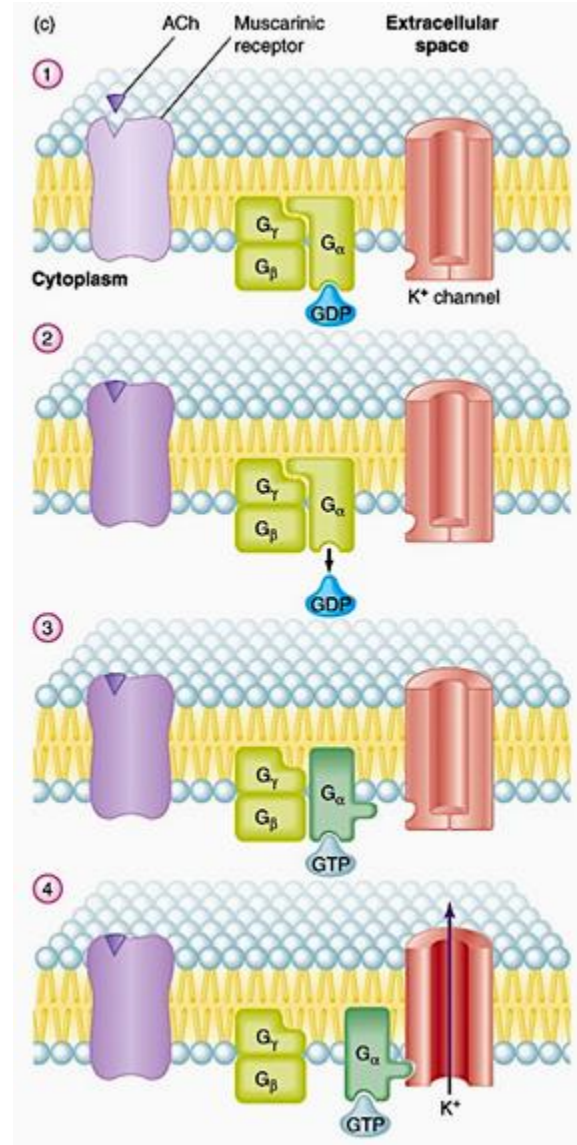


$G_{\alpha^*}$ =GTP $\gamma$ S, analogo non idrolizzabile del GTP

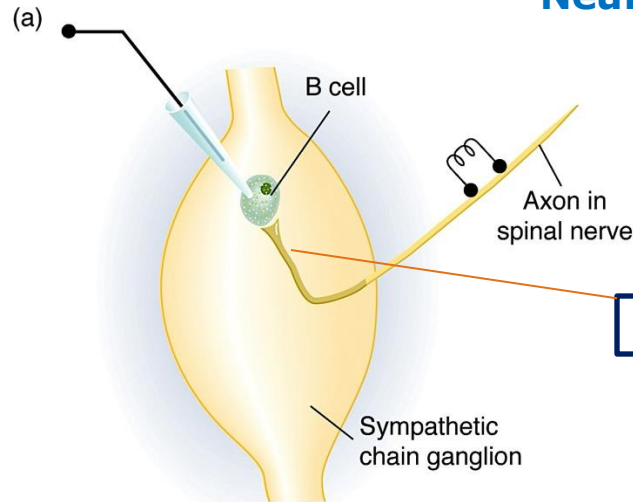
**Studio delle proprietà di un recettore muscarinico:**

**Il recettore M2 atriale**



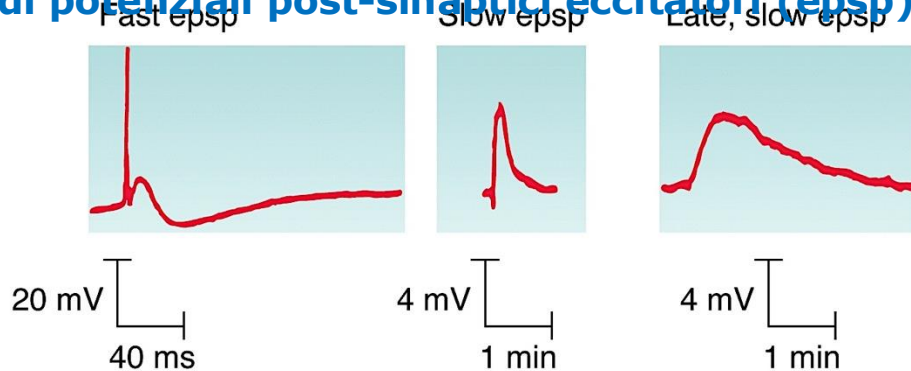
# Un esempio di neuromodulazione in una sinapsi colinergica su neuroni simpatici

## Neuroni simpatici di rana

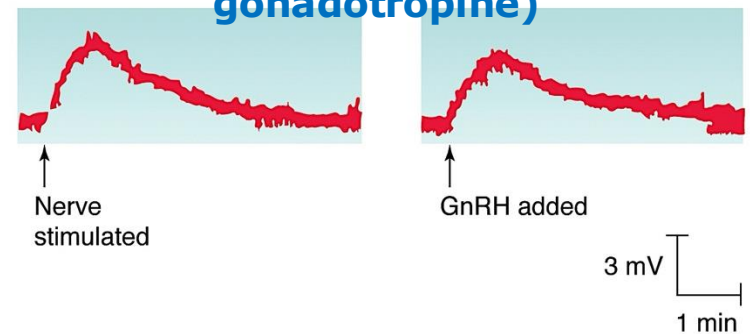


**Terminazione pre-gangliare colinergica**

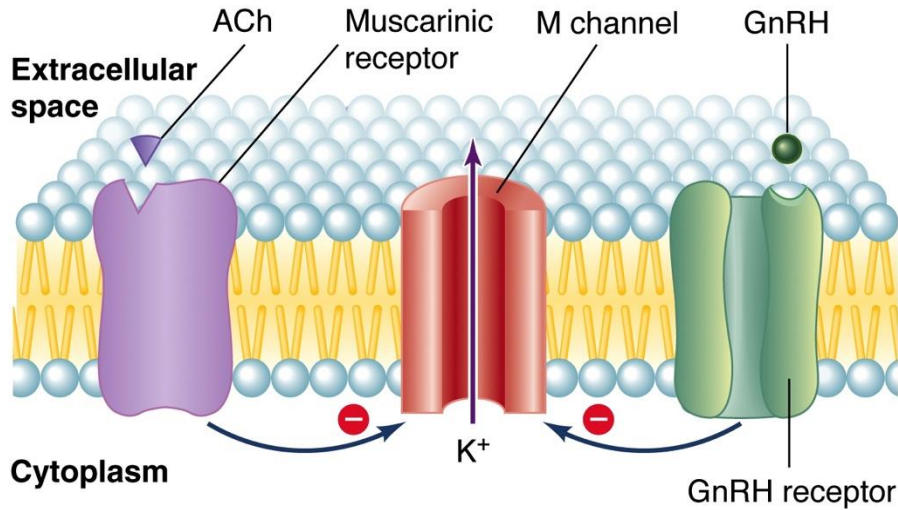
**Dopo stimolazione pre-sinaptica si registrano tre tipi di potenziali post-sinaptici eccitatori (epsp)**



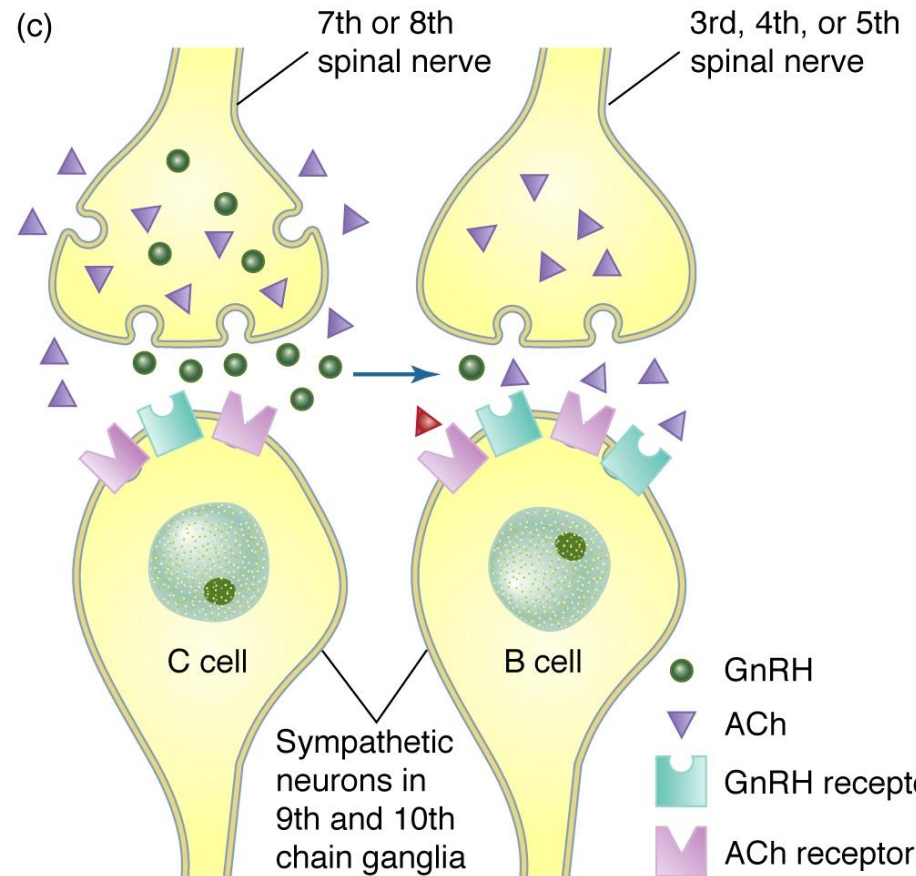
**Stimolazione diretta con GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine)**



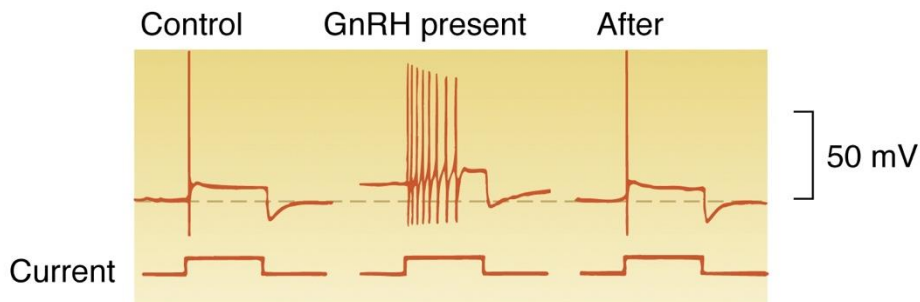
# Meccanismo di neuromodulazione



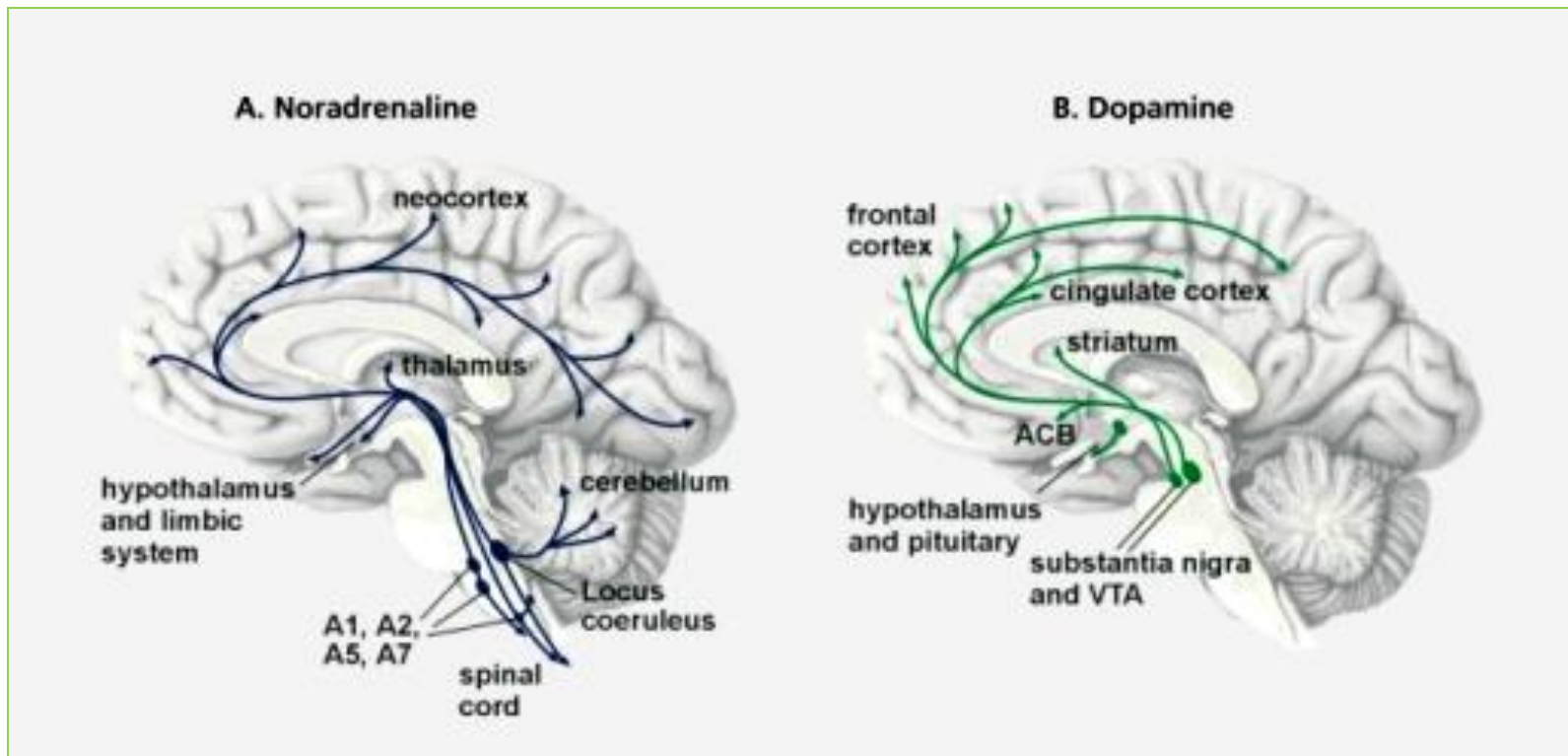
## Neuromodulazione tra cellule contigue



