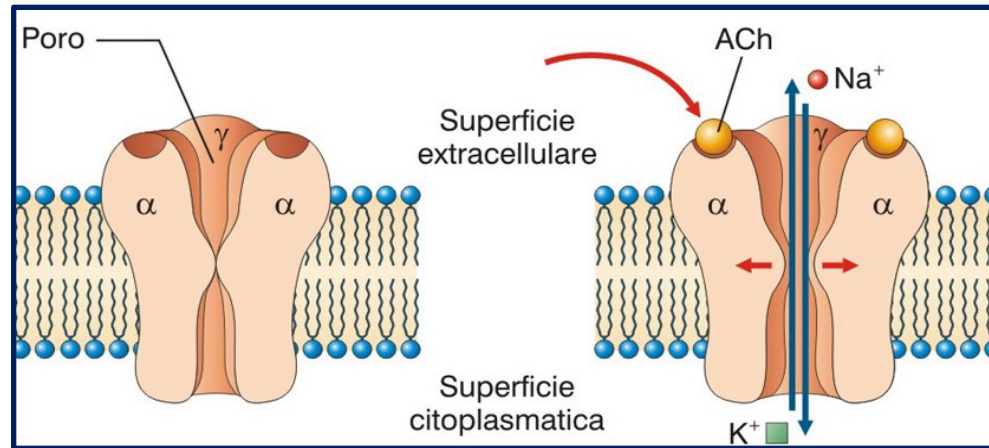
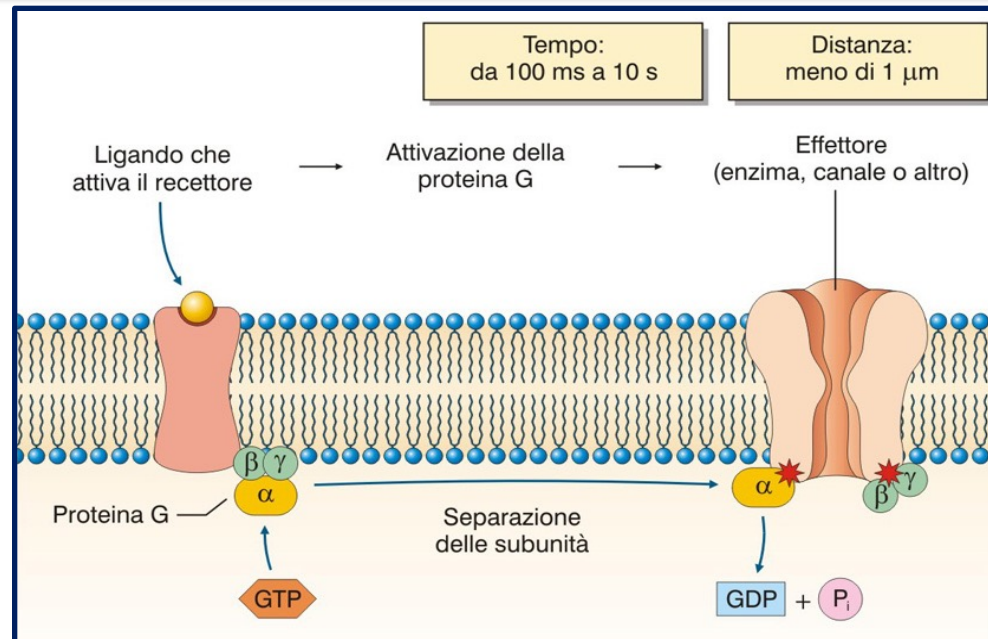


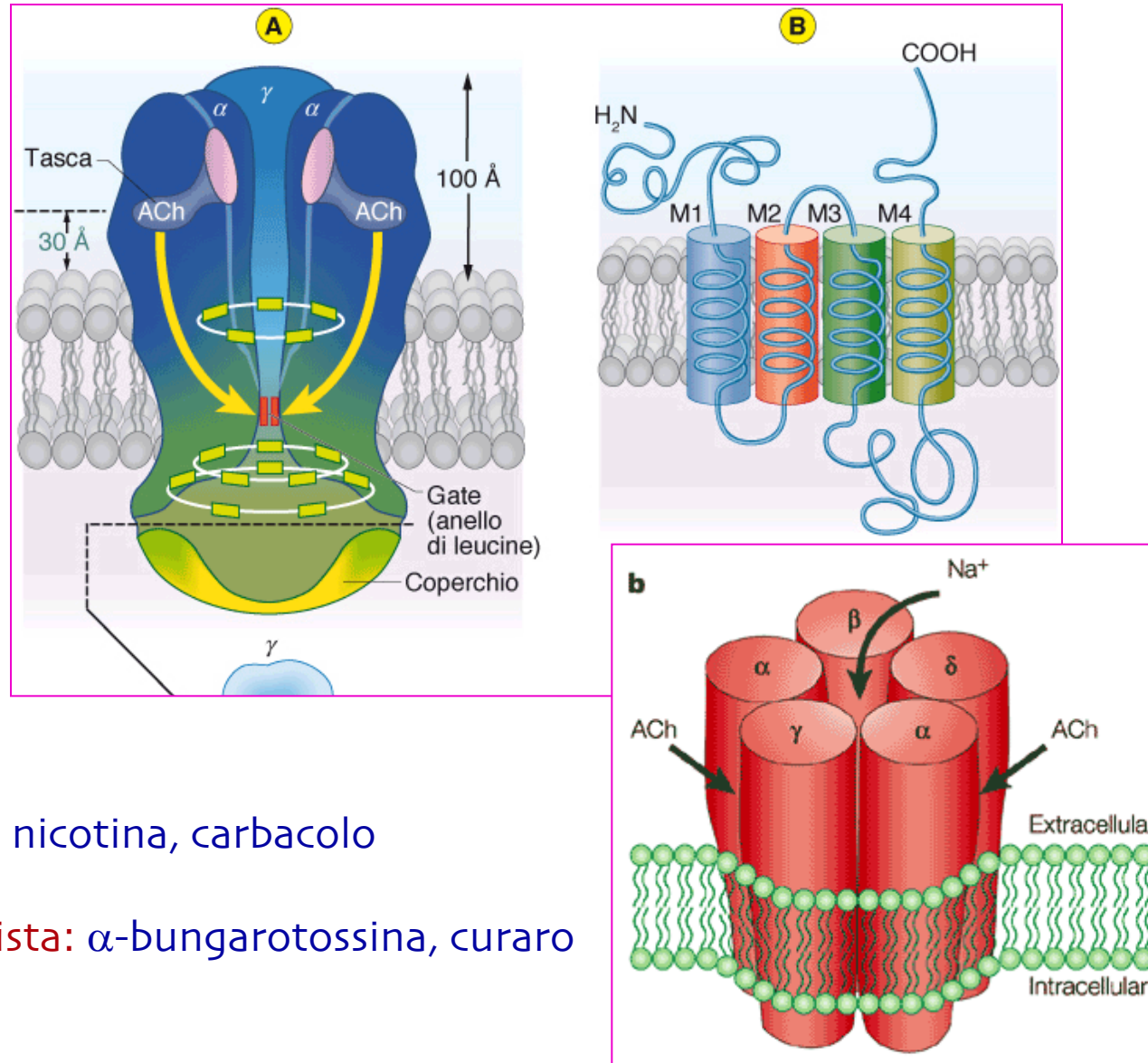
Recettore ionotropo dell' ACh: il recettore nicotinico



