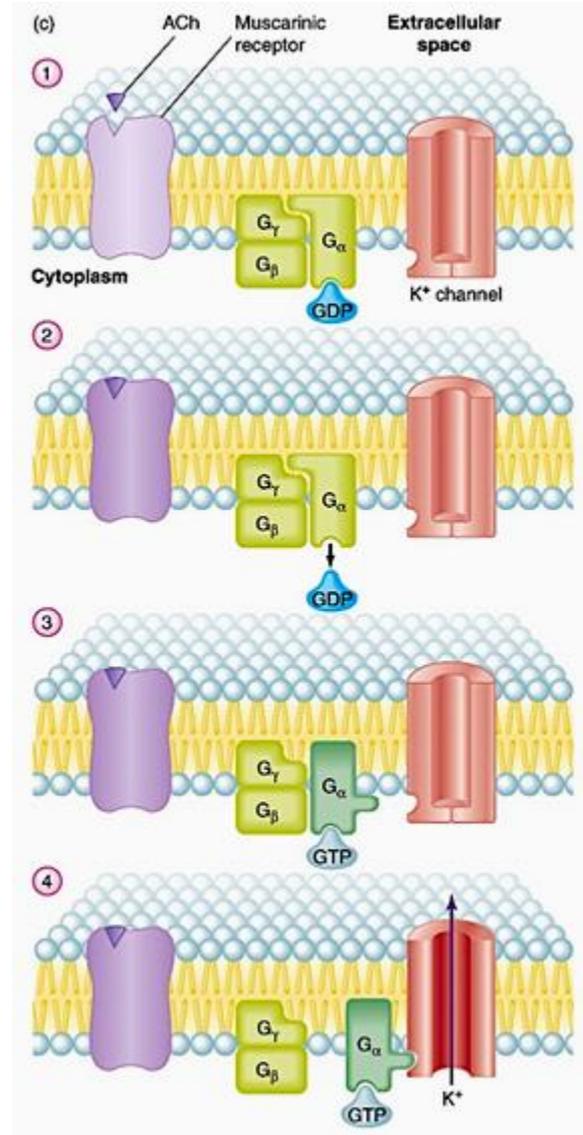


G_{α^*} =GTP γ S, analogo non idrolizzabile del GTP

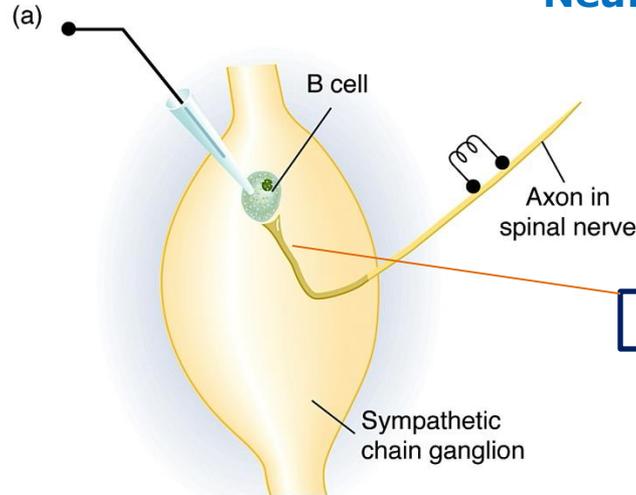
Studio delle proprietà di un recettore muscarinico:

Il recettore M2 atriale



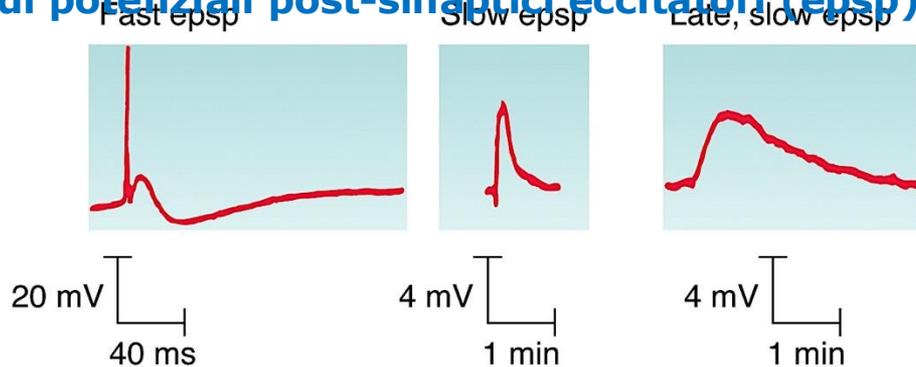
Un esempio di neuromodulazione in una sinapsi colinergica su neuroni simpatici