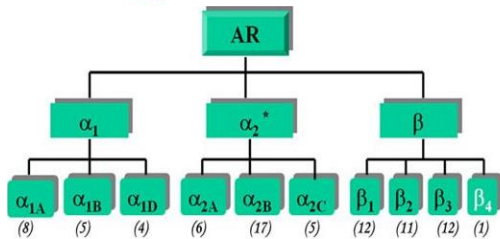
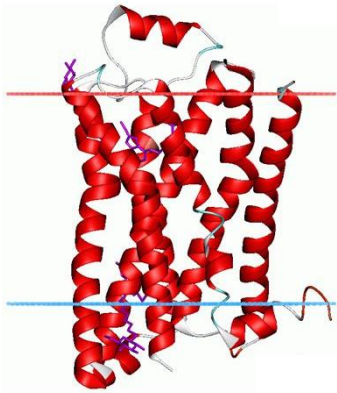
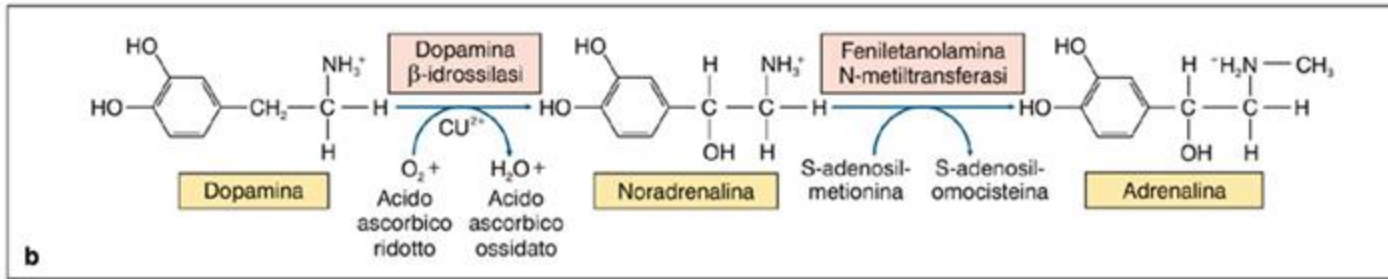
## Effetto di un EPSP lento su un EPSP rapido sullo stesso neurone



# Circuiti noradrenergici e dopaminergici cerebrali

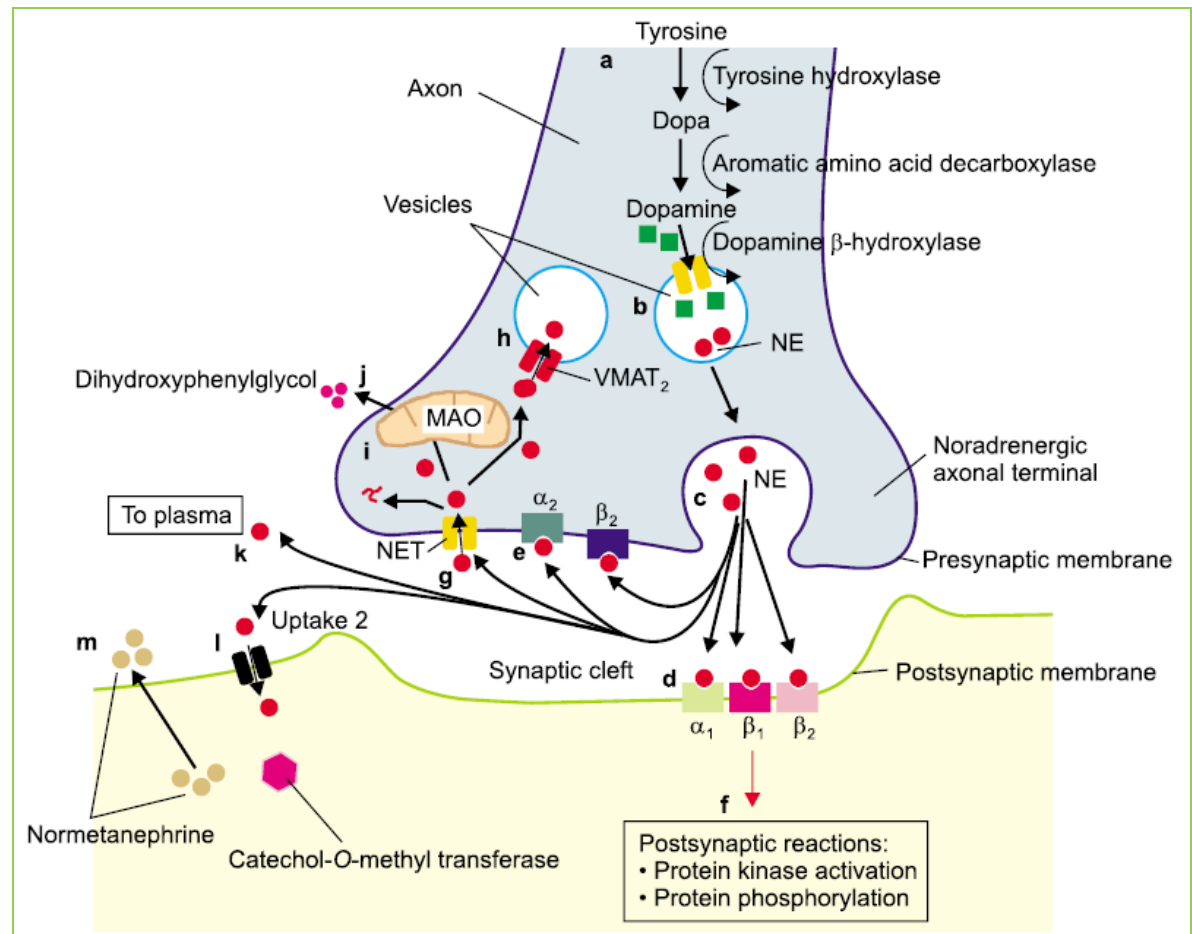


# Sintesi delle catecolammine

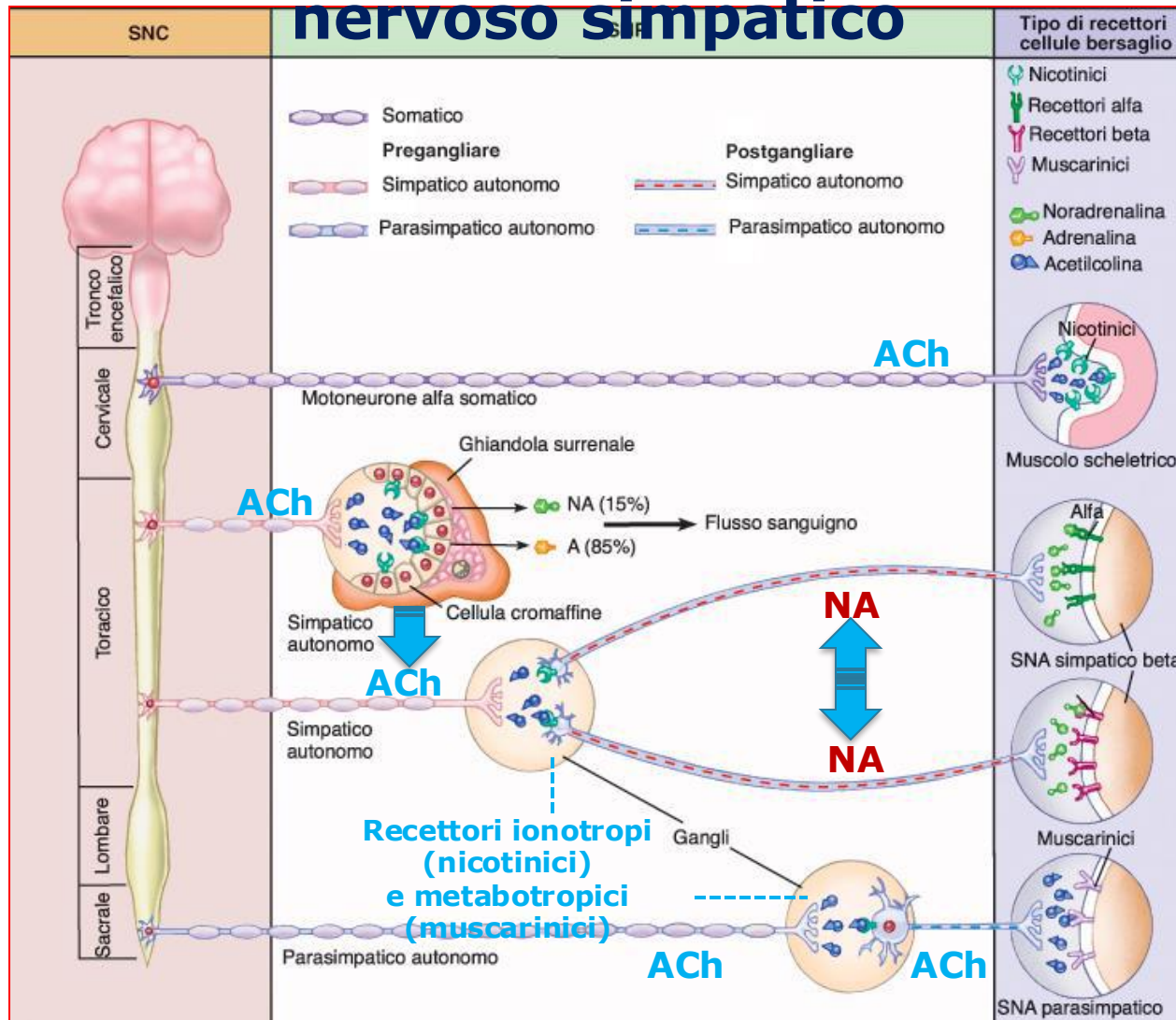


## RECETTORI ADRENERGICI

- ❖ Sono recettori accoppiati a proteina G
- ❖ Esistono due principali sottotipi di recettori  $\alpha$  ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ) e tre principali sottotipi di recettori  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ ).
- ❖ La classificazione è basata sulla risposta a differenti agonisti adrenergici come epinefrina, norepinefrina e isoproterenolo