Recettore metabotropo dell' ACh: il recettore muscarinico



Recettore nicotinic muscolare

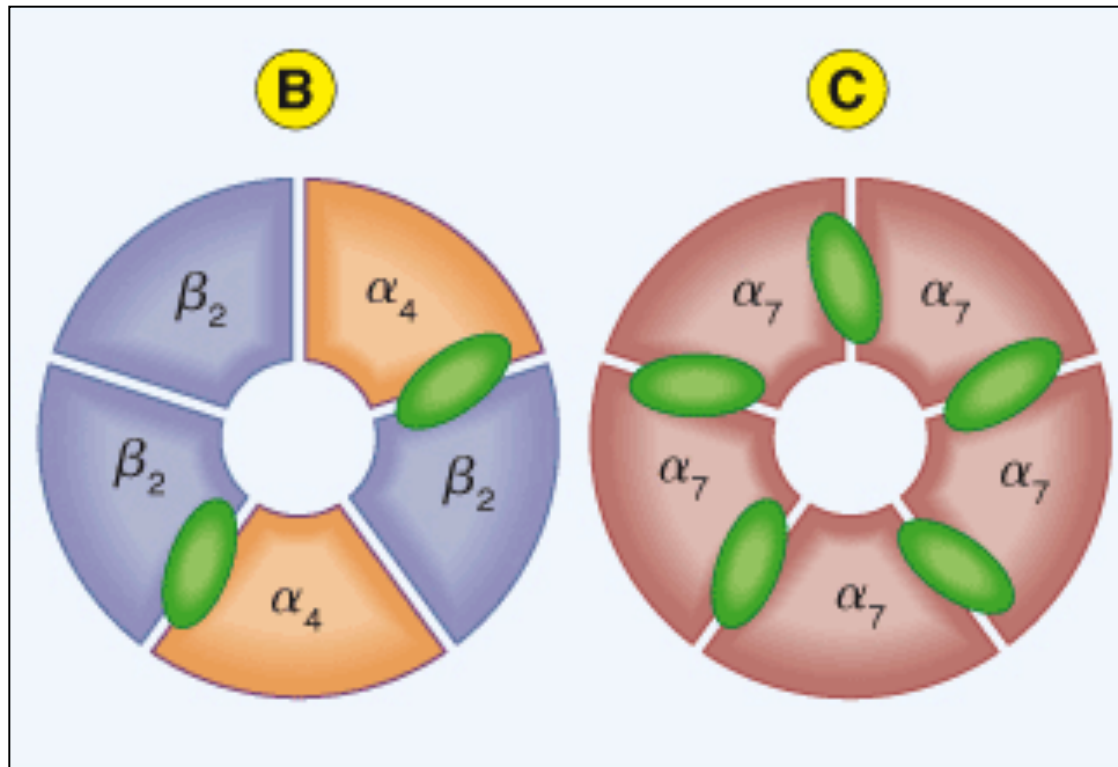


Agonisti: nicotina, carbacolo

Antagonista: α -bungarotossina, curaro

Recettore nicotinic neuronale

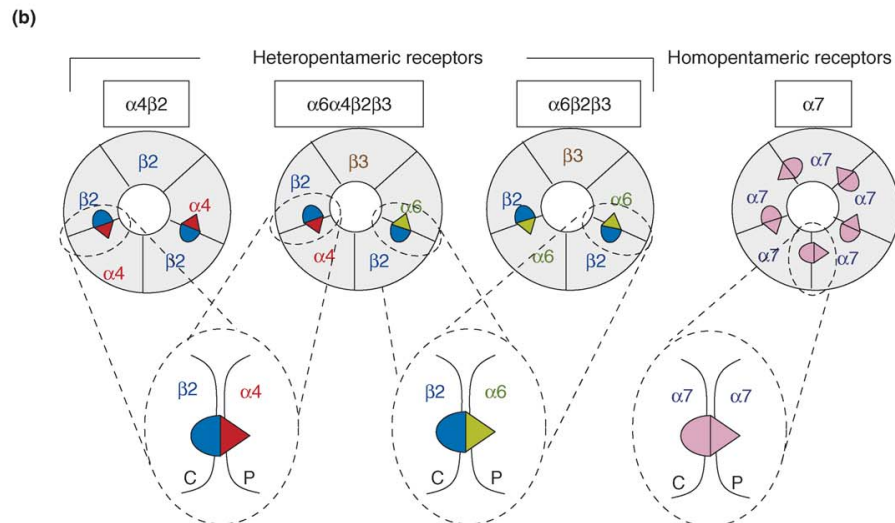
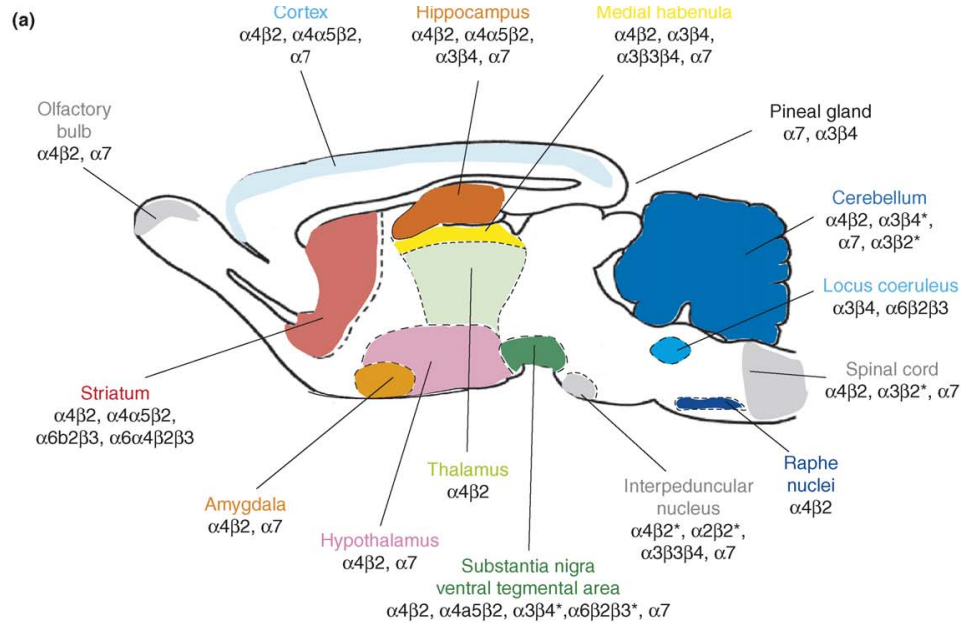
9 isoforme subunità α (α_2 – α_{10}) e 3 isoforme β (β_2 – β_4)



Recettori eteromerici

Recettori omomerici

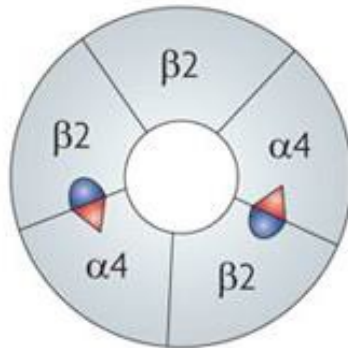
Distribuzione dei sottotipi recettoriali nicotinici nel cervello



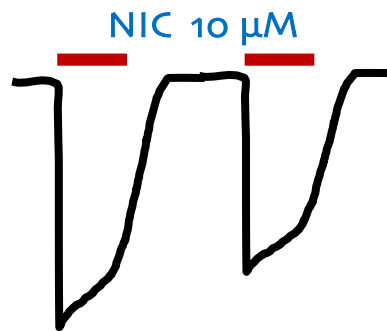
Diverse proprietà biofisiche e farmacologiche dei recettori nicotinici

Heteromeric

$\alpha 4\beta 2$



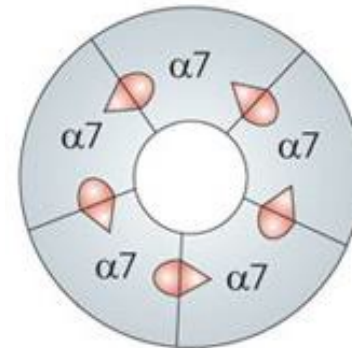
Alta affinità per ligando
Lenta desensitizzazione
Bassa permeabilità al Ca^{2+}



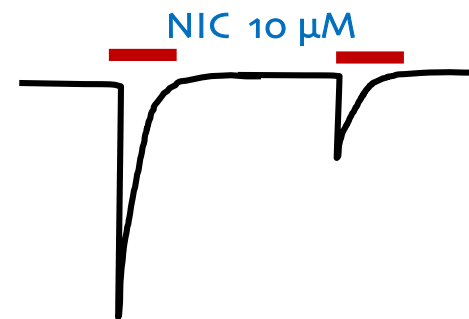
Desensitizzazione

Homomeric

$\alpha 7$



Bassa affinità per ligando
Rapida desensitizzazione
Alta permeabilità al Ca^{2+}



- Proprietà dei recettori-canale che determina la riduzione della capacità del recettore ad aprirsi
- Causato dall'attivazione continua del recettore-canale (il legando non si stacca), che ne comporta la chiusura
- Reversibile appena il legando si stacca dal recettore