Neuroni simpatici di rana

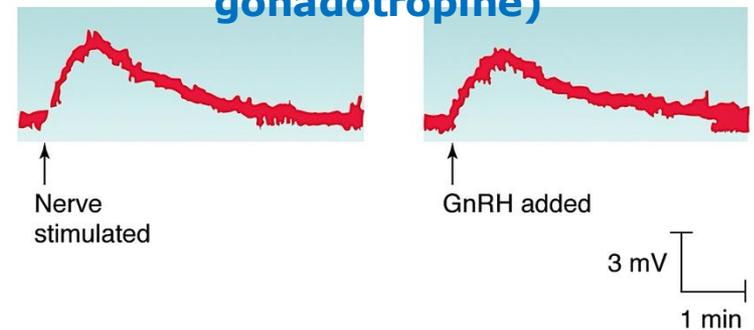


Terminazione pre-gangliare colinergica

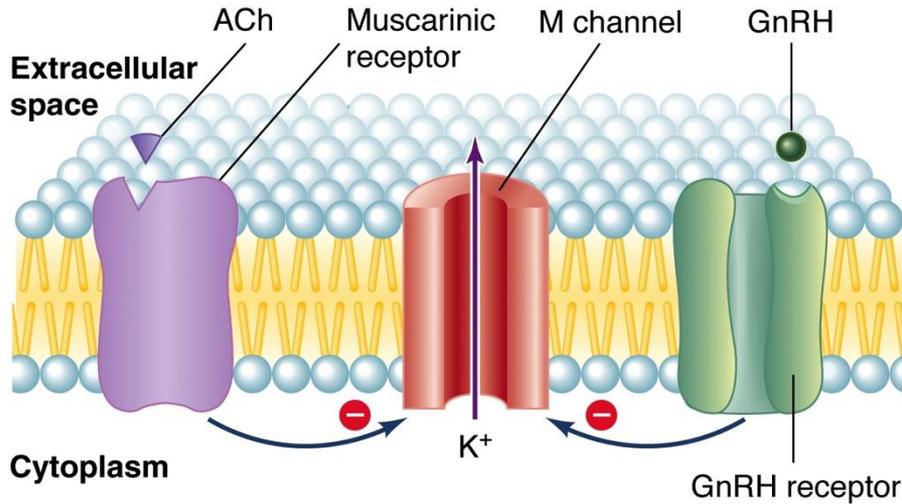
Dopo stimolazione pre-sinaptica si registrano tre tipi di potenziali post-sinaptici eccitatori (epsp)



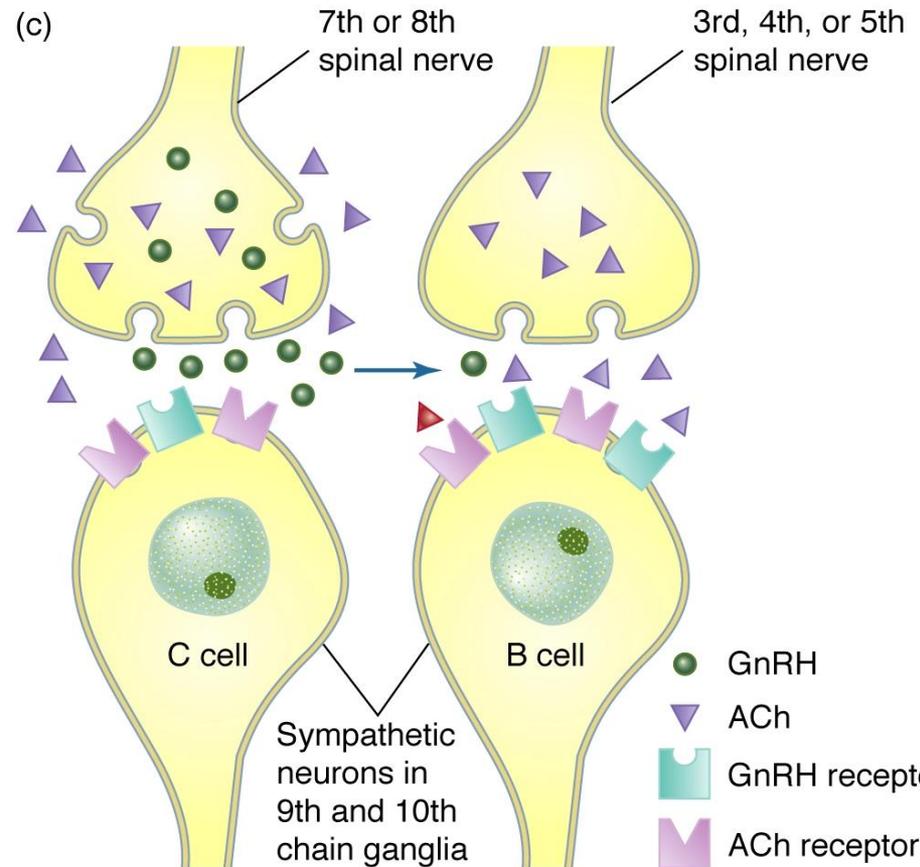
Stimolazione diretta con GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine)