# Neuroni noradrenergici periferici: sistema



**Recettore nicotinico muscolare**

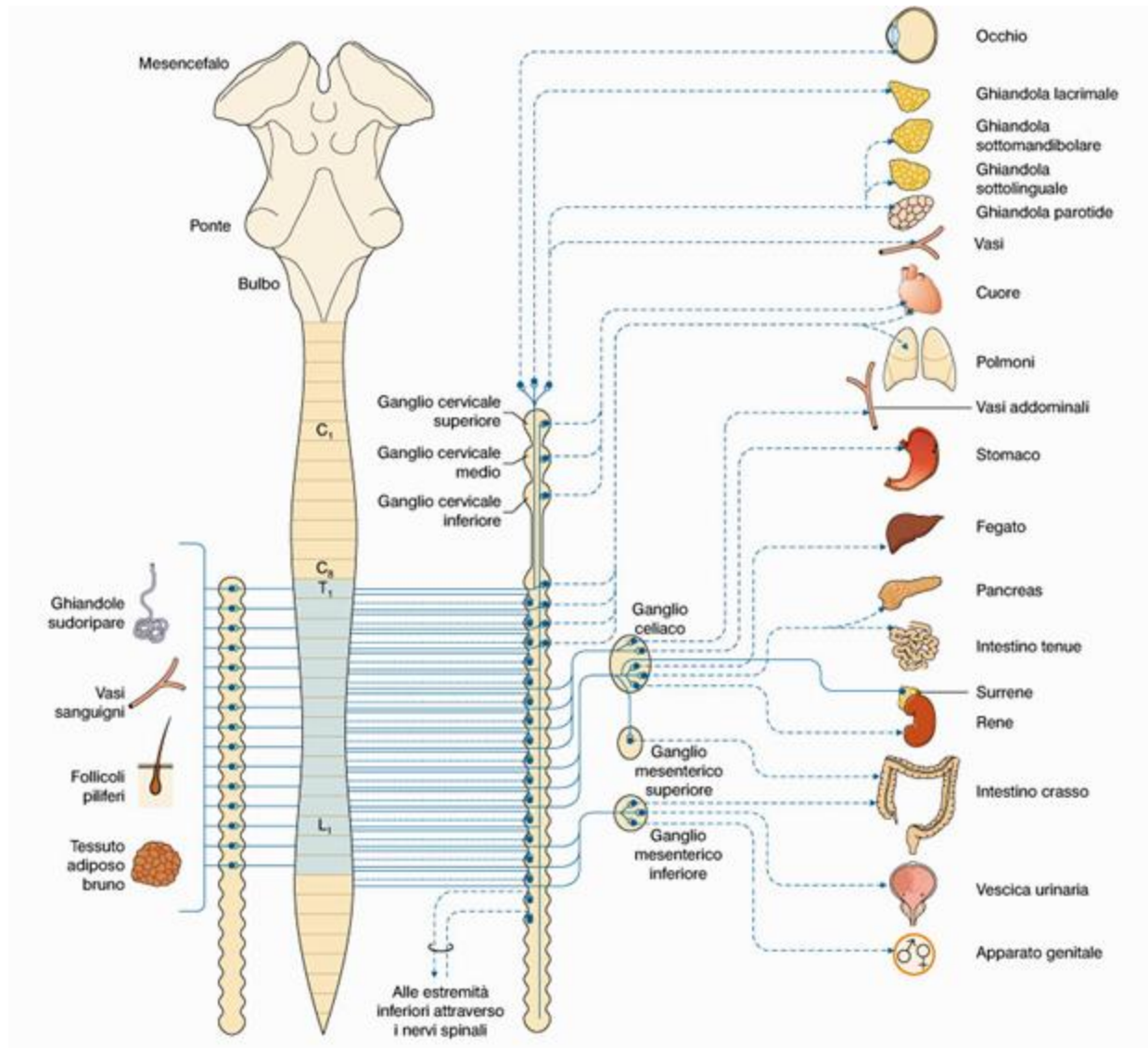
**Recettori metabotropici:  $\alpha$  e  $\beta$**

**Recettori muscarinici: M1-M5**

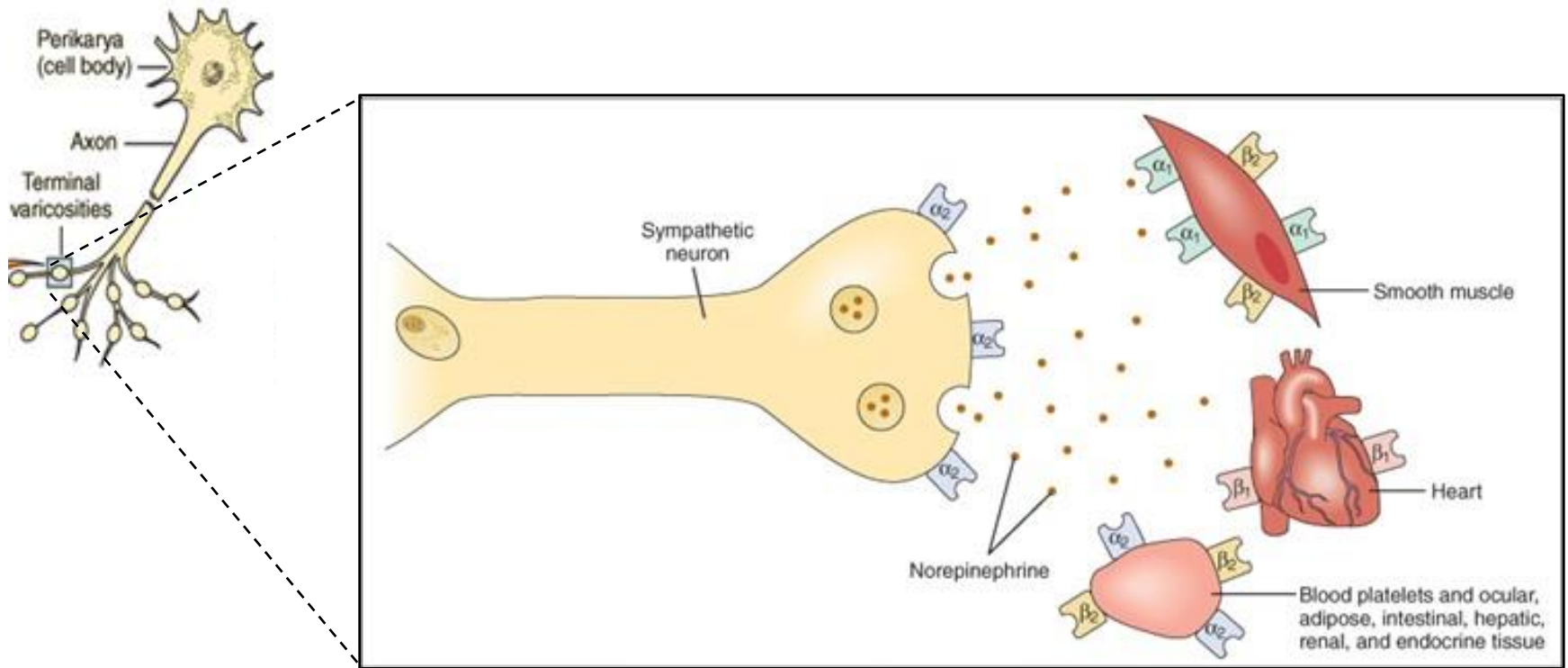
Fanno eccezione i **neuroni colinergici simpatici** che innervano le ghiandole sudoripare, i quali scernono ACh

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

# Neuroni noradrenergici periferici: sistema nervoso simpatico



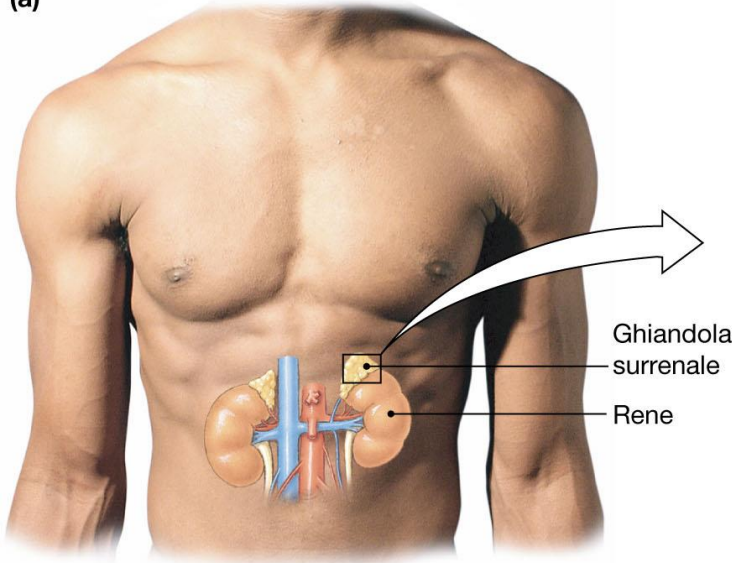
# Neuroni noradrenergici periferici: sistema nervoso simpatico



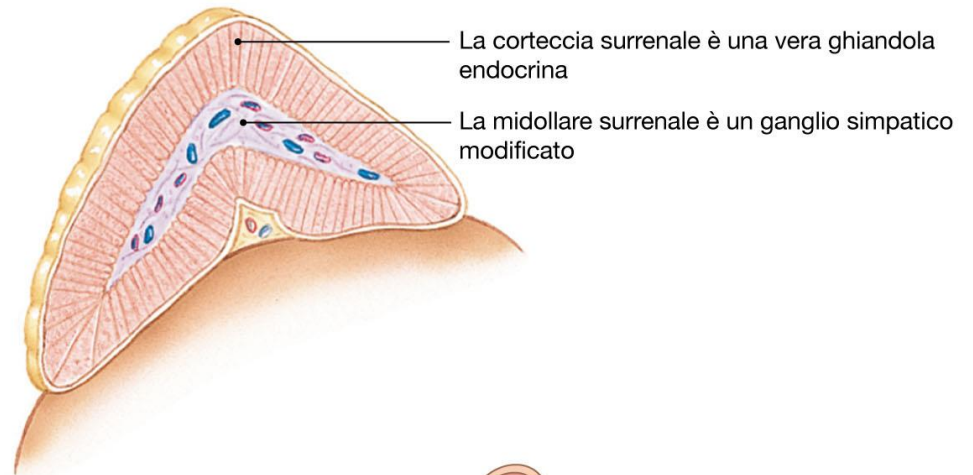


# L'adrenalina viene rilasciata dalla midollare del surrene, una ghiandola neuro-endocrina

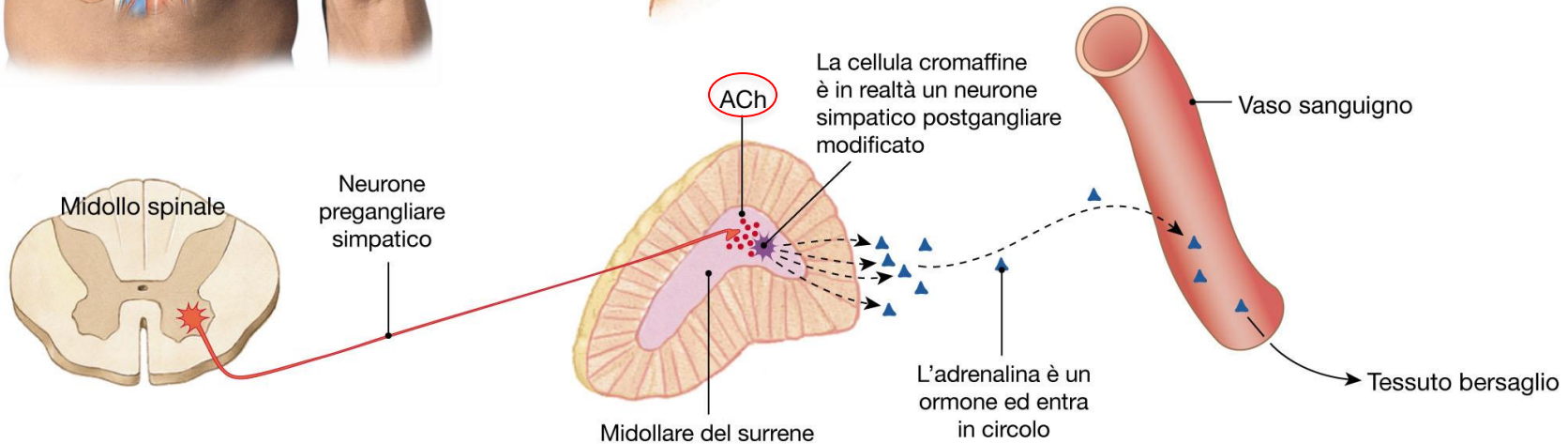
(a)



(b)



(c)



**Recettori  $\alpha$ : Affinità maggiore per la NA**  
**Recettori  $\beta$ 1: Affinità uguale per NA e A**  
**Recettori  $\beta$ 2: Affinità maggiore l' A**  
**Recettori  $\beta$ 3: Affinità maggiore per la NA (tessuto adiposo)**