Recettori nicotinici coinvolti nel rilascio di neurotrasmettitore nel cervello

	Glu	ACh	DA	GABA	NA
Cerebellum	$\alpha 7$ (r) [4]				
Cortex	$\alpha 7$ (r) ^a [10] $\beta 2^*$ (r) [11,62]	$\alpha 4\beta 2^*$ (r) [11] $\alpha x\beta 4^*$ (r) [11]	$\alpha 3\beta 2^*$ (h) [63] $\alpha 4\beta 2^*$ (r) ^a [64] $\alpha 3$ and/or $\alpha 6\beta 2^*$ (r)		
Hippocampus	$\alpha 7$ (r) ^a [42]	$\alpha 4\beta 2^*$ (r) ^a [10] $\alpha x\beta 4^*$ (r) ^a [10]	$\alpha 3\beta 4^*$ (r) [11,65]	$\alpha 7$ (r) [10] $\alpha 4\beta 2^*$ (r) [11]	$\alpha 3\beta 2^*$ (r) $\alpha 4\beta 2^*$ (r) $\alpha 3\beta 4^*$ (r) $\alpha 7$ (r) [1]
Interpeduncular nucleus		$\beta 4^*$ (m) ^a [10]		$\alpha x\beta 2^*$ (m) [10]	
Hypothalamus					$x\beta 2^*$ (r)
Midbrain			$\alpha 4\beta 2^*$ (m, r) [10]	$\alpha 4\beta 2^*$ (m, r) [10]	
Lateral geniculate nucleus	$\alpha 7$ (c) [10]				
Olfactory tubercle	$\alpha 7$ (r) [10]		$\alpha 4\beta 2^*$ (m) ^a [67], $\alpha 3$ and/or $\alpha 6\beta 2^*$ (m) [67]		
Superior colliculus	$\alpha 7$ (m) [68]			$\alpha 3\beta 2^*$ [68] and/or $\alpha 6\beta 2^*$ (m) [68]	
Striatum	$\alpha 7$ (r) [10]		$\alpha 4\beta 2^*$ (m) ^a [24,64,69] $\alpha 4\alpha 5\beta 2^*$ (m) ^a [24,69] $\alpha 6\alpha 4\beta 2\beta 3$ (m) ^a [24,69] $\alpha 6\beta 2\beta 3$ (m) ^a [24,64,69] $\alpha 7$ (r) [10]		
Thalamus			$\alpha 4\beta 2^*$ (m) [67]	$\alpha 4\beta 2^*$ (m) [10]	

Tested in synaptosomes. Abbreviations: ACh, acetylcholine; c, chick; DA, dopamine; GABA, γ -aminobutyric acid; Glu, glutamate; h, human; m, mouse; NA, noradrenali

Coinvolgimento dei recettori nicotinici in patologie cerebrali

Disease	Epi binding ($\alpha 4\beta 2$)	α Bgtx binding ($\alpha 7$)	Effects of nicotinic drugs (Ago or Ant)	Effects of smoking	Level of heteromeric subunit
Tourette's syndrome			Both P [2,70]	P [2,71]	
Autism	Parietal cortex ↓ [72] Cerebellum ↓ [72] Thalamus ↓ [72]	Cortex → [73] Cerebellum ↑ [73]			Parietal cortex $\beta 2$ ↓ [2,71] Cerebellum $\alpha 4$ ↓ [2,71] Thalamus $\beta 2$ ↓ [2,71]
Schizophrenia	→ [74]	Hippocampus ↓ [75,76] Thalamus ↓ [76] Frontal cortex ↓ [75] Cingulate cortex ↓ [76]	P (Ago) [77]	P [72]	Hippocampus $\alpha 4$ → [73,78] Thalamus $\beta 2$ → [76] Cortex $\alpha 3$ → [76]
Depression			P (Ago) [79,80]	P [2]	
Attention deficit hyperactivity disorder			P (Ago) [77,78]	P [2,77]	
Parkinson's disease	Striatum ↓ [81] SN ↓ [82] Cortex ↓ [77,83]	Cerebellum ↓ [2] Cortex ↓ [77,83]	P (Ago) [77] n.e.	P [77]	Striatum $\alpha 6, \beta 3$ ↓ [45] Cortex $\alpha 4, \beta 2$ ↓ [81]
Alzheimer's disease	Cortex ↓ [77] Hippocampus ↓ [77] Presubiculum ↓ [2,84] Thalamus ↓ [2,84] Striatum ↓ [2,84]	Temporal cortex → [78] Thalamus ↓ [85]		P [2]	Cortex $\alpha 4, \beta 2$ ↓ [45,71] Cortex $\alpha 3$ → [85]
Aging	Frontal cortex ↓ [2,86] Hippocampus ↓ [2,86]	Hippocampus → [2,86] Entorhinal cortex ↓ [2,86] Thalamus ↓ [2,86]			Cortex $\alpha 4, \beta 2$ ↓ [2,86] Cortex $\alpha 3$ → [2,86]
Tobacco dependence	Cortex ↑ [2,87]		P (Ago) [77]	P [2]	Hippocampus $\alpha 4$ ↑ [71] Entorhinal cortex $\alpha 4$ ↑ [66] Dentate gyrus $\alpha 7$ ↑ [87]

^aDetermined in synaptosomes. Abbreviations: ↑, increased; ↓, decreased; →, not different from control; Ago, agonists; Ant, antagonists; α Bgtx, ¹²⁵I-labeled α bungarotoxin; Epi, [³H]epibatidine; n.e., no effect; P, positive; SN, substantia nigra.

Recettore muscarinico per l'acetilcolina

Famiglia di cinque membri

M₁, M₂, M₃, M₄, M₅

Attivazione di G α q

Attivazione di G α i/o

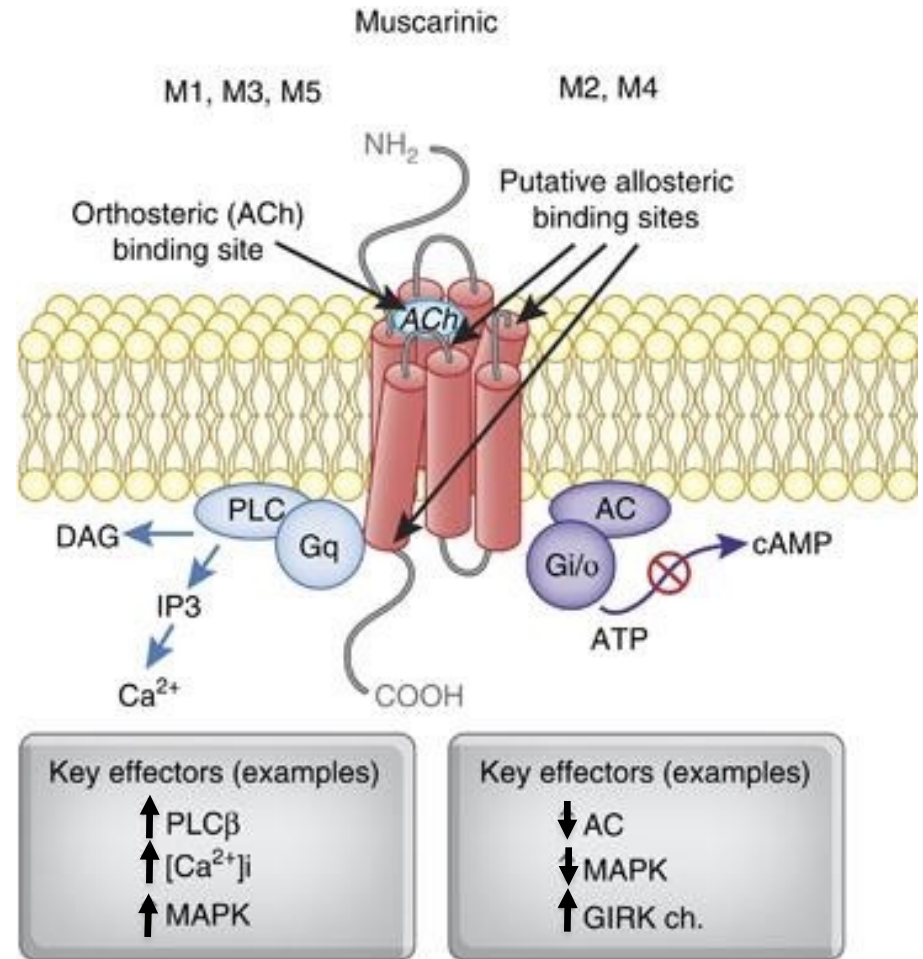
M₁: muscolatura liscia dello stomaco, SN

M₂: cuore, muscoli lisci, SN

M₃: ghiandole esocrine, muscoli lisci

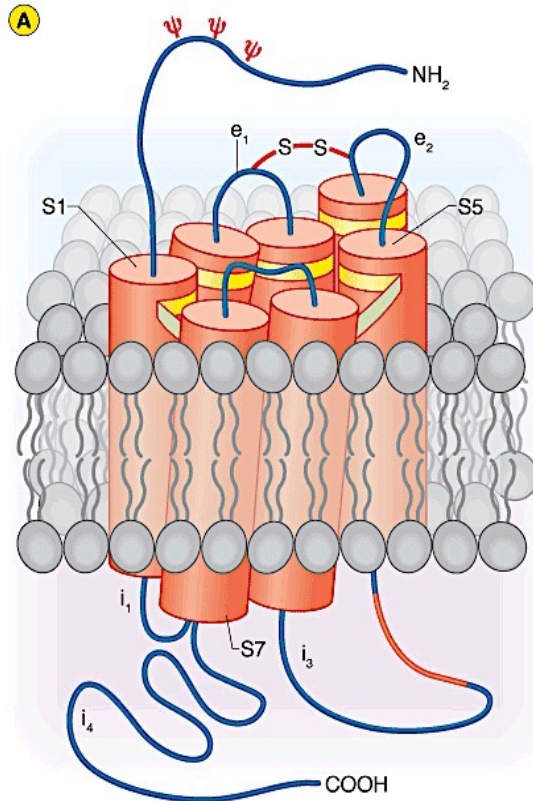
M₄: muscolatura liscia bronchioli, utero e SN