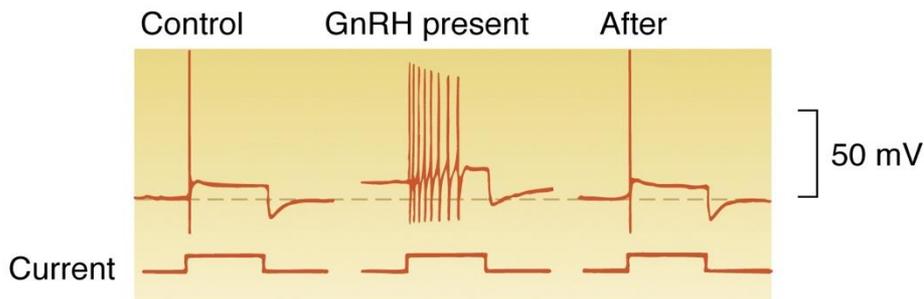
Meccanismo di neuromodulazione



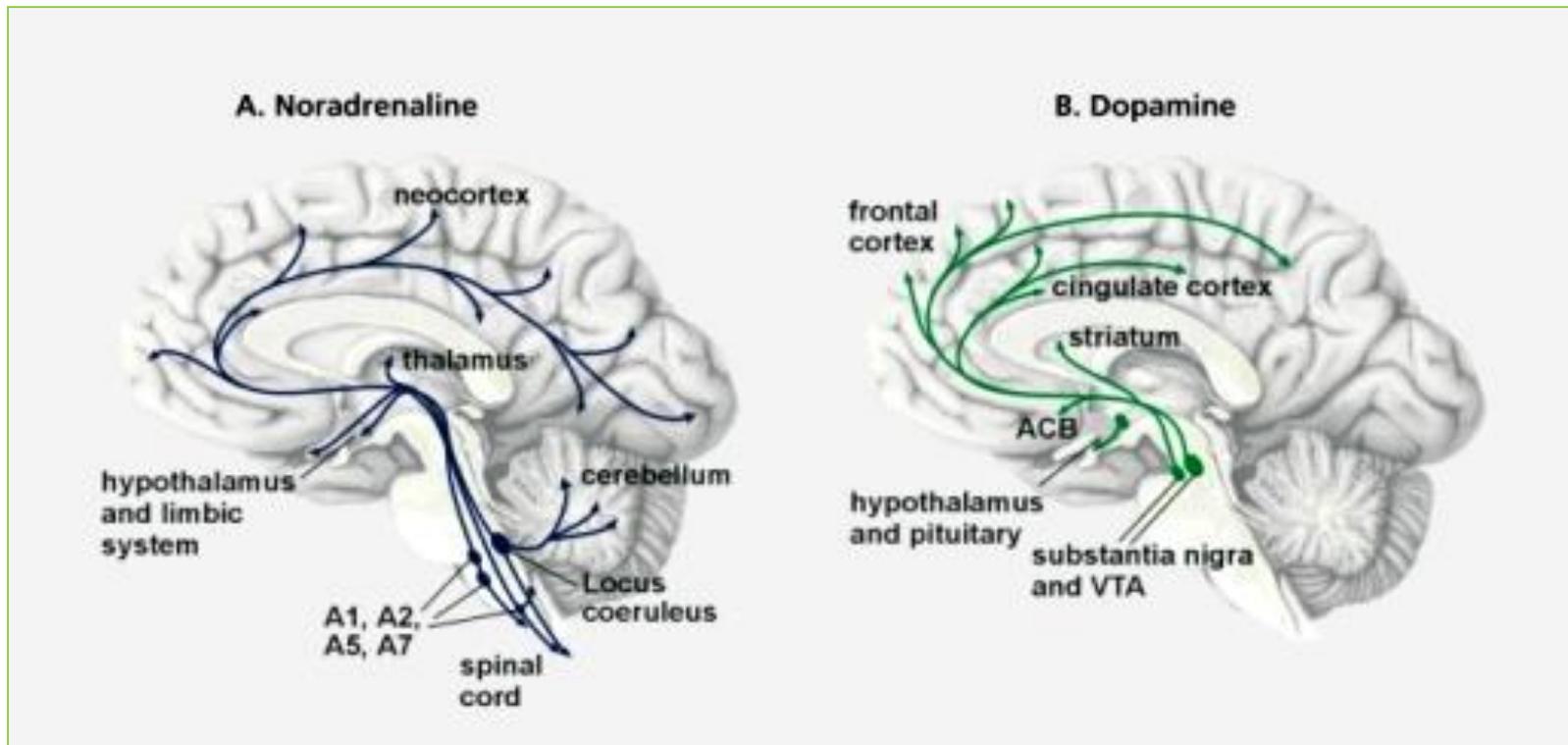
Neuromodulazione tra cellule contigue



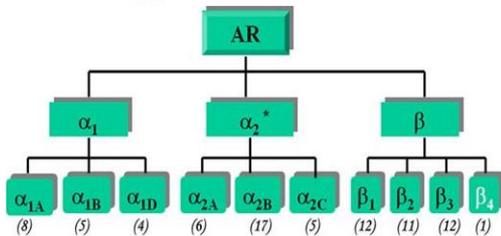
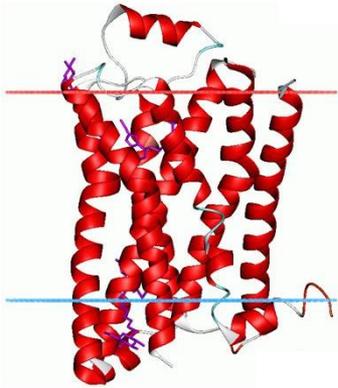
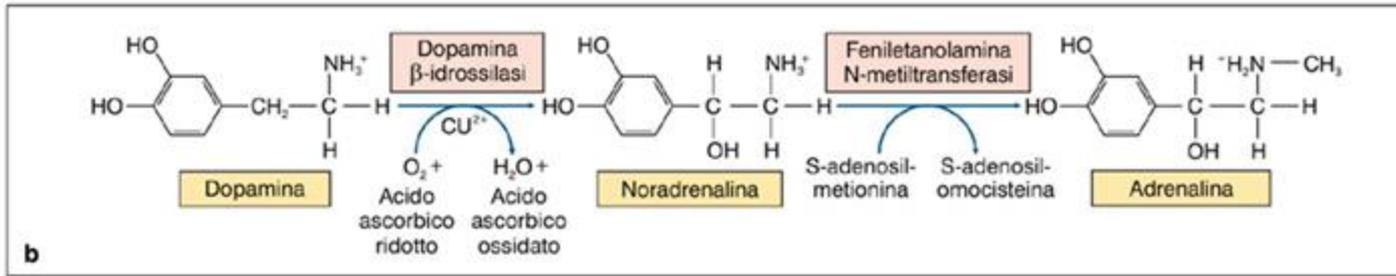
Effetto di un EPSP lento su un EPSP rapido sullo stesso neurone