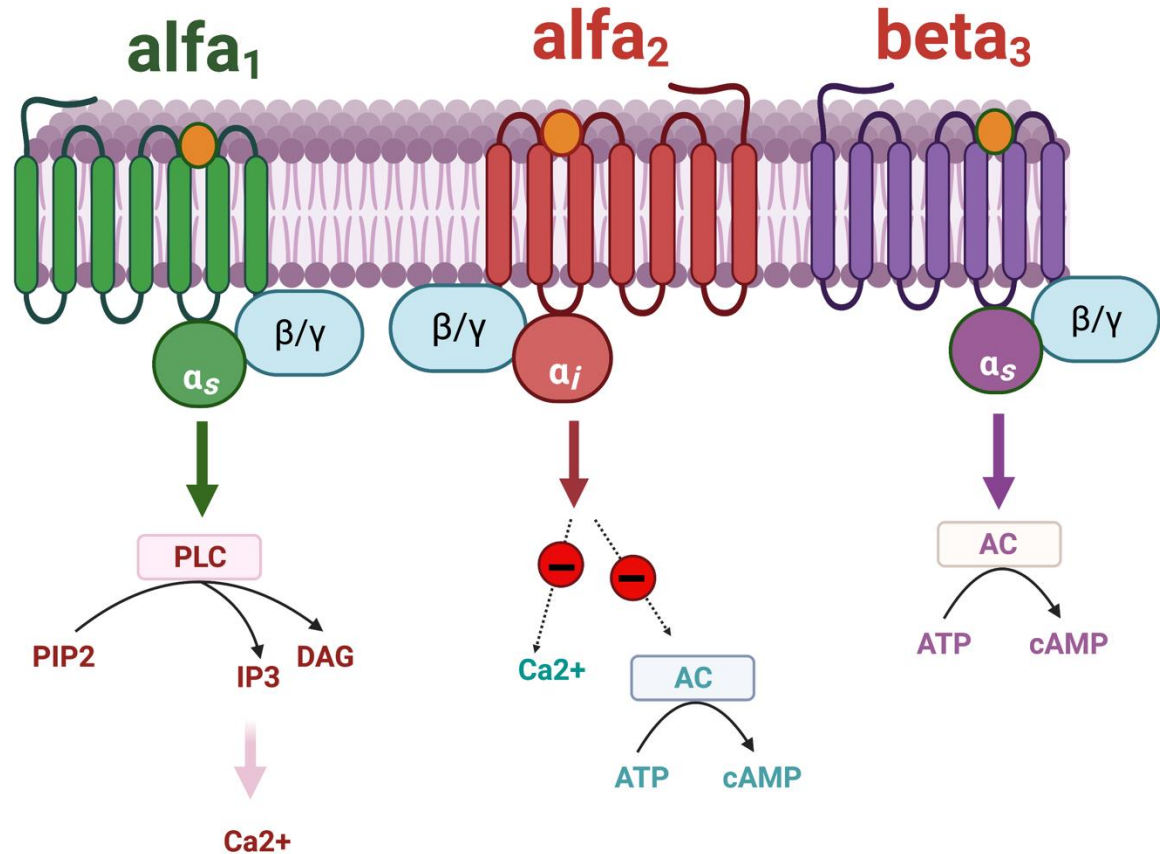
Recettori  $\alpha$ 1: eccitatori

Recettori  $\alpha$ 2: inibitori

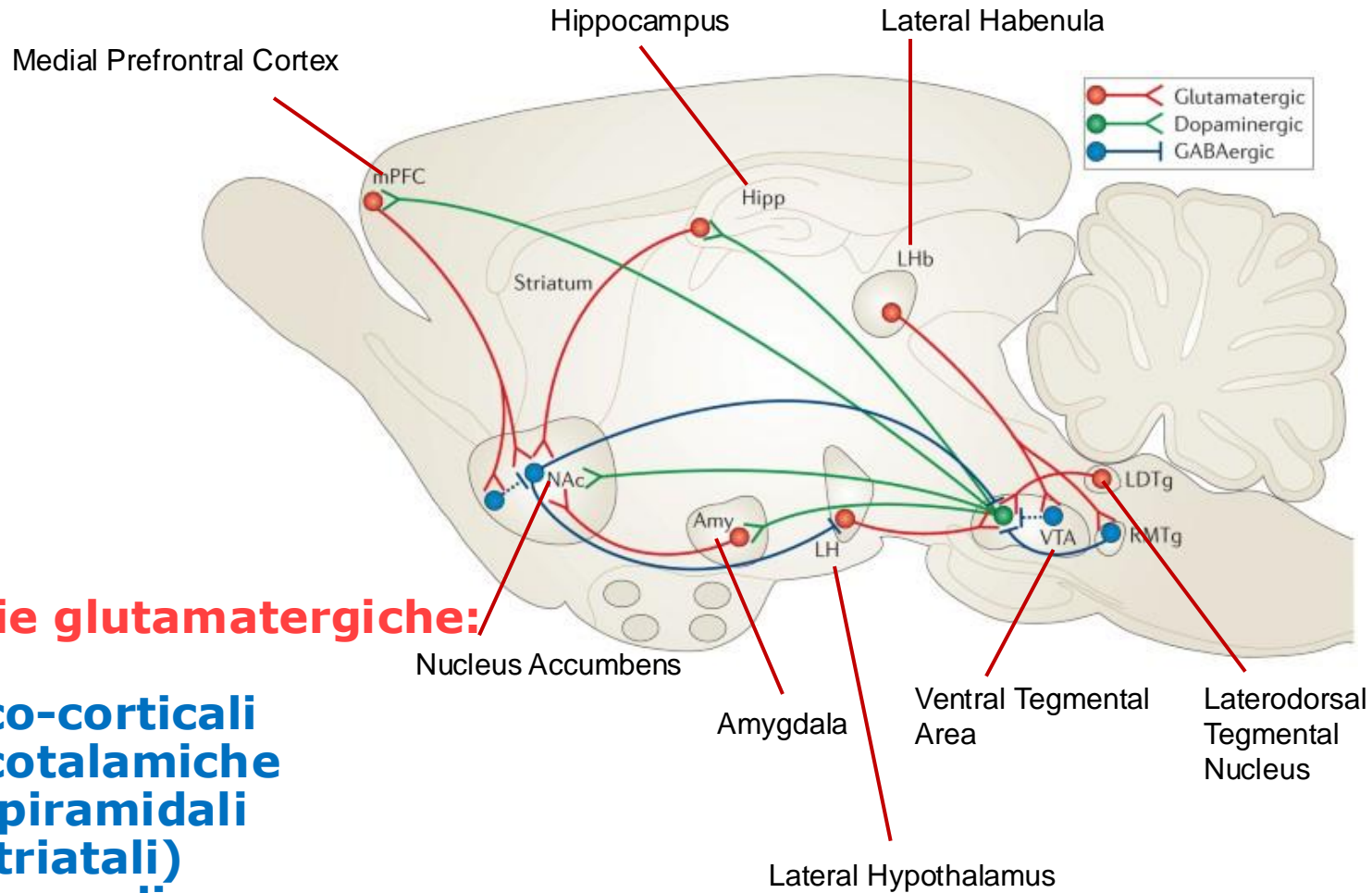
Recettori  $\beta$ 1: eccitatori

Recettori  $\beta$ 2:

Recettori  $\beta$ 3: eccitatori



# Circuiti



## Principali vie glutamatergiche:

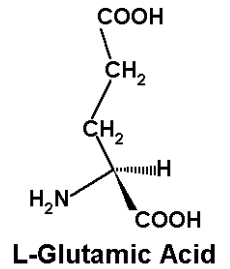
- **Vie cortico-corticali**
- **Vie corticotalamiche**
- **Vie extrapiramidali (corticostriatali)**
- **Vie ippocampali**

## Altre vie glutamatergiche:

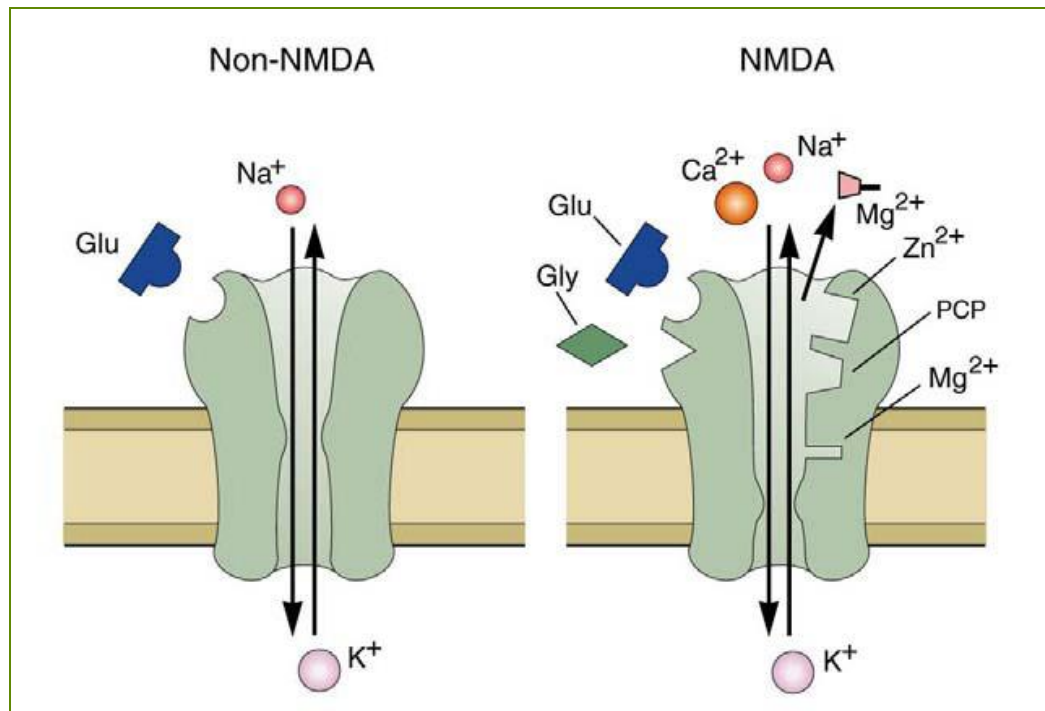
**Proiezioni tra la corteccia, la substantia nigra, il nucleo subtalamico e il globus pallidum**

# Il Glutammato ed i suoi

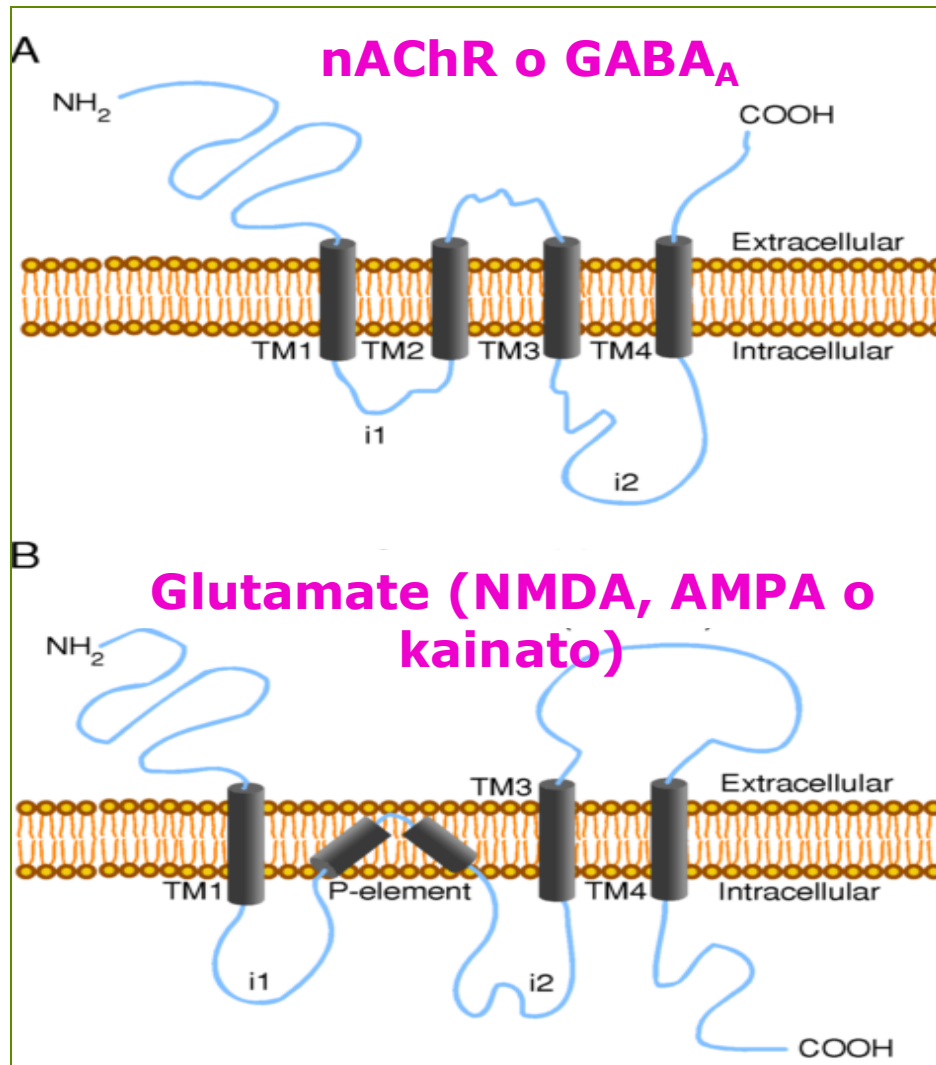
## Ionotropi



- **AMPA** (alfa-Amino-3-I-drossi-5-Metil-4-isoxazolone propionato): **controlla canali ionici  $\text{Na}^+/\text{K}^+$**
- **NMDA** (N-metil-D-aspartato): **controlla canali ionici  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{++}$**
- **Kainato**: **controlla canali ionici  $\text{Na}^+/\text{K}^+$**



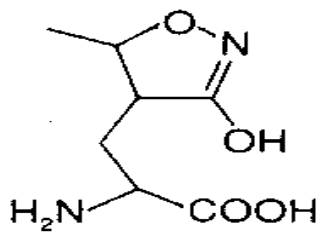
# I recettori ionotropi del glutammato hanno tre domini transmembrana ed un