M₅: SN

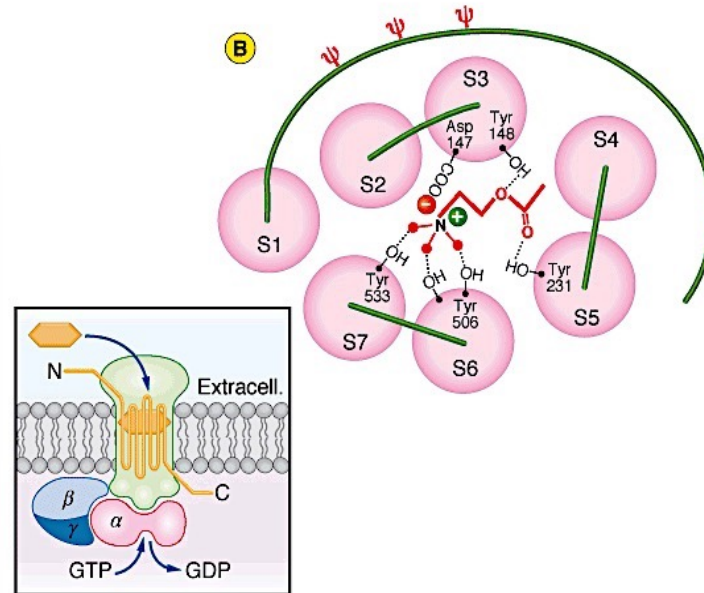


Recettore muscarinico per l'acetilcolina

Siti di glicosilazione



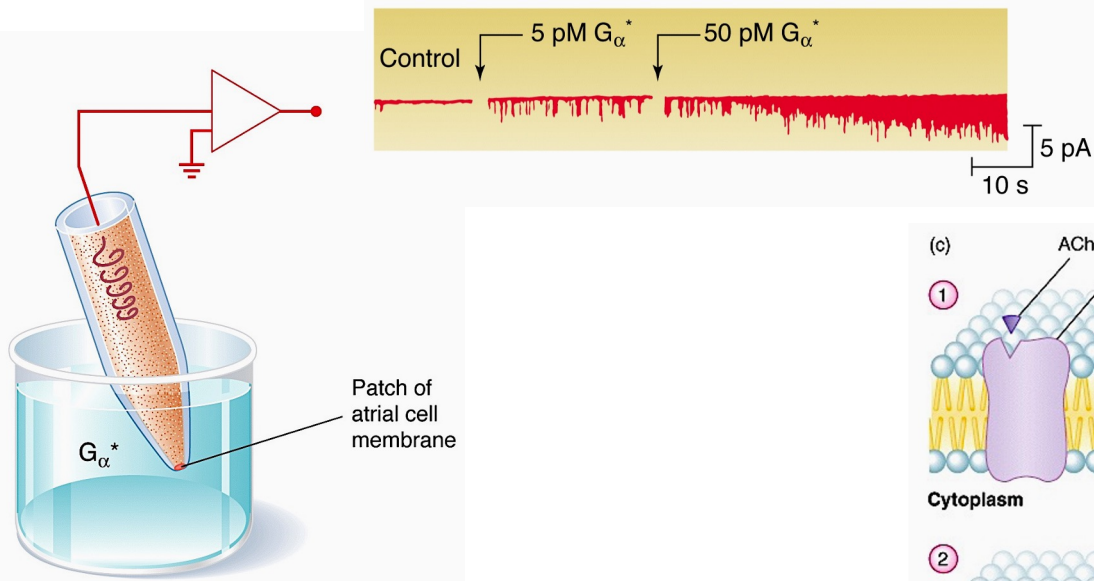
Siti di interazione con ACh



Agonisti: muscarina, metacolina, carbacolo

Antagonista: atropina, scopolamina

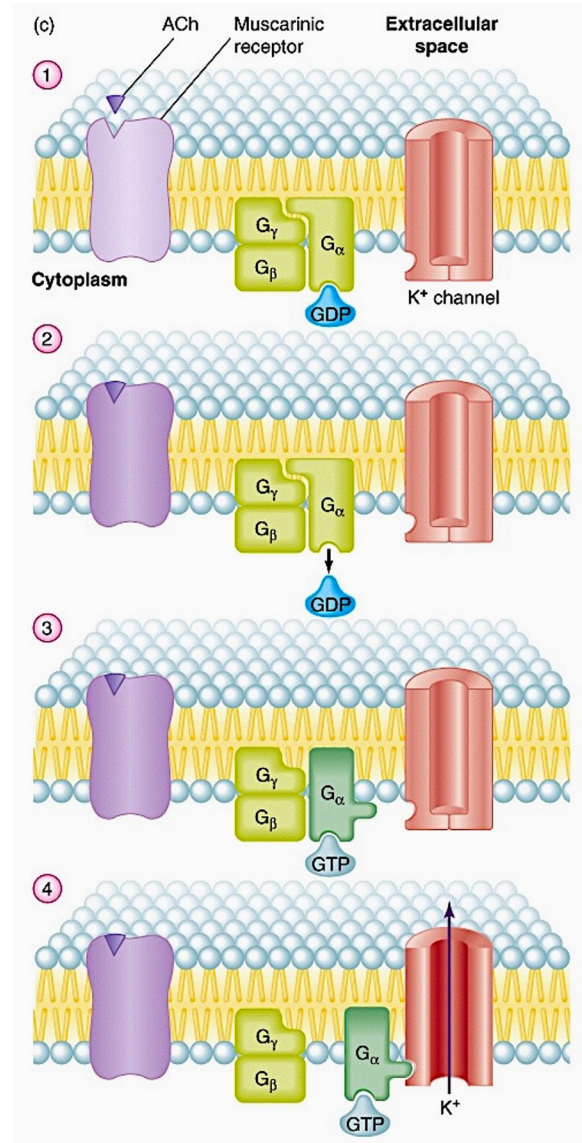
(a)



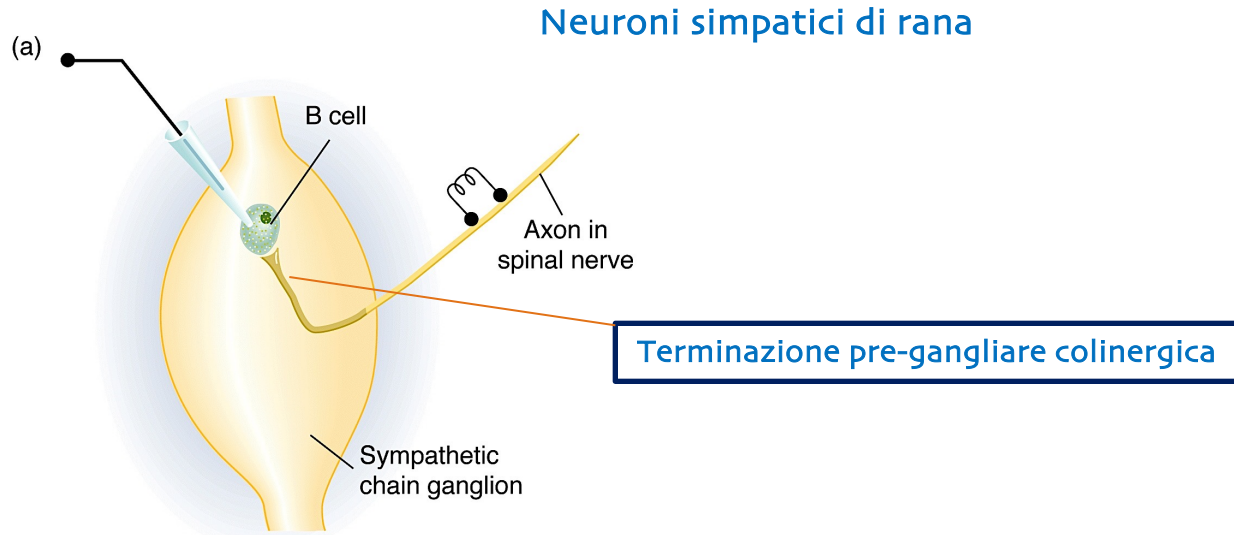
$G_{\alpha^*} = \text{GTP}\gamma\text{S}$, analogo non idrolizzabile del GTP

