi una situazione in cui l'informazione viene trasmessa dalla cellula postsinaptica alla cellula presinaptica.