5 subunità

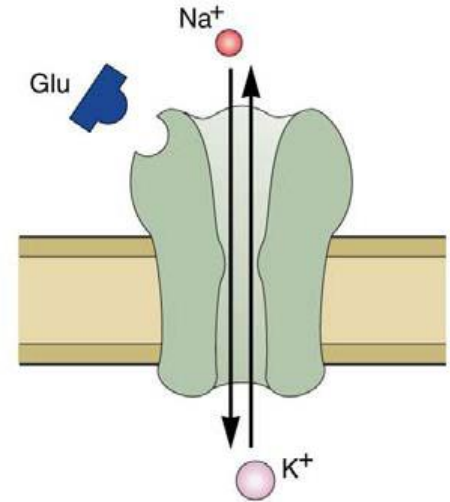
•4 subunità

•Catene polipeptidiche più lunghe di quelle dei nAChRs



AMPA

## Recettori AMPA



### Varietà di segnali eccitatori:

- ❖ Hanno cinetiche di attivazione/inattivazione e desensitizzazione molto rapide
- ❖ Sono permeabili al  $\text{Na}^+$  (entrata) e  $\text{K}^+$  (uscita)
- ❖ Sono localizzati nella densità **postsinaptica (PSD)**
- ❖ Sono responsabili della risposta eccitatoria rapida (depolarizzante) tipica delle sinapsi glutammatergiche
- **Agonista: AMPA**
- **Antagonista: CNQX (6-ciano-7-nitroquinaxalin-2,3-dione)**

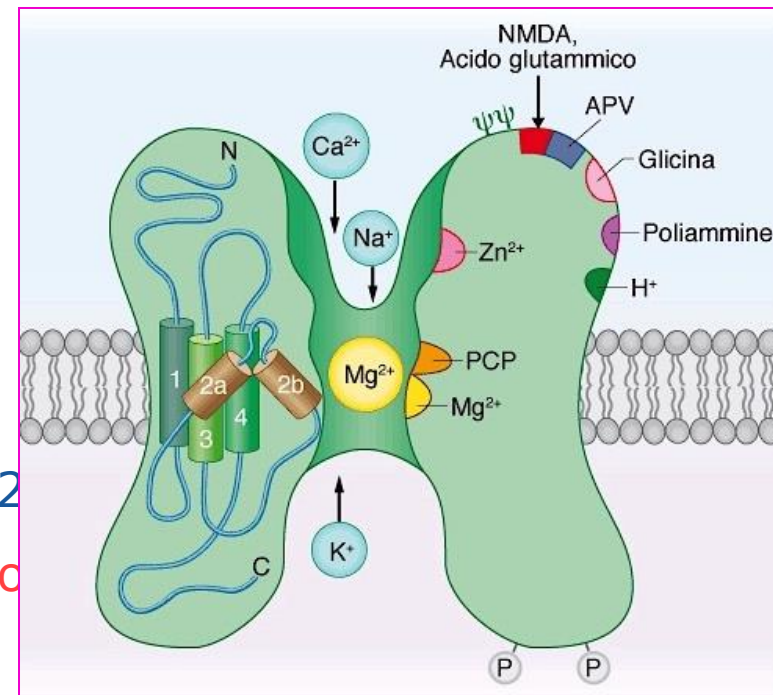
### Azioni:

- ❖ Processamento sensoriale
- ❖ Apprendimento (ruoli diversi nello sviluppo)
- ❖ Regolatore del dolore (media i segnali dolorifici)
- ❖ Induzione di crisi epilettiche

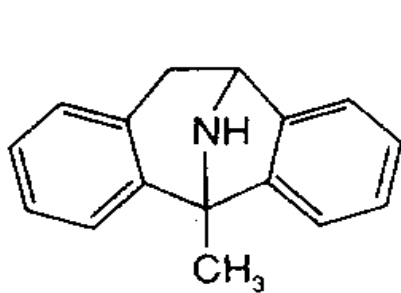
# Recettori NMDA

## NMDA (N- metil-D-aspartato)

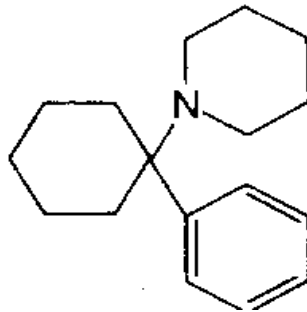
- Molto espressi in corteccia e ippocampo:
  - 7 varianti di NMDAR1; 4 varianti di NMDAR2
- L'attivazione richiede glicina come un co-agonista
- Ha molti siti di legame e ligandi:
  1. sito per il glutammato
  2. sito per la glicina
  3. sito per il  $Mg^{2+}$
  4. sito per lo  $Zn^{2+}$
  5. sito allosterico per le poliammine (può amplificarne la funzione)
  6. sito di blocco dell'apertura del canale (antagonisti non competitivi: PCP, MK 801, ketamina)<sup>@</sup>
- Mantenuto inattivo dallo ione  $Mg^{2+}$  all'interno del canale
- Bloccati dall'acido fosfoaminovalerico (APV) (antagonista competitivo)



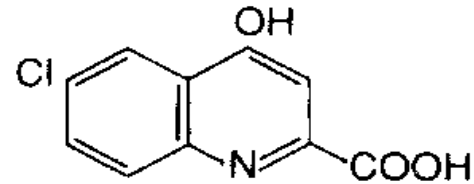
# Phencyclidina, MK-801 e ketamina sono bloccanti dell'apertura del canale dei



**MK-801 (Dizolcipina)**



**Fenciclidina  
(PCP)**



**Ketamina**

NOTA:

La **Fenciclidina** è una sostanza allucinogena ad azione oppiomimetica (usata come droga negli anni '60-'70)

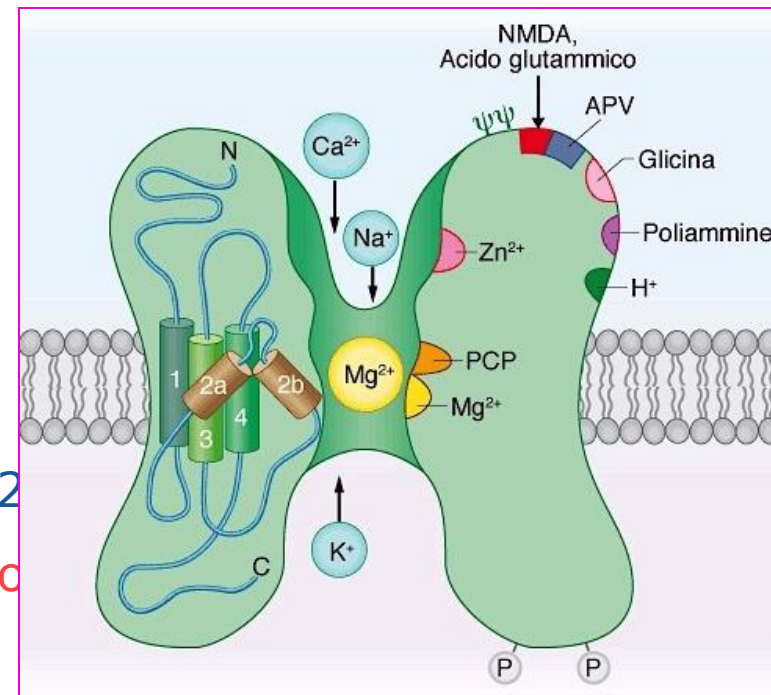
•La **Ketamina** può provocare fenomeni allucinogeni. Viene usata per indurre un'anestesia "dissociativa" (dissociazione funzionale tra il sistema limbico e talamo-corticale. Questo produce analgesia e amnesia profonda, mentre il paziente può avere gli occhi aperti e mantiene riflessi di protezione)



# Recettori NMDA

## NMDA (N- metil-D-aspartato)

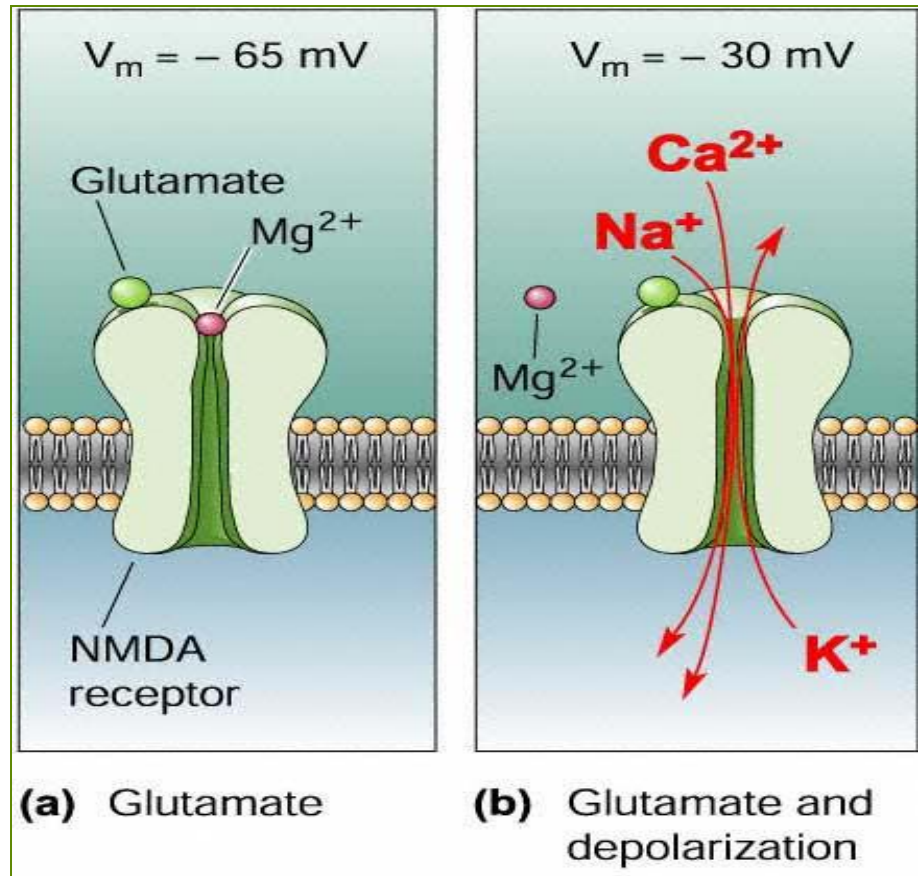
- Molto espressi in corteccia e ippocampo:
  - 7 varianti di NMDAR1; 4 varianti di NMDAR2
- L'attivazione richiede glicina come un co-agonista
- Ha molti siti di legame e ligandi:
  1. sito per il glutammato
  2. sito per la glicina
  3. sito per il  $Mg^{2+}$
  4. sito per lo  $Zn^{2+}$
  5. sito allosterico per le poliammine (può amplificarne la funzione)
  6. sito di blocco dell'apertura del canale (antagonisti non competitivi: PCP, MK 801, ketamina)<sup>@</sup>
- Mantenuto inattivo dallo ione  $Mg^{2+}$  all'interno del canale
- Bloccati dall'acido fosfoaminovalerico (APV) (antagonista competitivo)



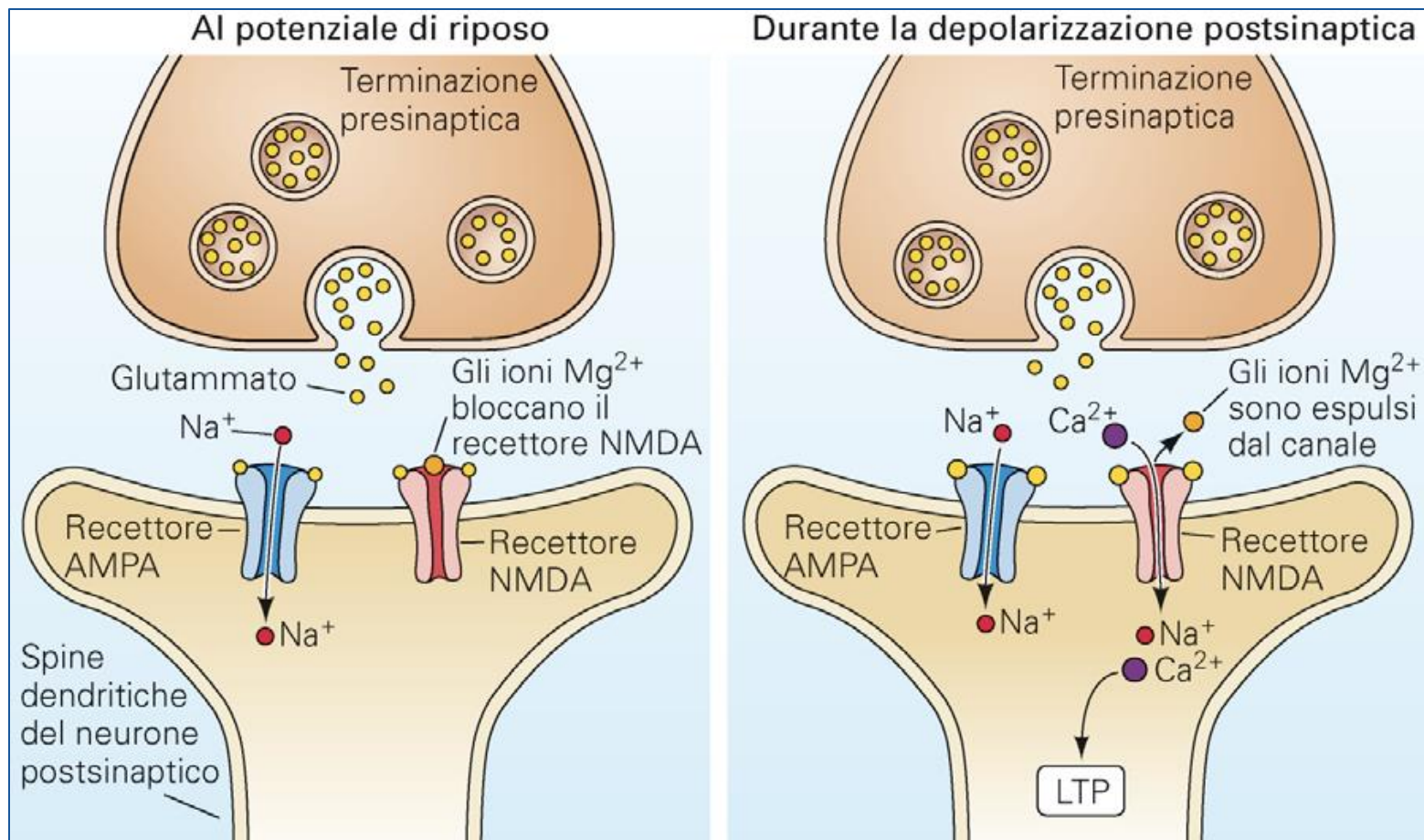
# I recettori NMDA sono bloccati da uno ione $Mg^{2+}$ con modalità voltaggio-