Studio delle proprietà di un recettore muscarinico:

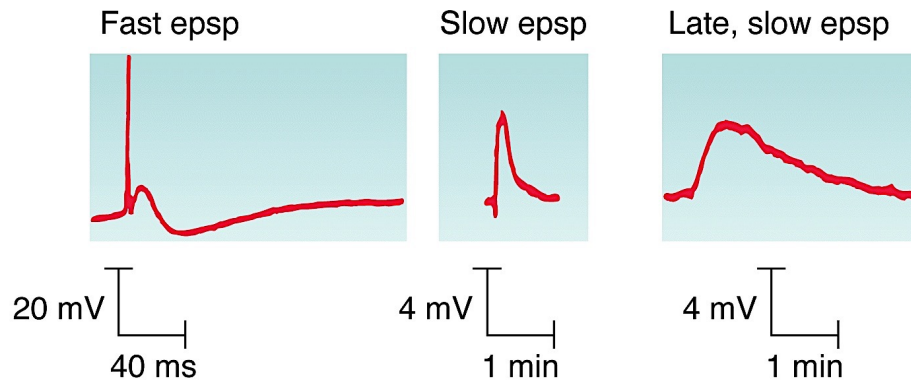
Il recettore M_2 atriale



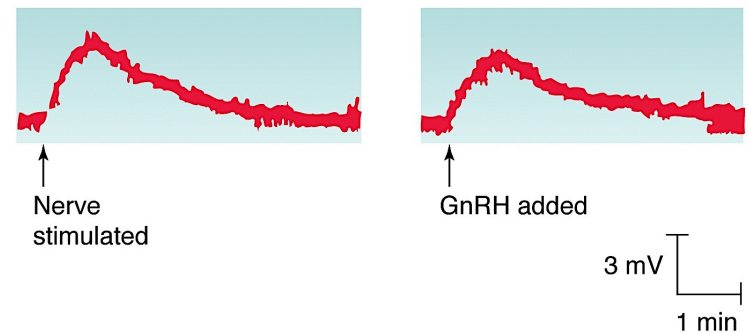
Un esempio di neuromodulazione in una sinapsi colinergica su neuroni simpatici



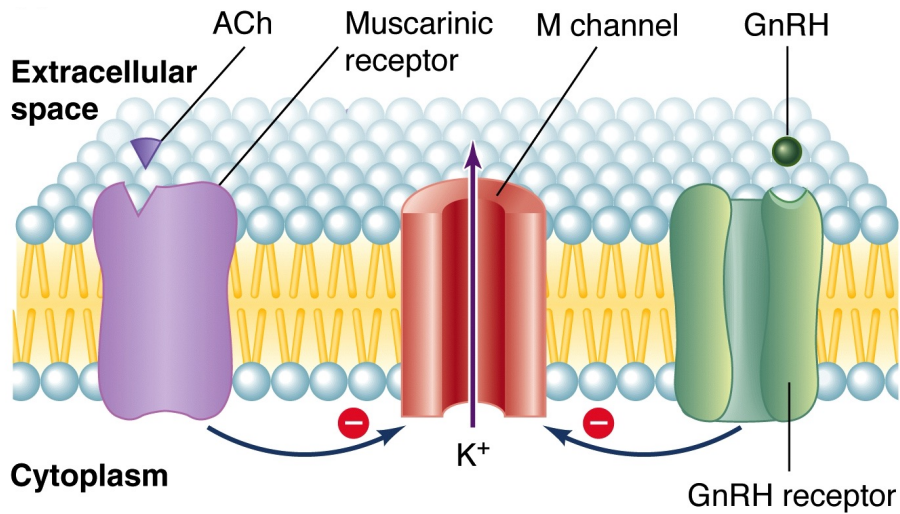
Dopo stimolazione pre-sinaptica si registrano tre tipi di potenziali post-sinaptici eccitatori (epsp)



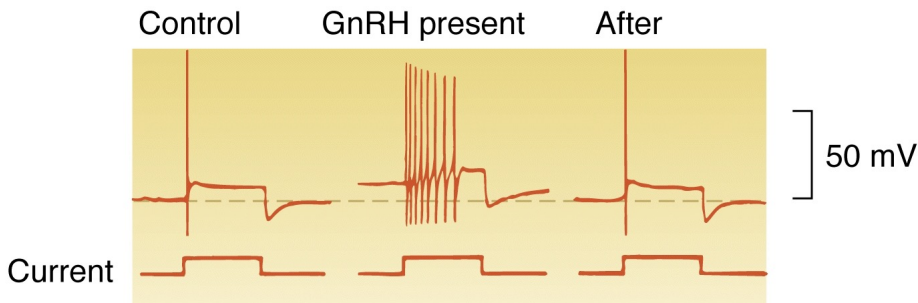
Stimolazione diretta con GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine)