Circuiti noradrenergici e dopaminergici cerebrali

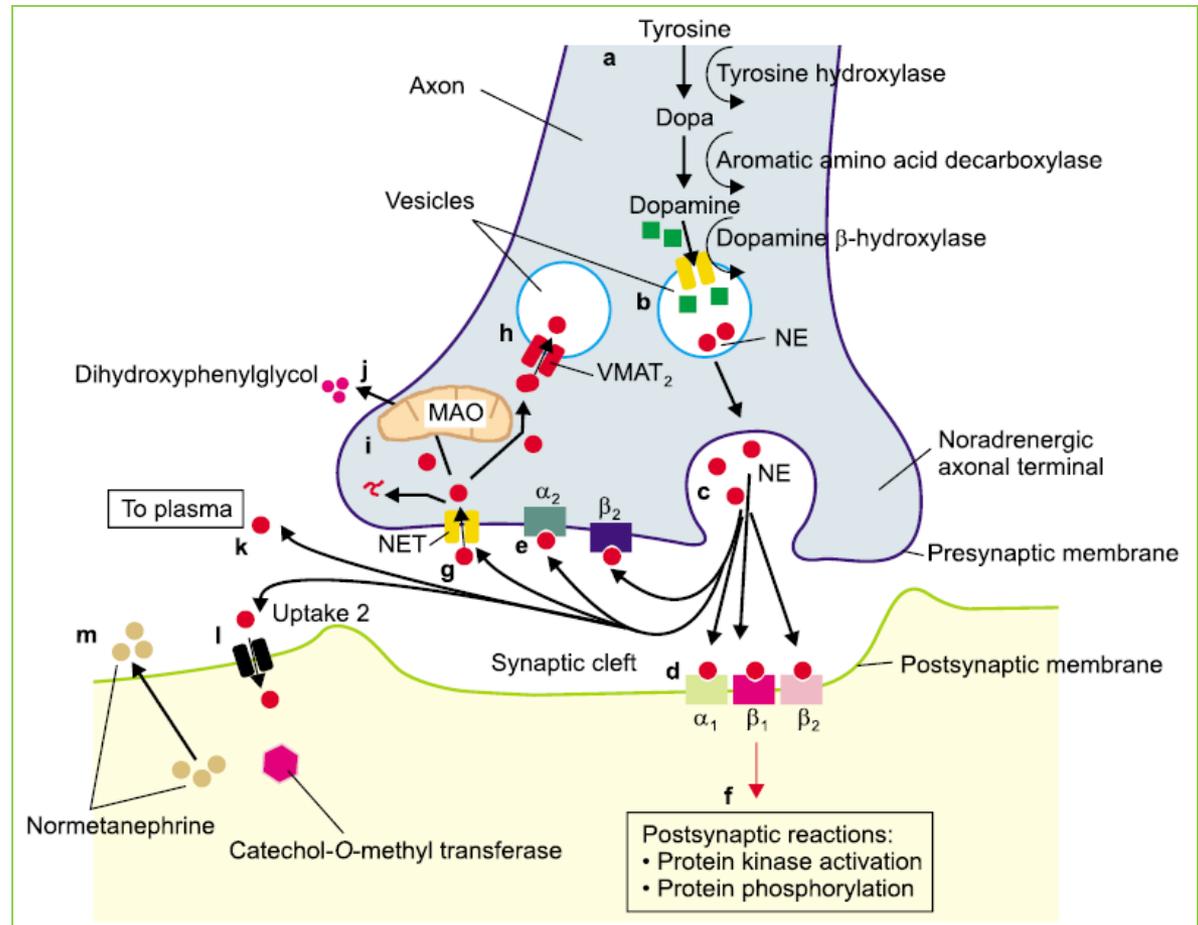


Sintesi delle catecolammine

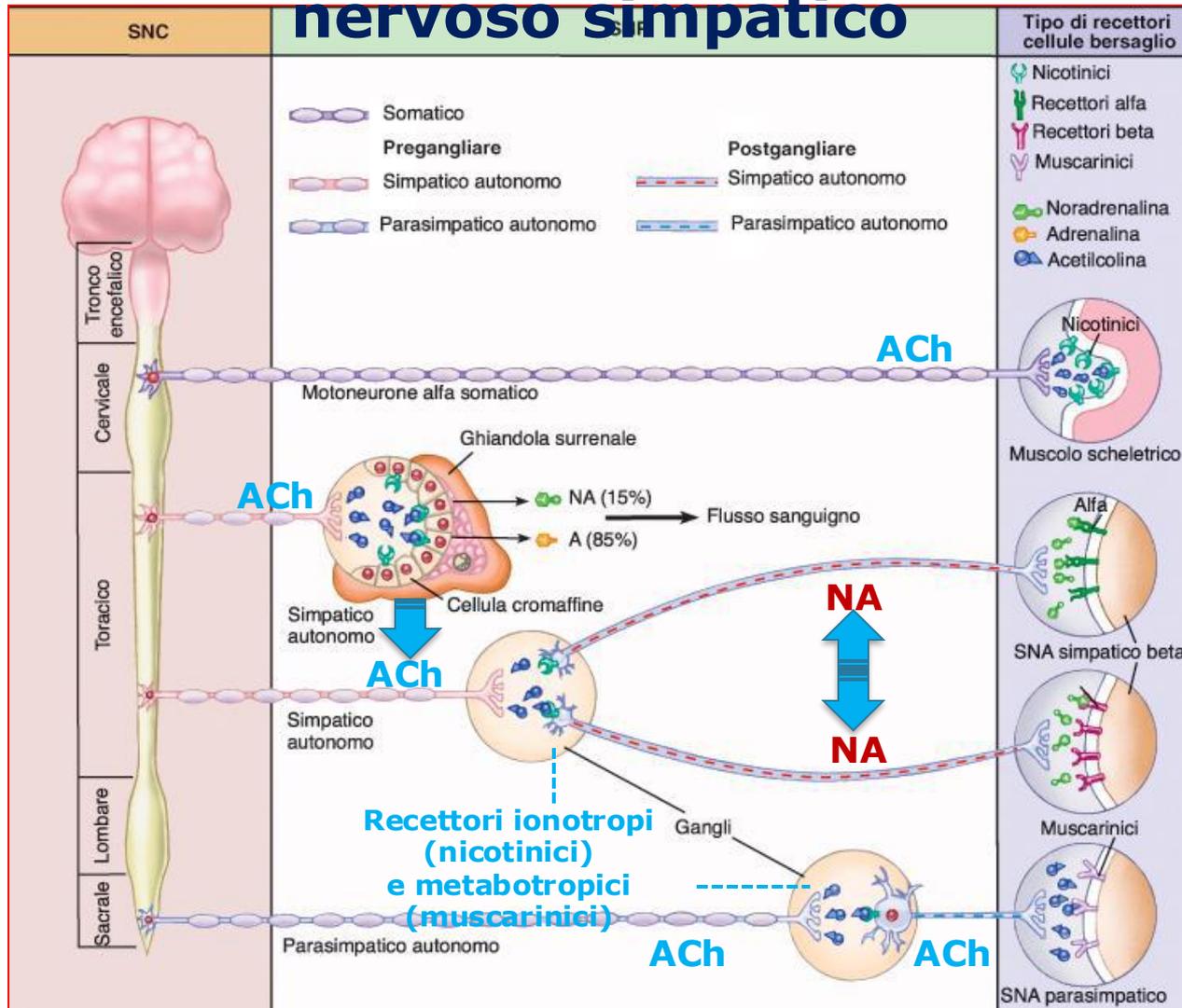


RECETTORI ADRENERGICI

- ❖ Sono recettori accoppiati a proteina G
- ❖ Esistono due principali sottotipi di recettori 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