Mantenuto inattivo dallo ione  $Mg^{2+}$  all'interno del canale

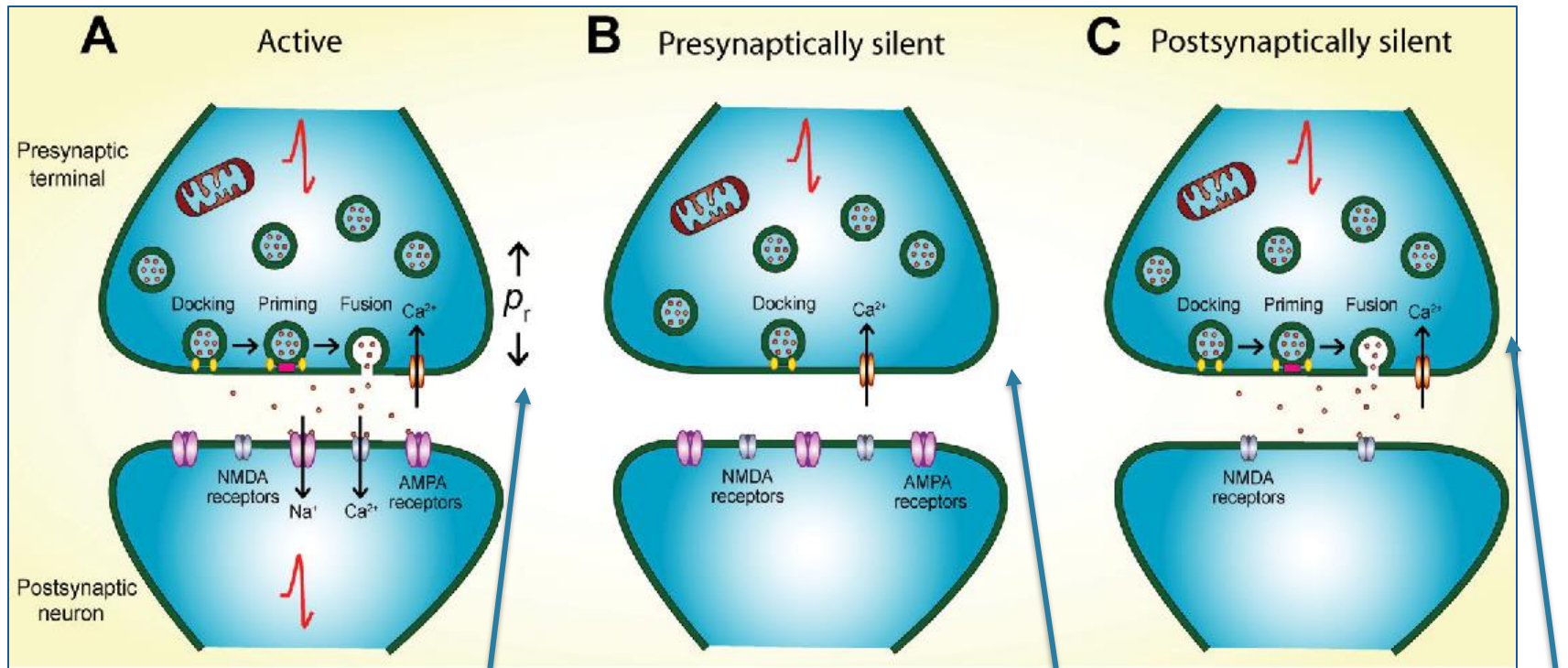
- E' richiesta una depolarizzazione per spostare lo ione e consentire l'attività del canale
- "Coincidence detector": si attiva solo in casi di attività ripetuta o simultanea in sinapsi adiacenti



# Attivazione recettori NMDA nella stessa



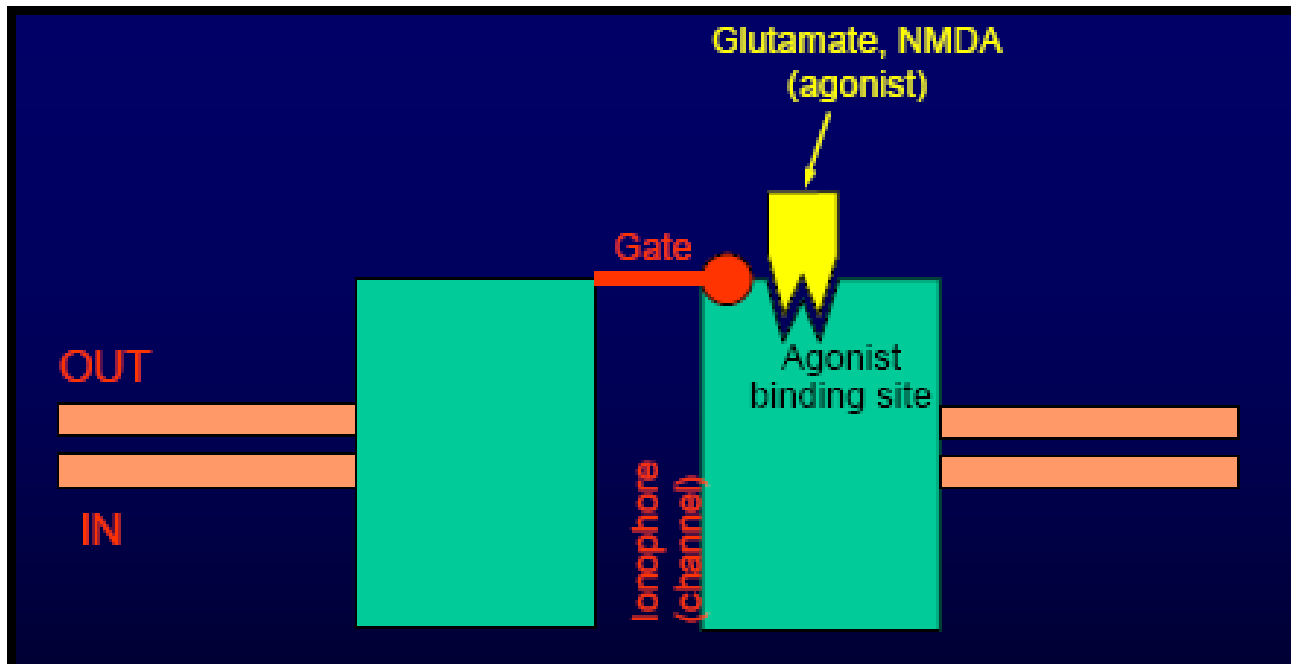
# Terminazioni presinaptiche dormienti e sinapsi silenziose post-sinapticamente



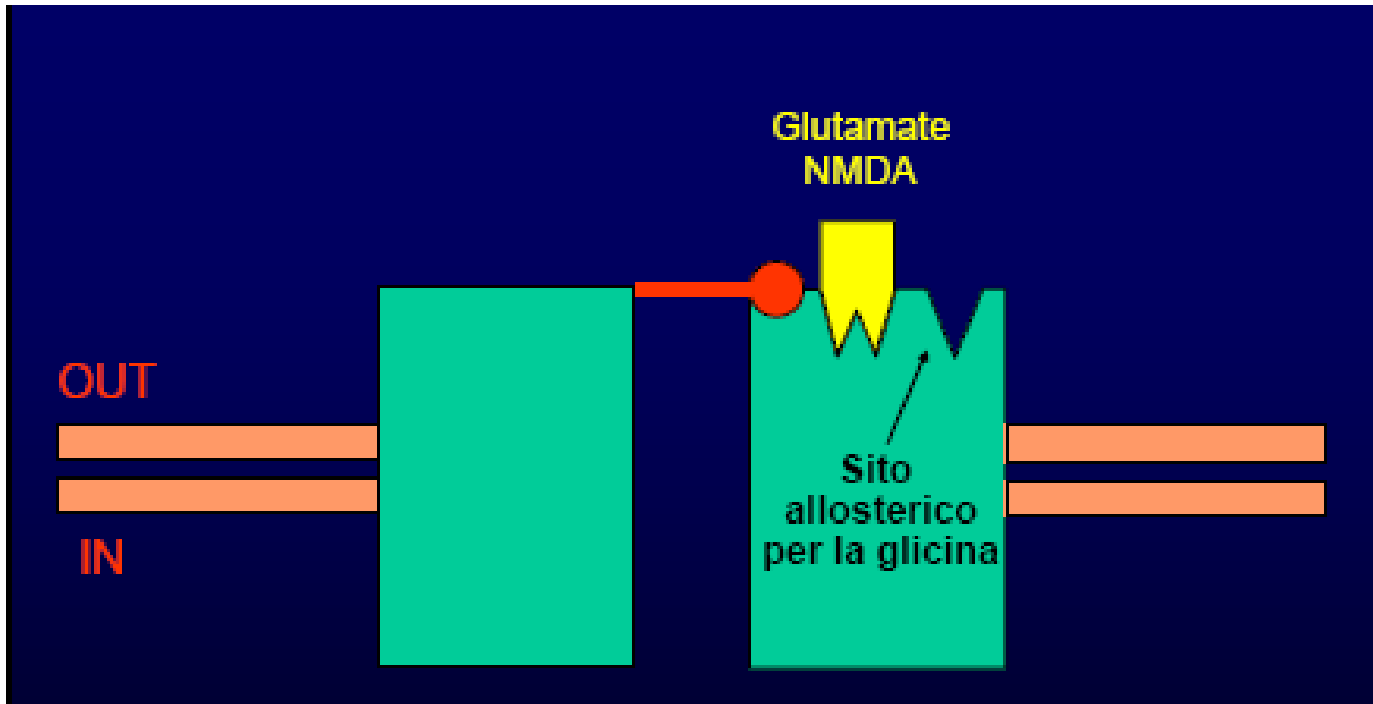
Probabilità di rilascio nella norma. Si ha **risposta postsinaptica**

Probabilità di rilascio al di sotto della norma, nonostante ingresso di  $Ca^{2+}$ . Poche vescicole nel pool di rilascio. **Non si ha risposta postsinaptica**