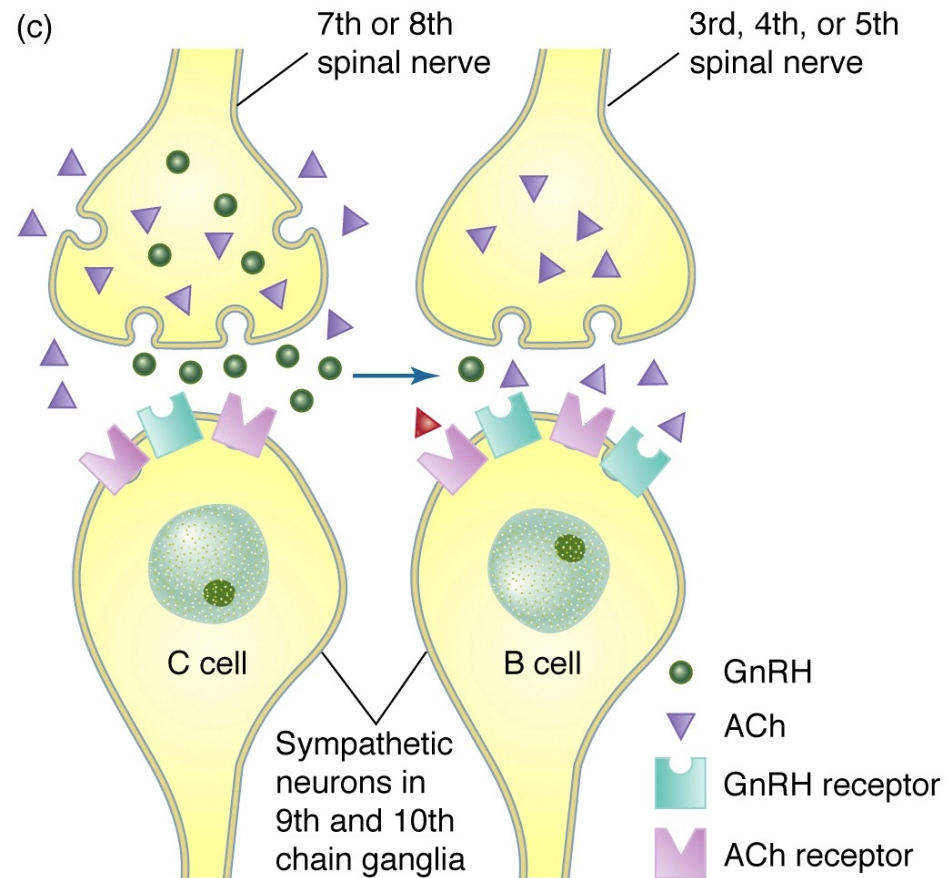
Meccanismo di neuromodulazione



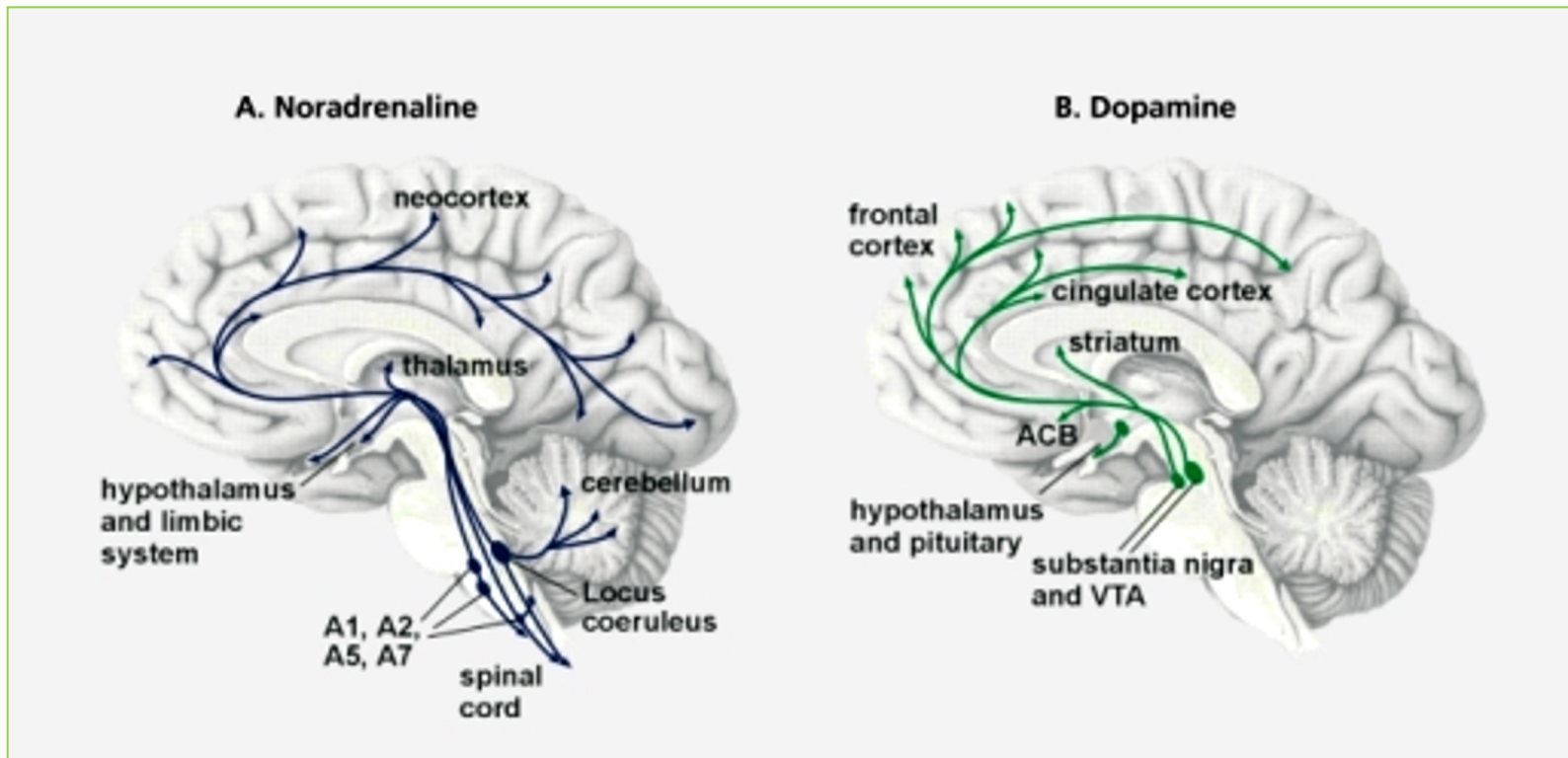
Effetto di un EPSP lento su un EPSP rapido sullo stesso neurone



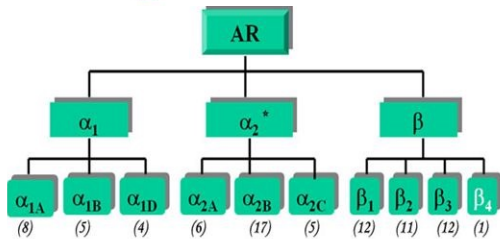
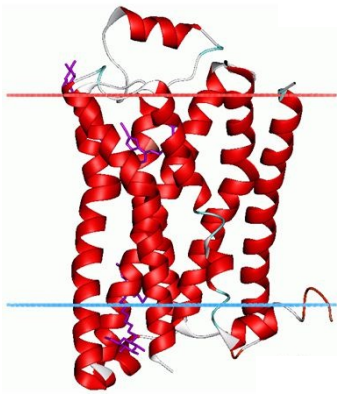
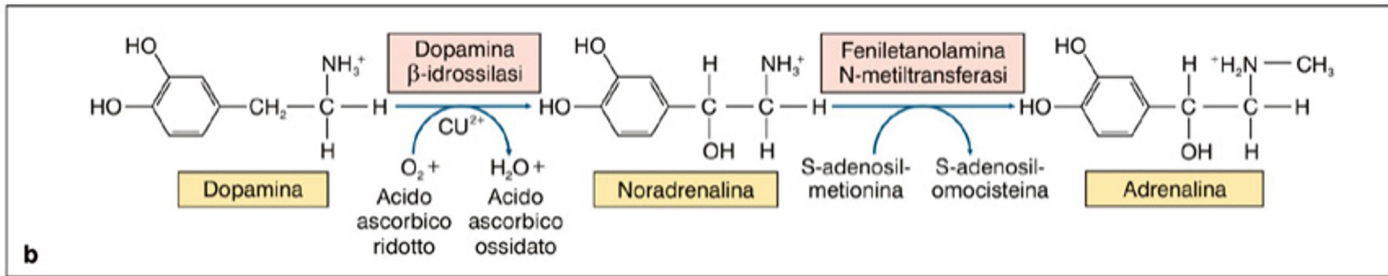
Neuromodulazione tra cellule contigue