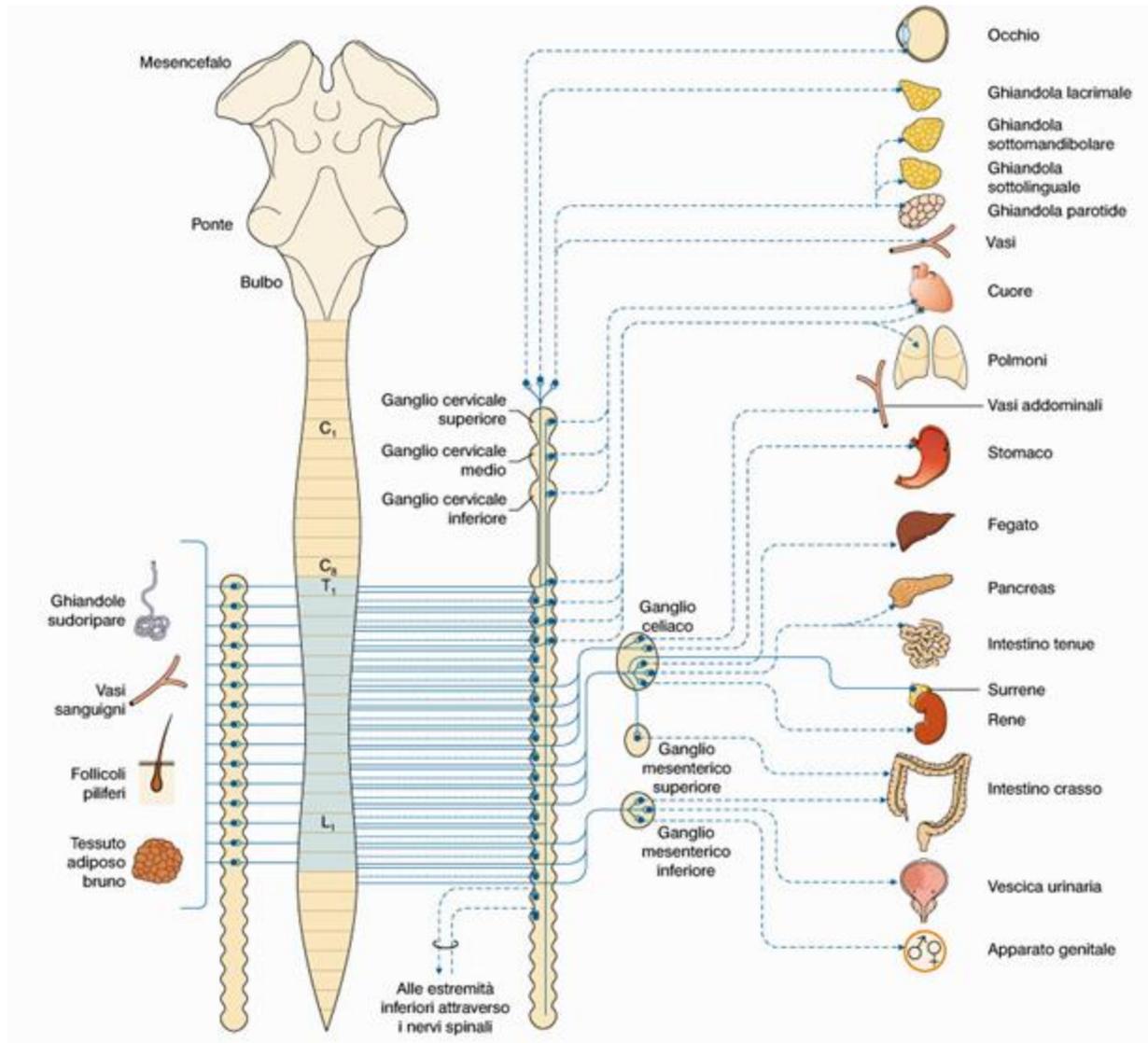
Neuroni noradrenergici periferici: sistema