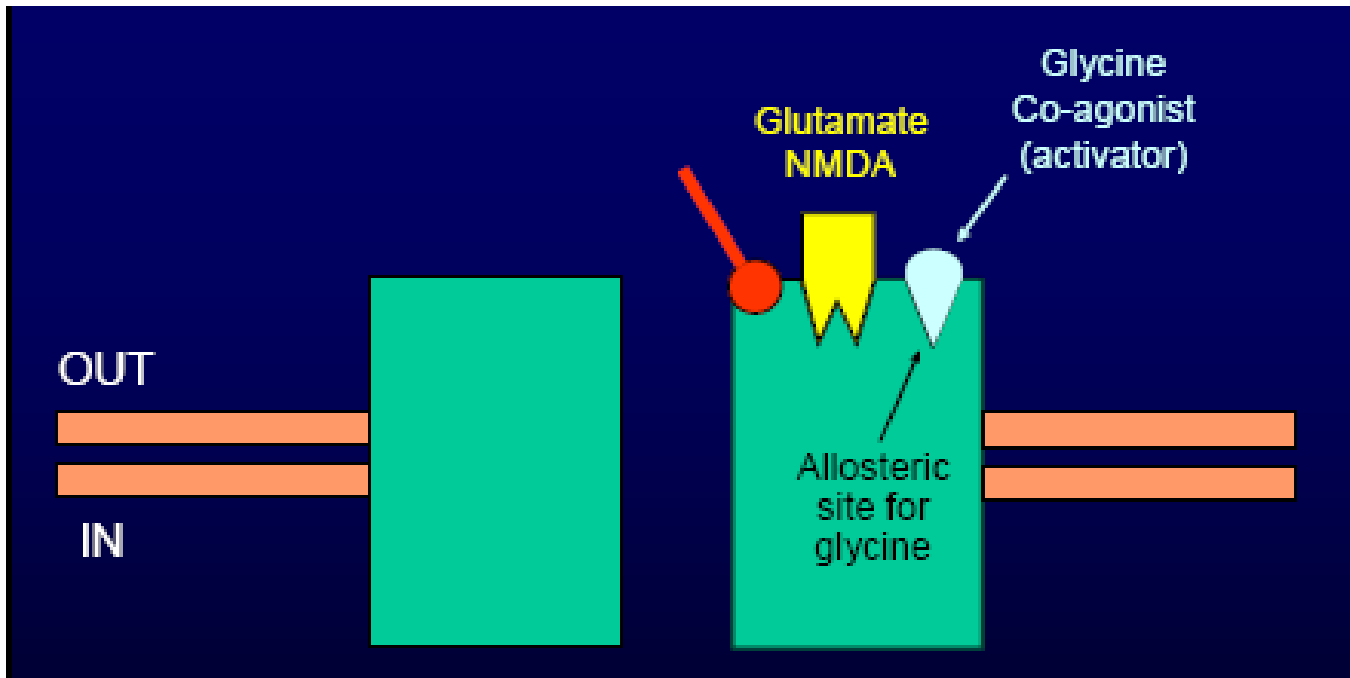
Probabilità di rilascio al nella norma, ma presenti solo recettori NMDA postsinaptici. **Non si ha risposta postsinaptica**



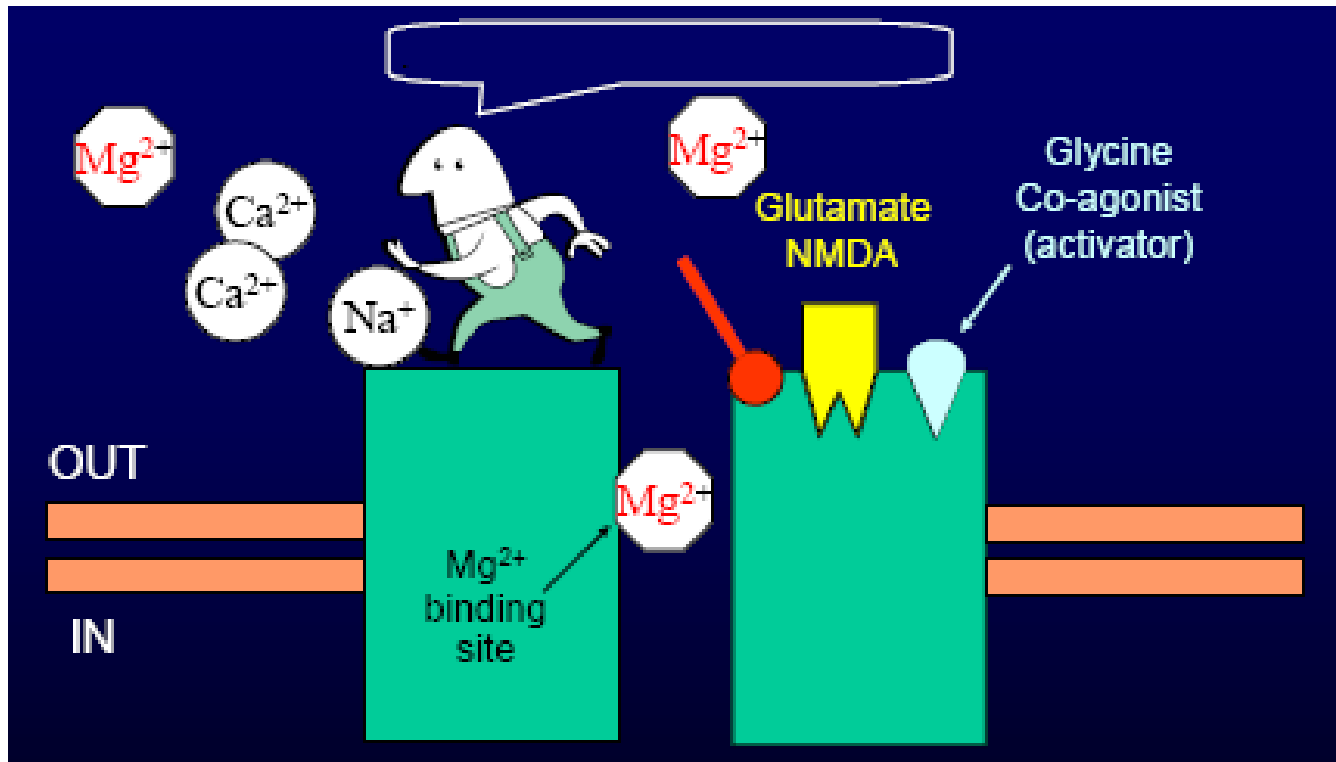
**Il complesso NMDA-recettore ha un sito di legame per l'agonista, ma l'occupazione del sito di legame del NMDA o del glutammato non è sufficiente ad "aprire il gate"**



**Perché il glutammato possa attivare questo recettore, occorre che un secondo sito di legame allosterico sia occupato dalla glicina (co-agonista)**

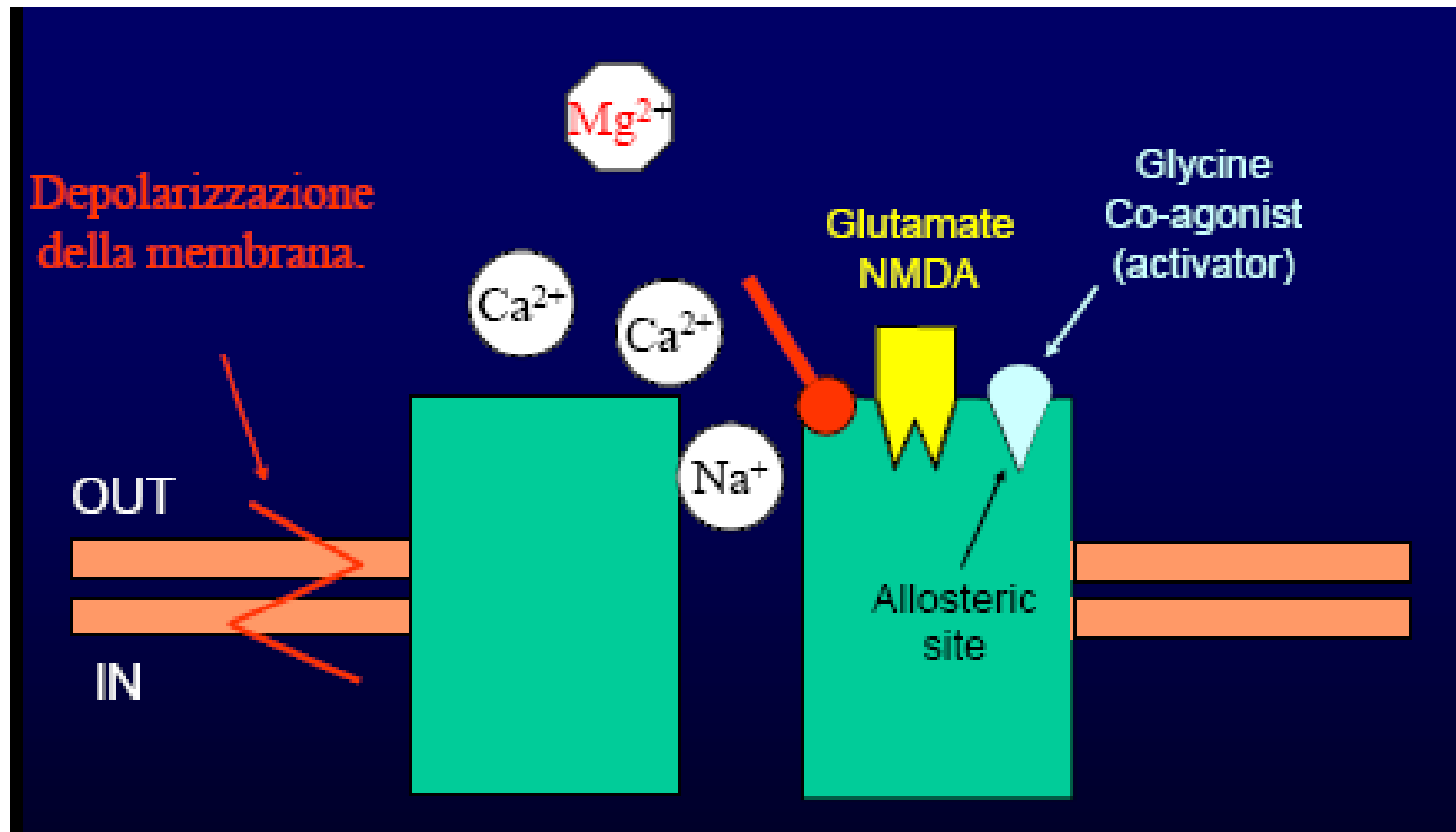


**La glicina potenzia l'affinità del glutammato per il proprio recettore ed è privo di attività intrinseca (agonista allosterico)**



La sola apertura del "gate" non è sufficiente per lasciar passare gli ioni attraverso il complesso NMDA-recettore. Questo perché l'influsso di calcio avviene solo se la membrana post-sinaptica è sufficientemente depolarizzata, così da rimuovere il blocco che lo ione Mg<sup>2+</sup> esercita a livello del canale ionico recettoriale.





La membrana deve essere sufficientemente depolarizzata (per es. attraverso l'attivazione dei recettori AMPA) per rimuovere il blocco

# L' influsso di calcio mediato dall'attivazione del recettore NMDA ha importanti effetti

## Sviluppo, plasticità, apprendimento:

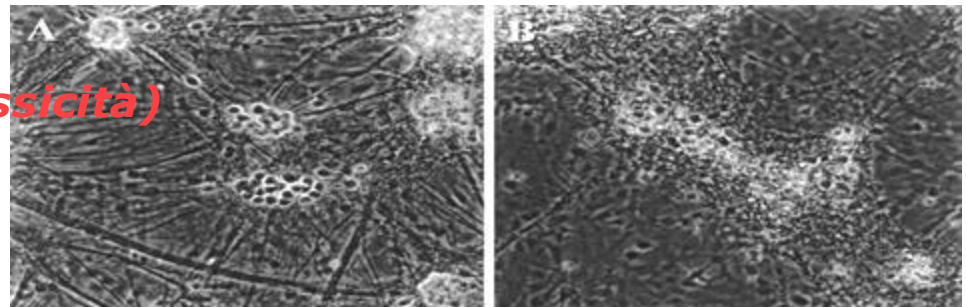
### • Effetti di tipo trofico

- Aumenta il numero delle sinapsi
- Aumenta l'arborizzazione dendridica
- Aumenta il numero di spine
- Aumenta l'arborizzazione neuritica

### • Effetti di tipo regolatorio della trasmissione sinaptica (*potenziamento e depressione sinaptica di lunga durata*)

- Long-term Depression (LTD)
- Long-term Potentiation (LTP)

### • Effetti di tipo tossico (*eccitotossicità*)

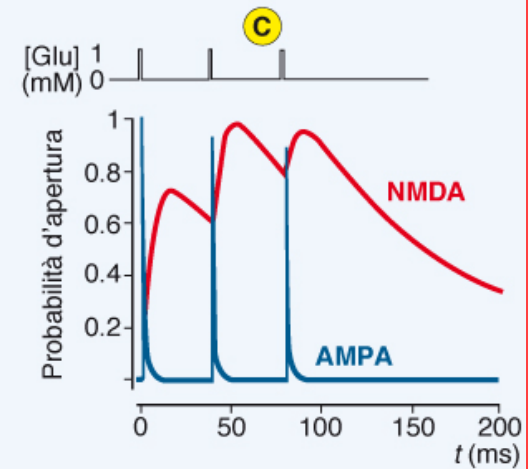
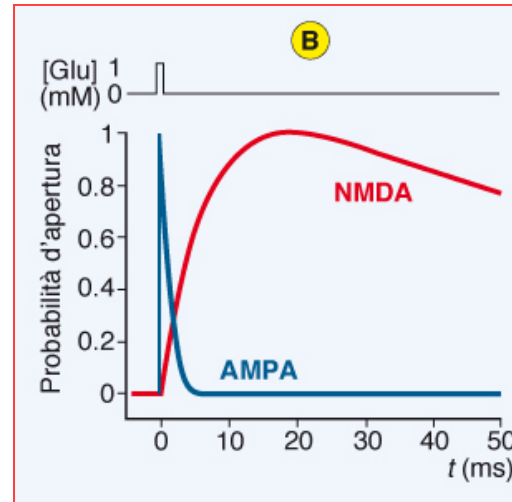
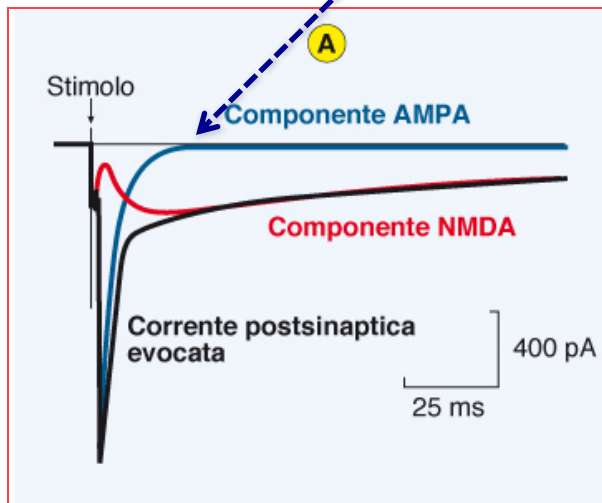