Circuiti noradrenergici e dopaminergici cerebrali

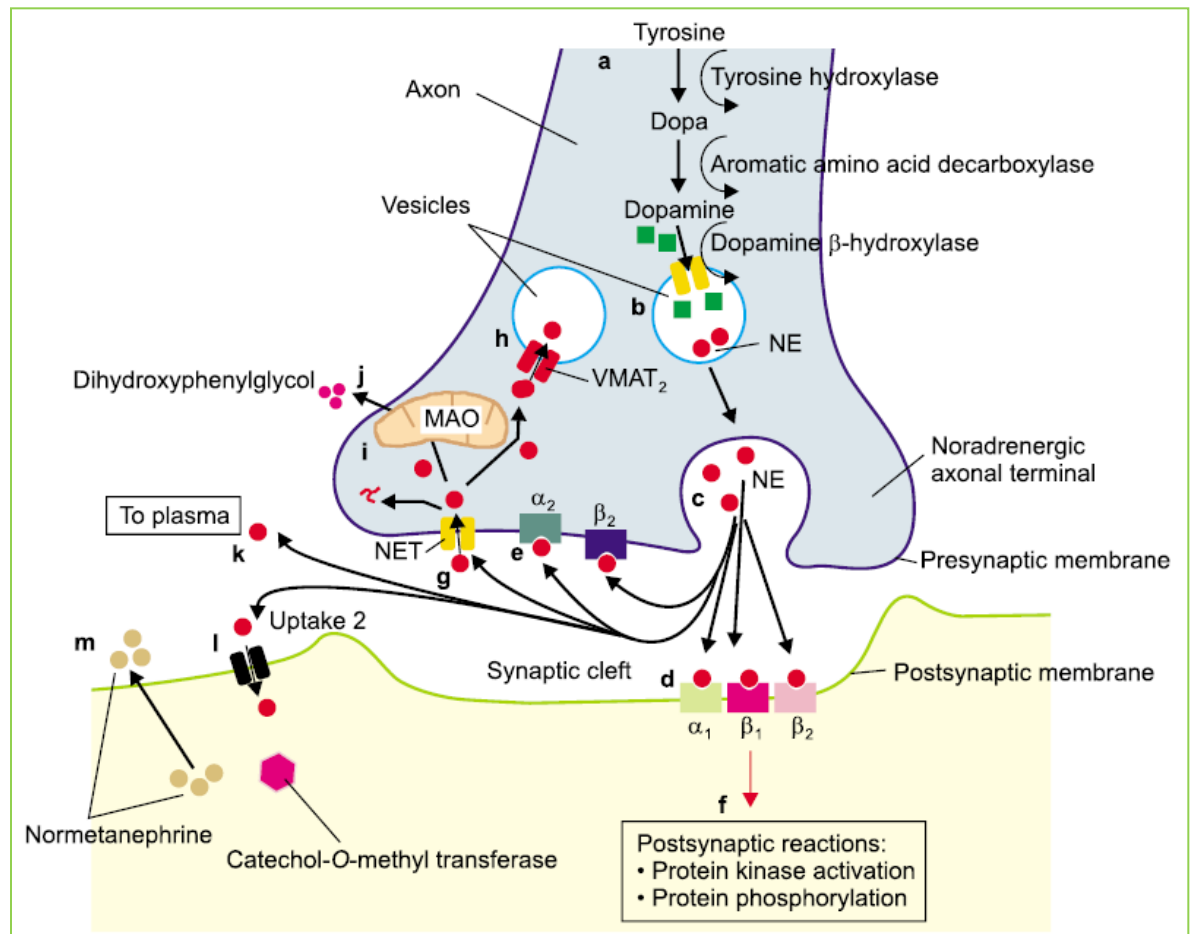


Sintesi delle catecolammine

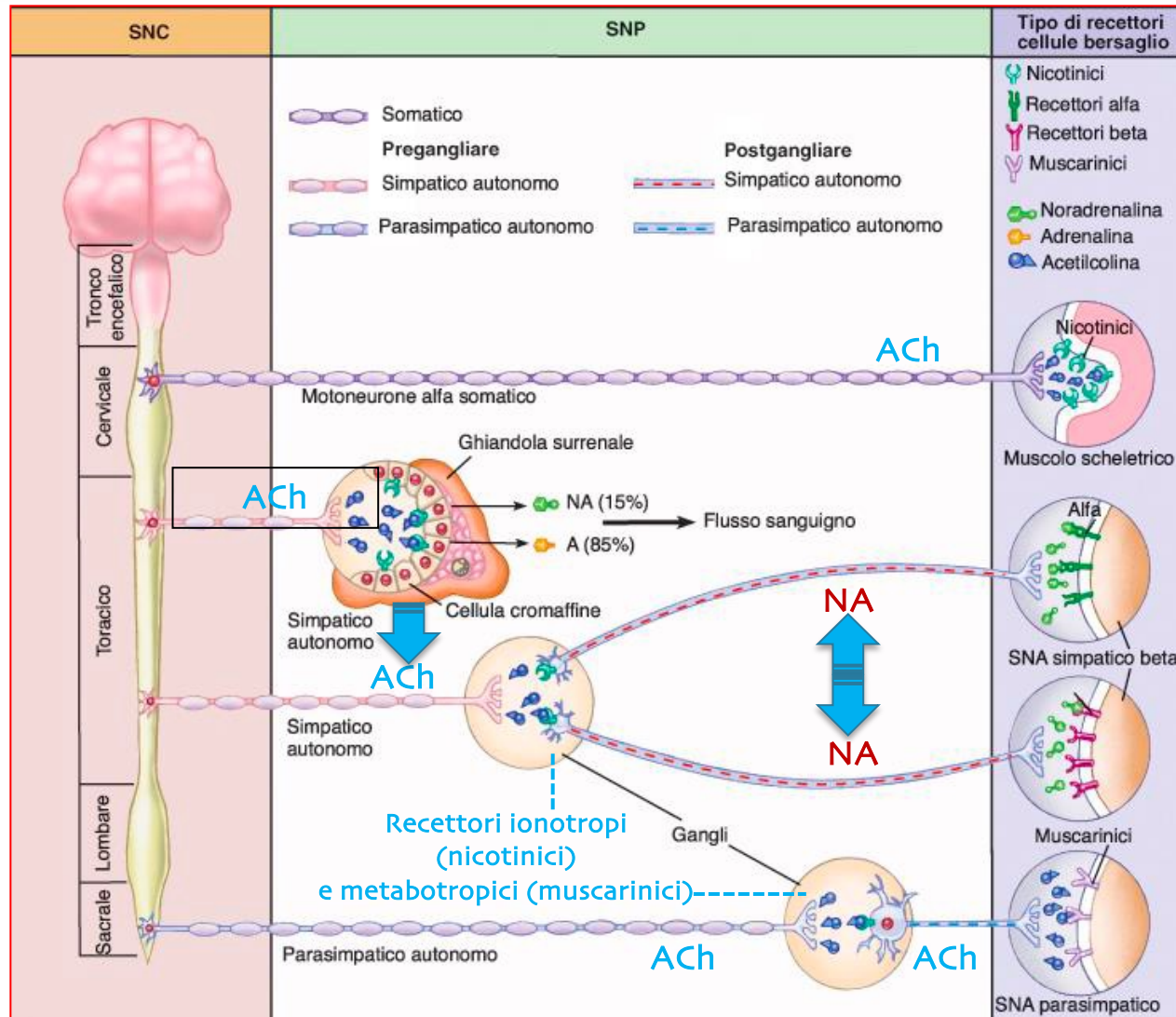


RECCETTORI ADRENERGICI

- ❖ Sono recettori accoppiati a proteina G
- ❖ Esistono due principali sottotipi di recettori α (α_1 e α_2) e tre principali sottotipi di recettori β (β_1 , β_2 e β_3).
- ❖ La classificazione è basata sulla risposta a differenti agonisti adrenergici come epinefrina, norepinefrina e isoproterenolo



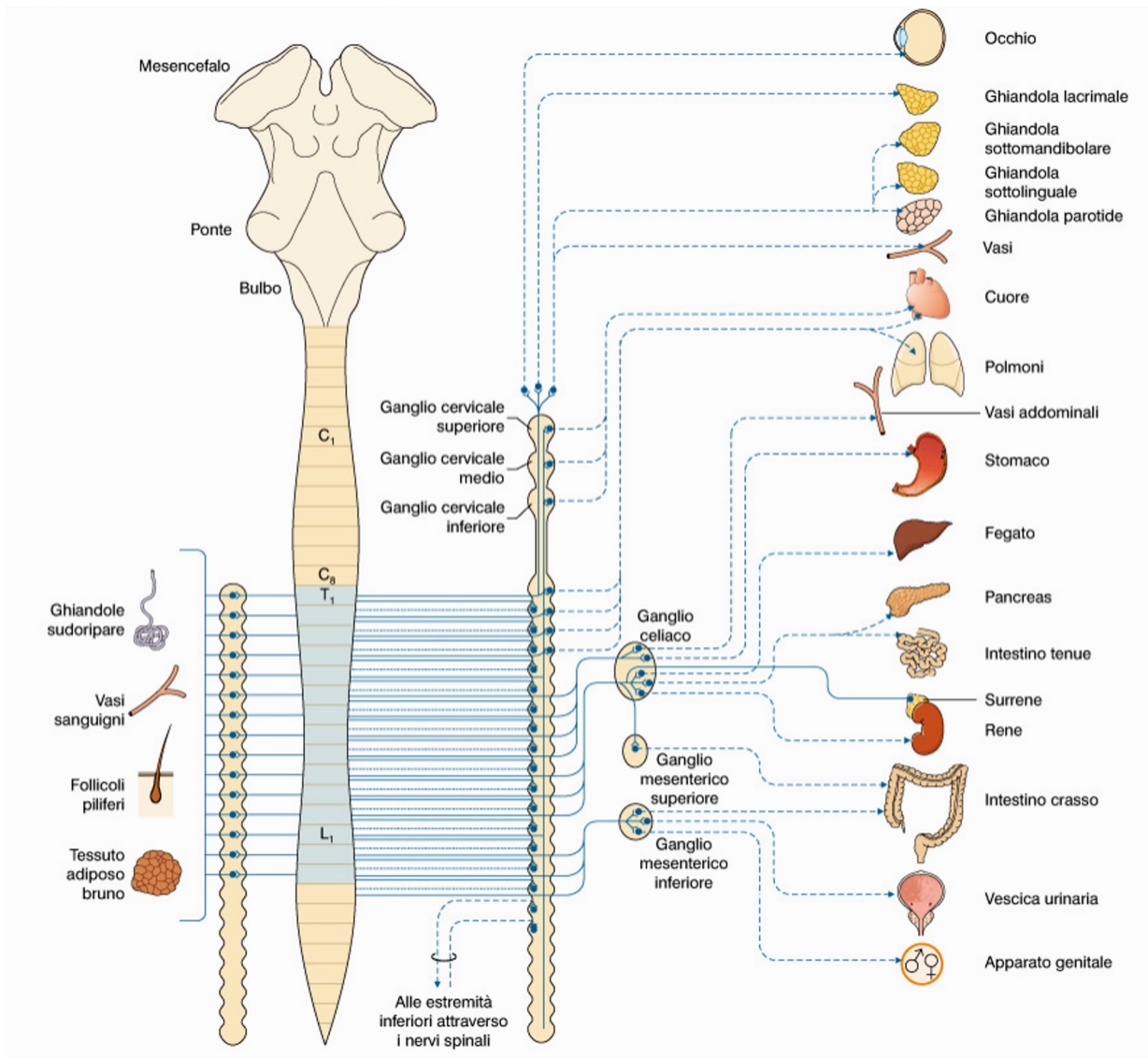
Circuiti colinergici del sistema nervoso autonomo