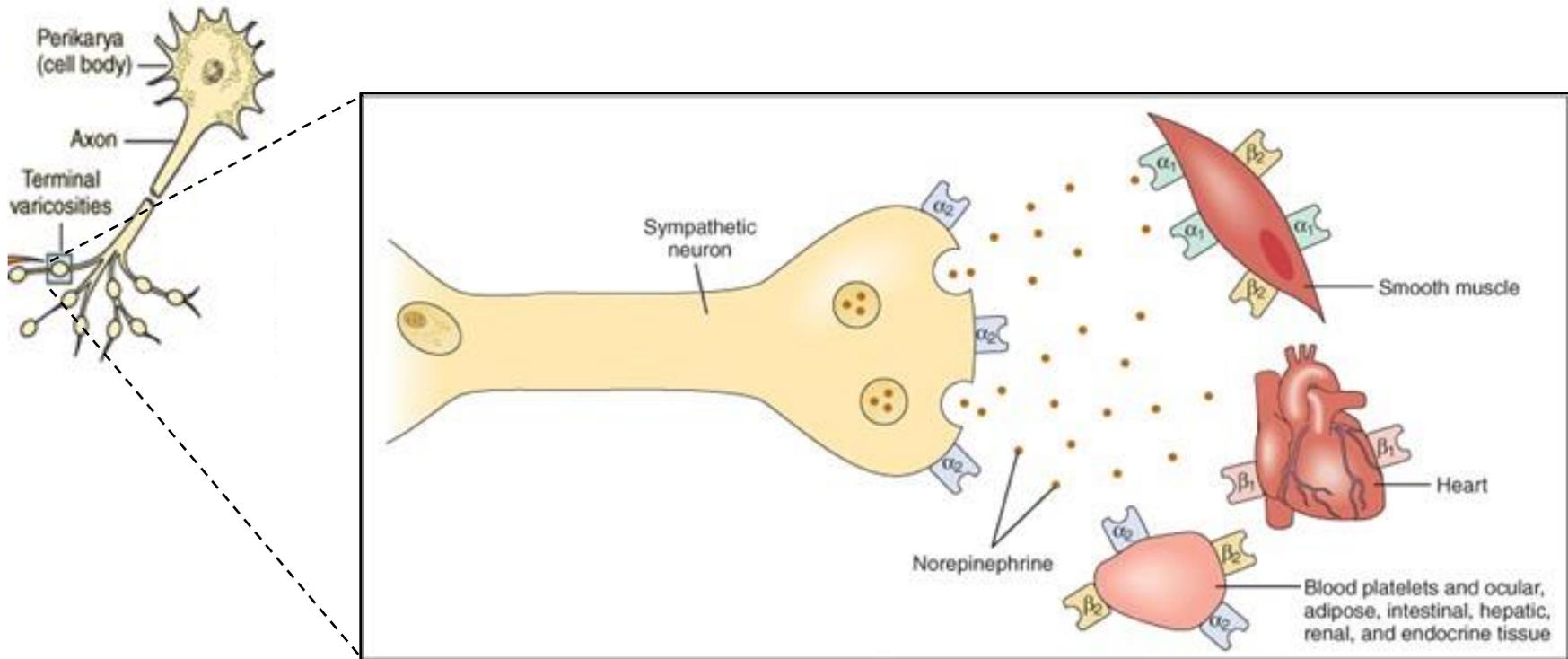
Fanno eccezione i **neuroni colinergici simpatici** che innervano le ghiandole sudoripare, i quali scernono ACh

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

Neuroni noradrenergici periferici: sistema nervoso simpatico

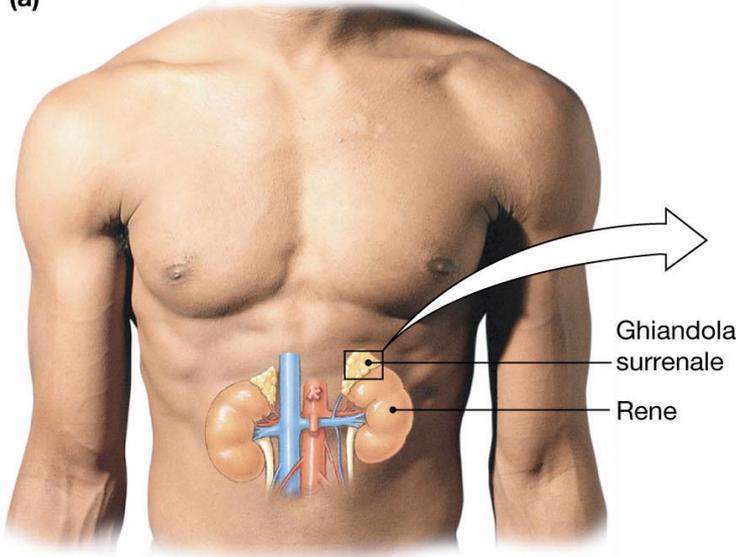


Neuroni noradrenergici periferici: sistema nervoso simpatico

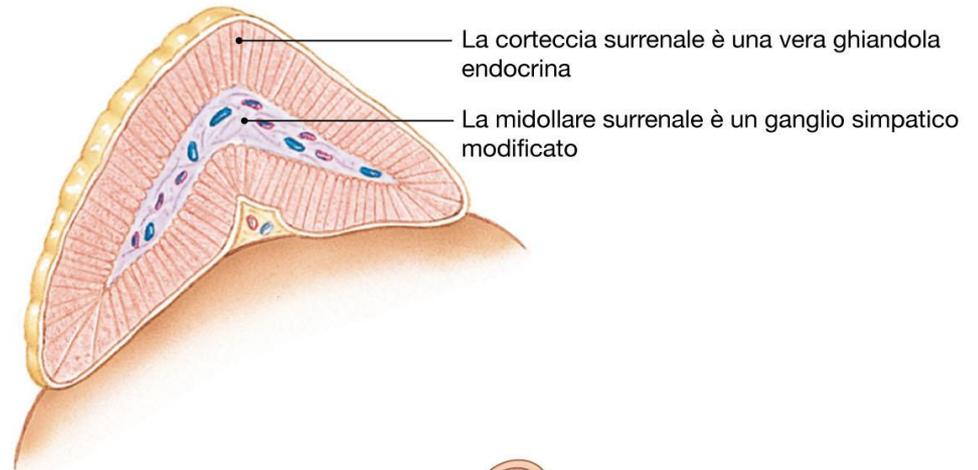


L'adrenalina viene rilasciata dalla midollare del surrene, una ghiandola neuro-endocrina