Esposizione all'NMDA (300 mM) per 24 h

# Le correnti post-sinaptiche glutamatergiche hanno una componente veloce ed una lenta

AMPA: si attivano rapidamente e si estinguono entro 20 ms

Le correnti AMPA si possono attivare ripetutamente in risposta ad un'attività sinaptica ad alta frequenza = efficace sommazione temporale degli EPSP



+ APV (acido 2-amino-5-fosfonovalerico)

+ CNQX (6-ciano-7-nitroquinaxalin-2,3-dione)

Sinapsi ippocampale di ratto

Blocco di Voltaggio postsinaptico a -60 mV e in assenza di  $Mg^{2+}$  extracellulare per rimuovere il blocco voltaggio-dipendente della componente NMDA

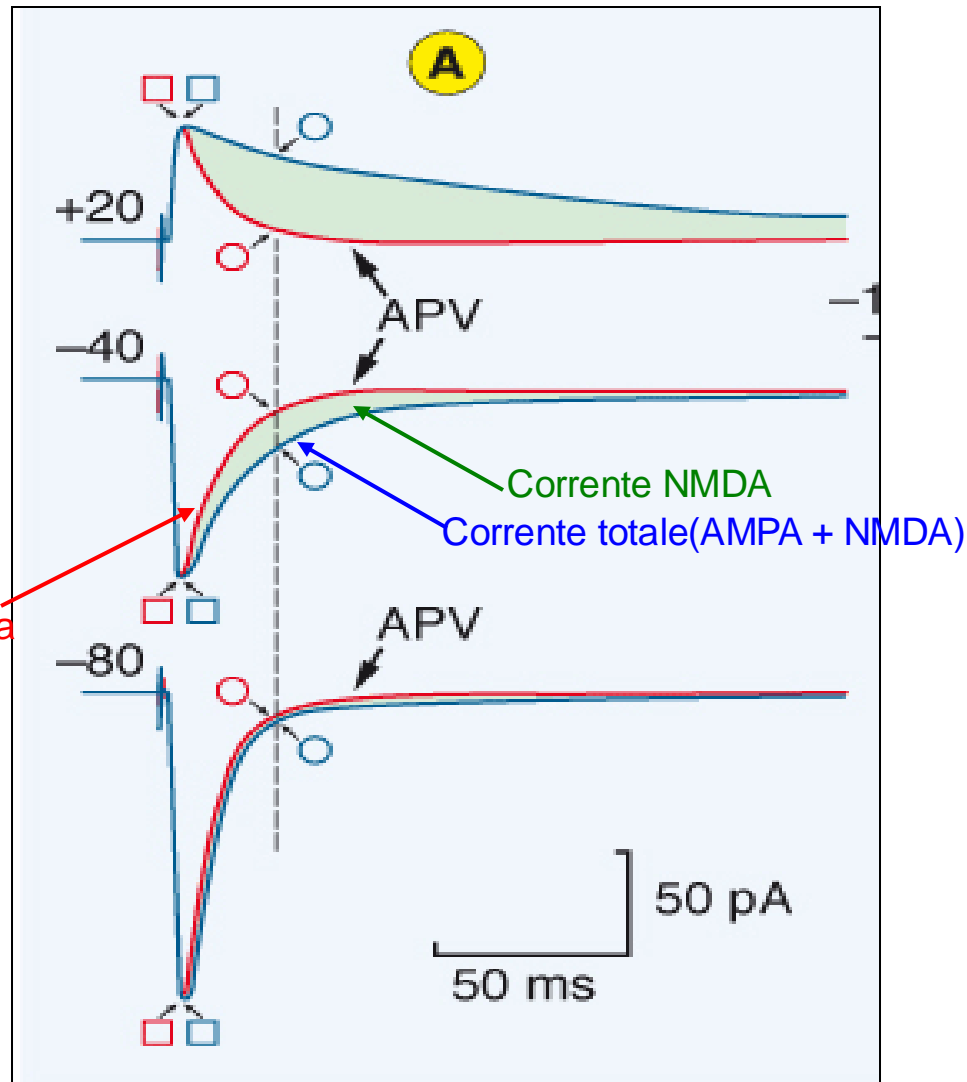
# Le correnti post-sinaptiche glutamatergiche hanno una componente veloce ed una lenta

## Sinapsi ippocampale di ratto

## Correnti post-sinaptiche registrate in tre condizioni di blocco di Voltaggio postsinaptico

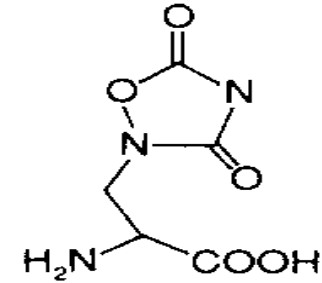
- corrente precoce prima di APV
- corrente precoce dopo APV
- corrente tardiva prima di APV
- corrente tardiva dopo APV

Corrente "veloce" mediata dai recettori AMPA



## Recettori Kainato

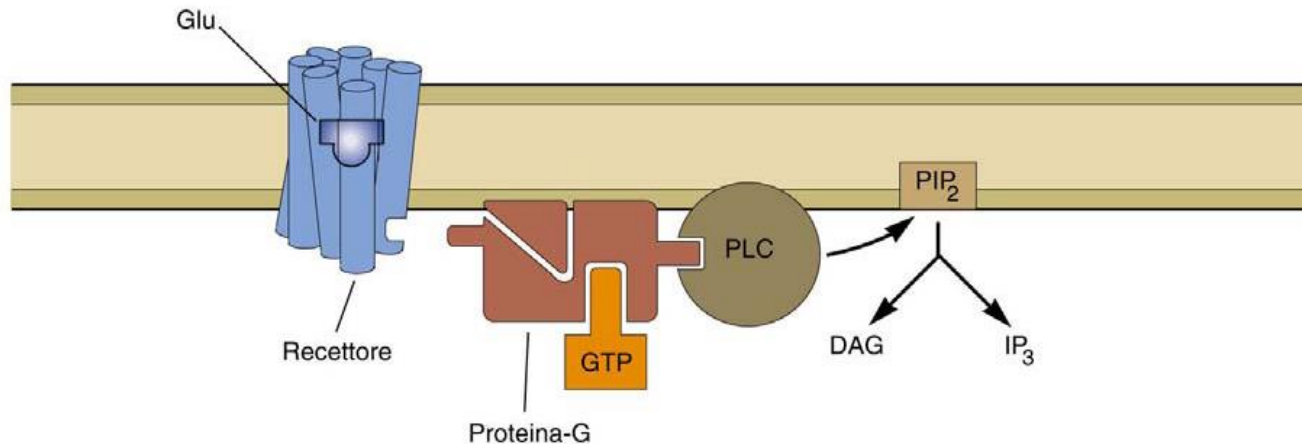
Kainate



- Sono diffusi in tutto il SNC (*ma meno abbondanti dei recettori AMPA*)
- Sono poco permeabili al  $\text{Ca}^{2+}$
- Responsabili della trasmissione sinaptica rapida
- Possibili funzioni controllo presinaptico sul rilascio del neurotrasmettitore GABA (eterorecettori) o GLU (autorecettori)
- Corrente che si confonde con quella degli AMPA, possibile individuarli grazie al **antagonista selettivo** AMPA GYKI 5365
- Corrente post-sinaptica minore di quella evocata dagli AMPA e richiede attivazione ripetitiva del terminale pre-sinaptico
- Cinetica di decadimento più lenta degli AMPA

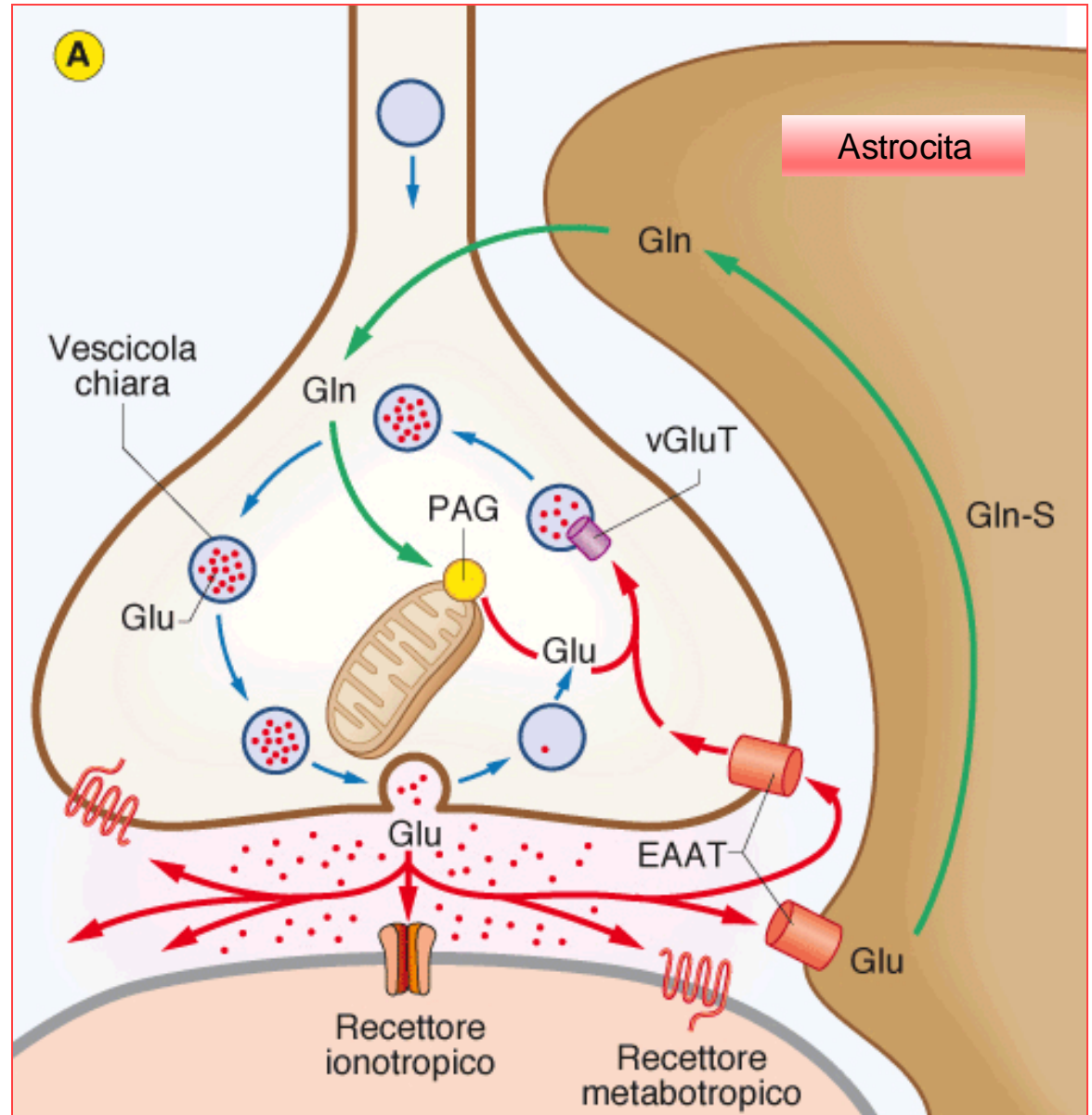
# Recettori metabotropici

- **Gruppo I:** mGluR1, mGluR5: Gq, attivazione della fosfolipasi C (PLC)
  - **Gruppo II:** mGluR2, mGluR3: Gi, inibizione dell'adeniato ciclasti (AC)
  - **Gruppo III:** mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8: Gi, inibizione dell'AC
- Recettore dipendente da secondo messaggero (metabotropico)



- Pochi agonisti ed antagonisti selettivi
- Coinvolti nell'ansia, crisi epilettiche, neuroprotezione, sostanze di abuso (*ad es. topi mGluR5 KO non hanno auto-somministrazione di cocaina*), apprendimento

# La sinapsi glutamaterica



PAG: phosphate Activated Glutaminase  
Gln-S: Glutamine synthase  
EAAT: Excitatory Amino Acid Transporter

# Visione d'insieme dei componenti