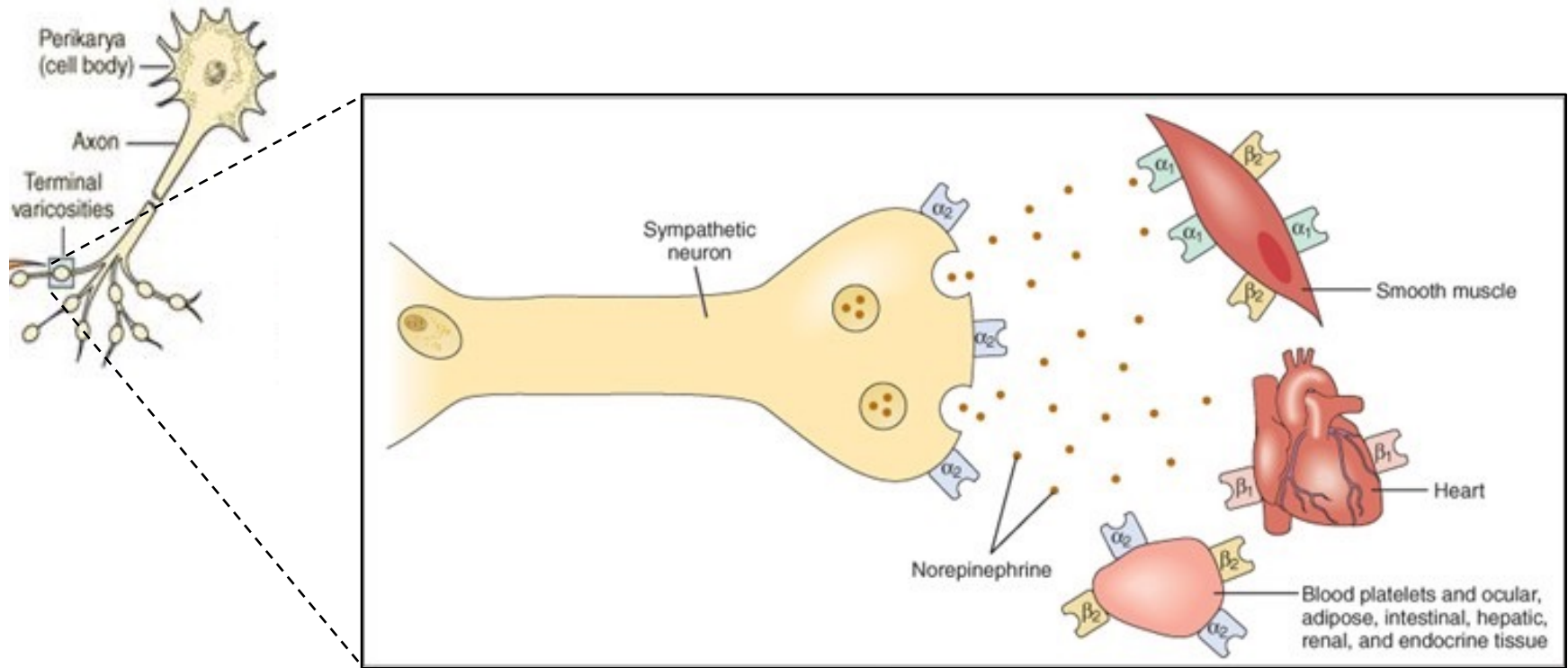
Fanno eccezione i *neuroni colinergici simpatici* che innervano le ghiandole sudoripare, i quali scernono ACh

Esistono anche *neuroni non colinergici-non adrenergici*, che utilizzano come trasmettitori neuropetidi, Ossido Nitrico, ATP

Neuroni noradrenergici periferici: sistema nervoso simpatico

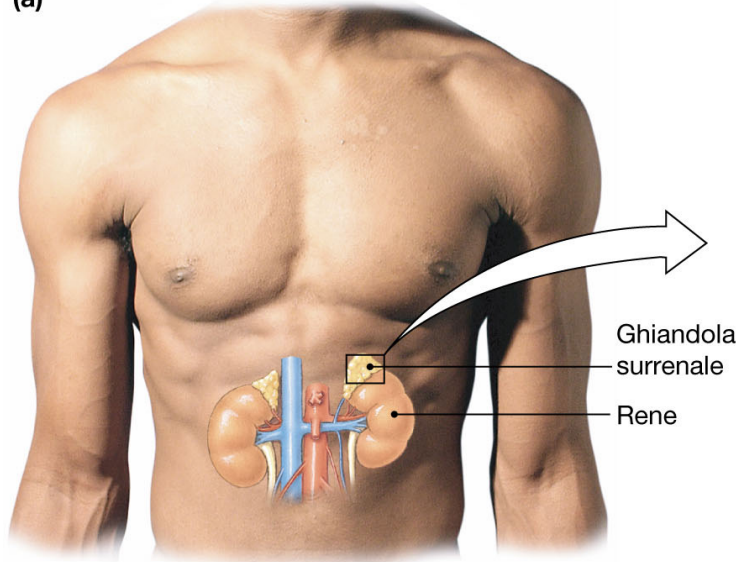


Neuroni noradrenergici periferici: sistema nervoso simpatico

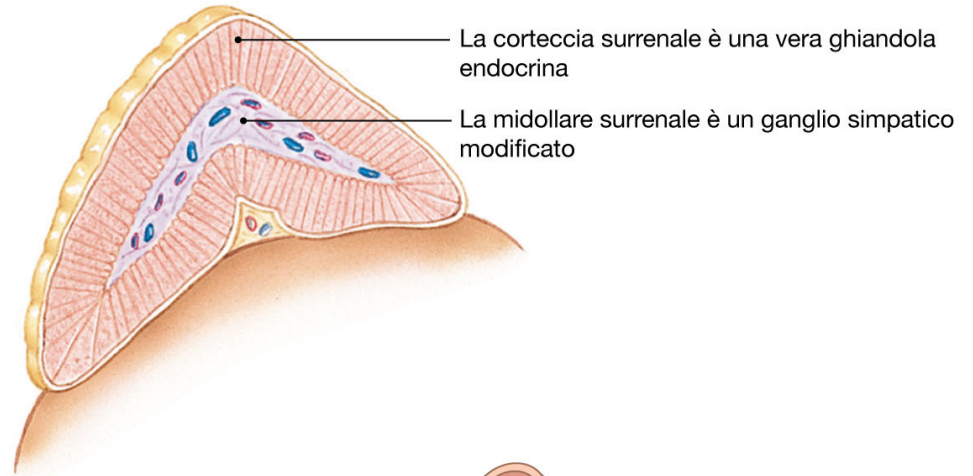


L'adrenalina viene rilasciata dalla midollare del surrene, una ghiandola neuro-endocrina

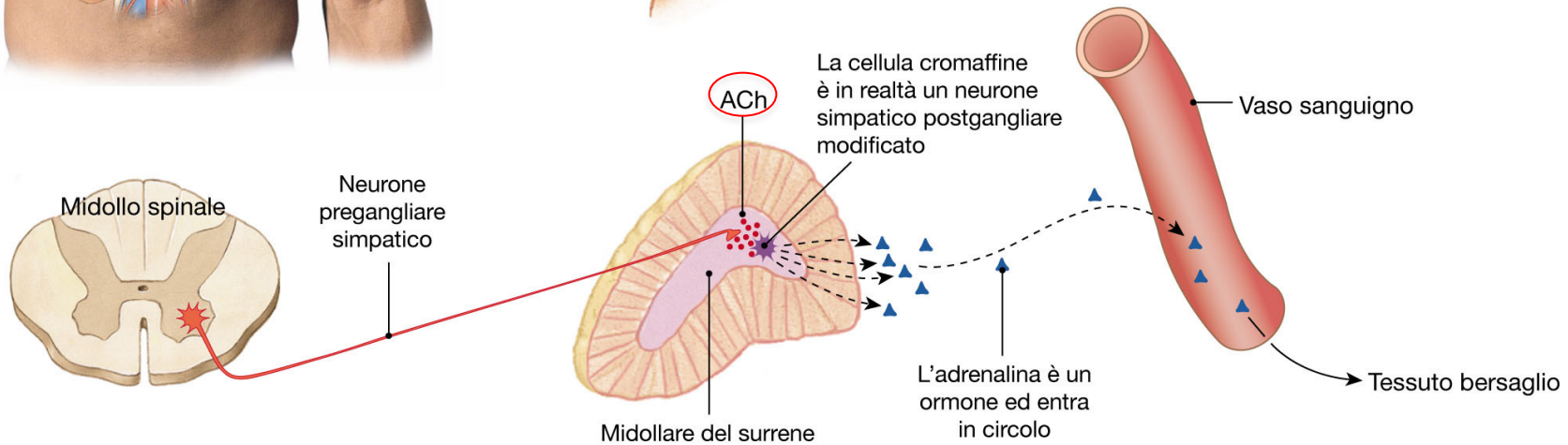
(a)



(b)



(c)



Recettori α : Affinità maggiore per la NA
Recettori β_1 : Affinità uguale per NA e A
Recettori β_2 : Affinità maggiore l' A
Recettori β_3 : Affinità maggiore per la NA (tessuto adiposo)

Recettori α_1 : eccitatori

Recettori α_2 :
inibitori

Recettori β_1 : eccitatori

Recettori β_2 : inibitori

Recettori β_3 : eccitatori