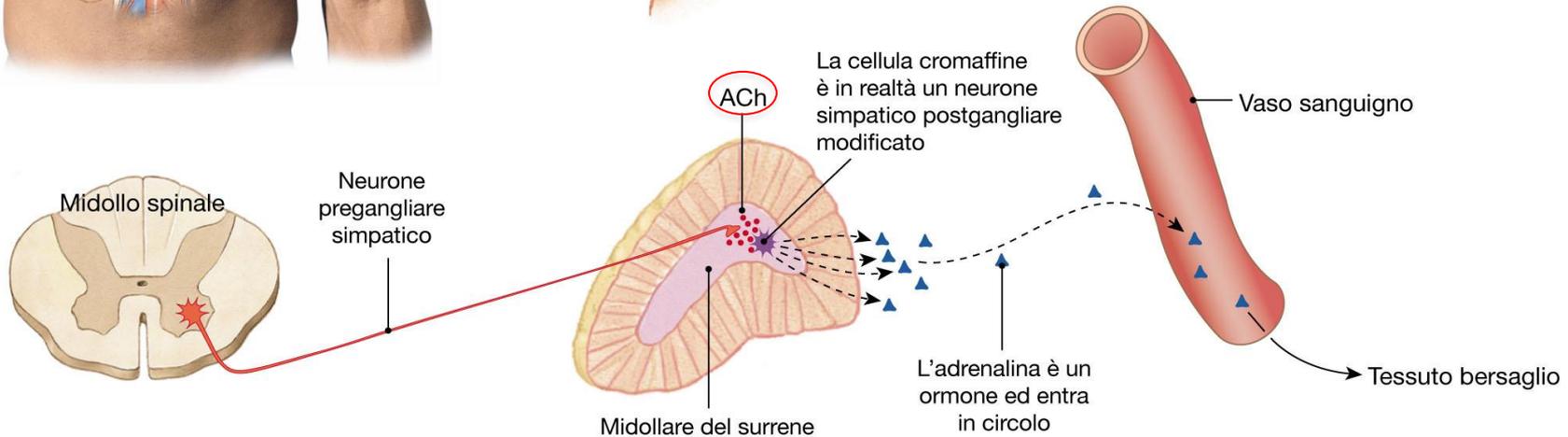
(a)



(b)



(c)



Recettori 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)

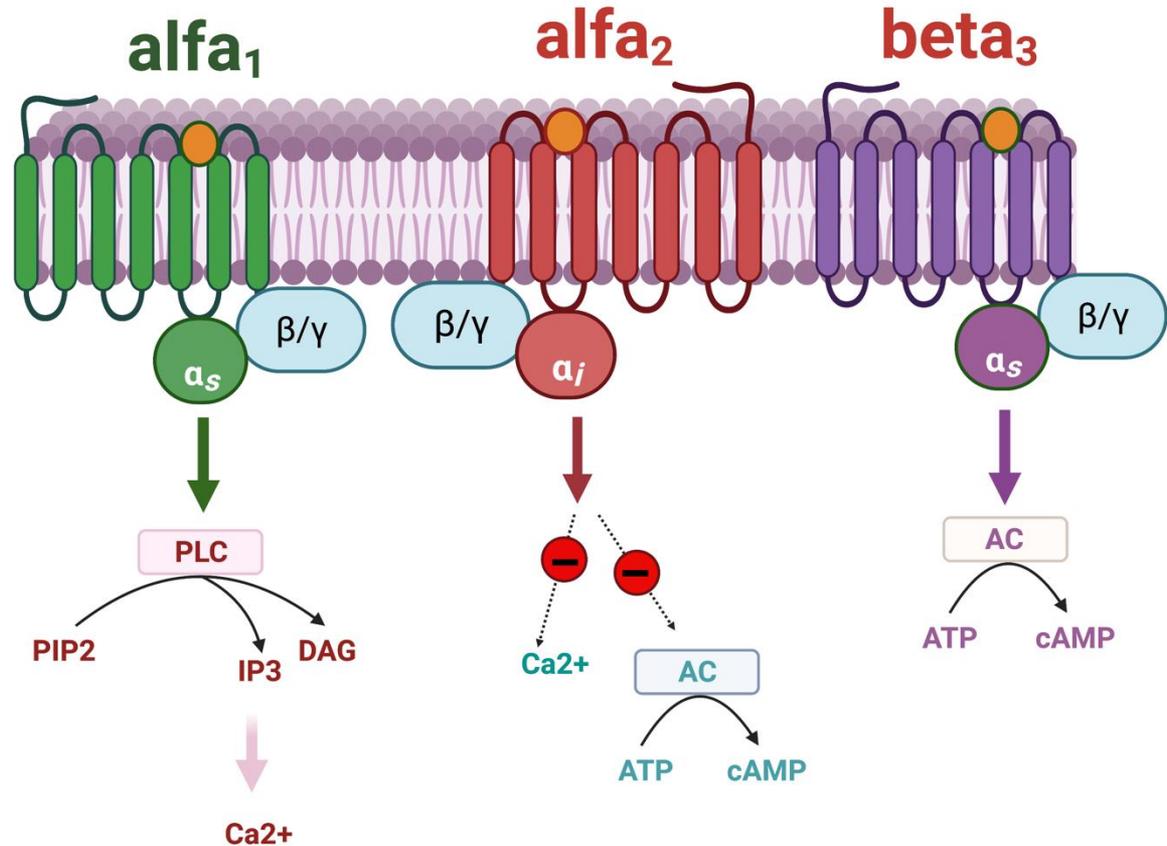
Recettori α 1: eccitatori

Recettori α 2: inibitori

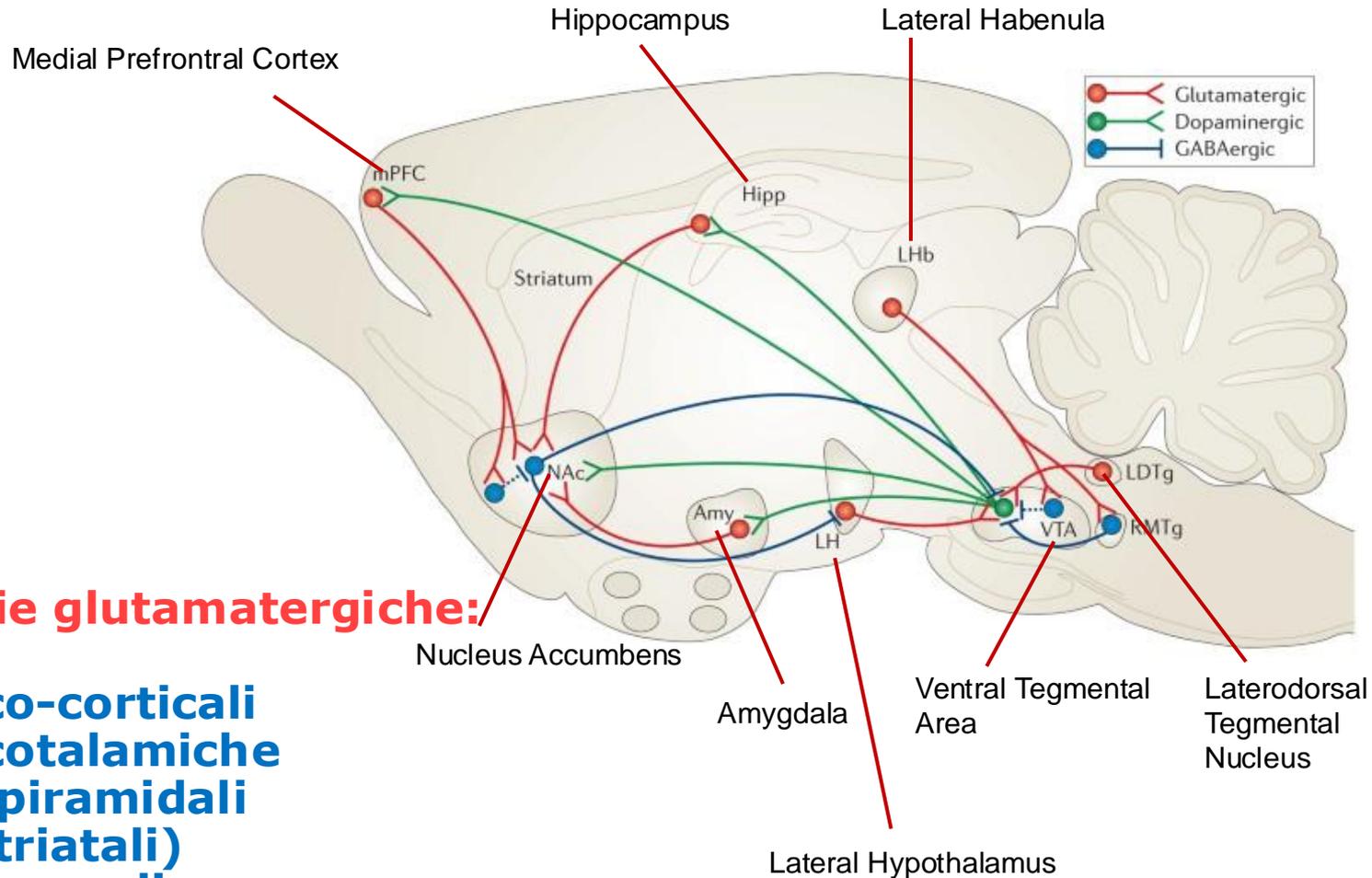
Recettori β 1: eccitatori

Recettori β 2:

Recettori β 3: eccitatori



Circuiti



Principali vie glutamatergiche:

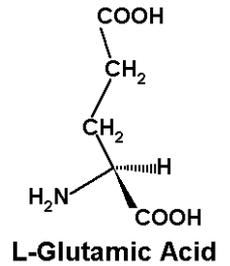
- **Vie cortico-corticali**
- **Vie corticotalamiche**
- **Vie extrapiramidali (corticostriatali)**
- **Vie ippocampali**

Altre vie glutamatergiche:

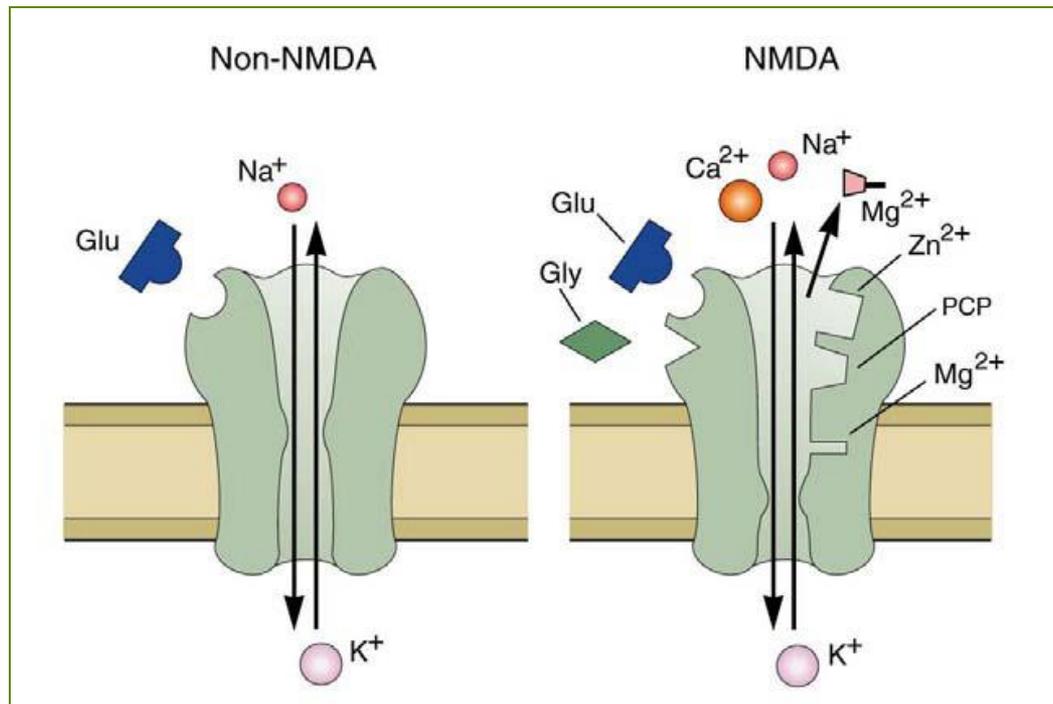
Proiezioni tra la corteccia, la substantia nigra, il nucleo subtalamico e il globus pallidum

Il Glutammato ed i suoi

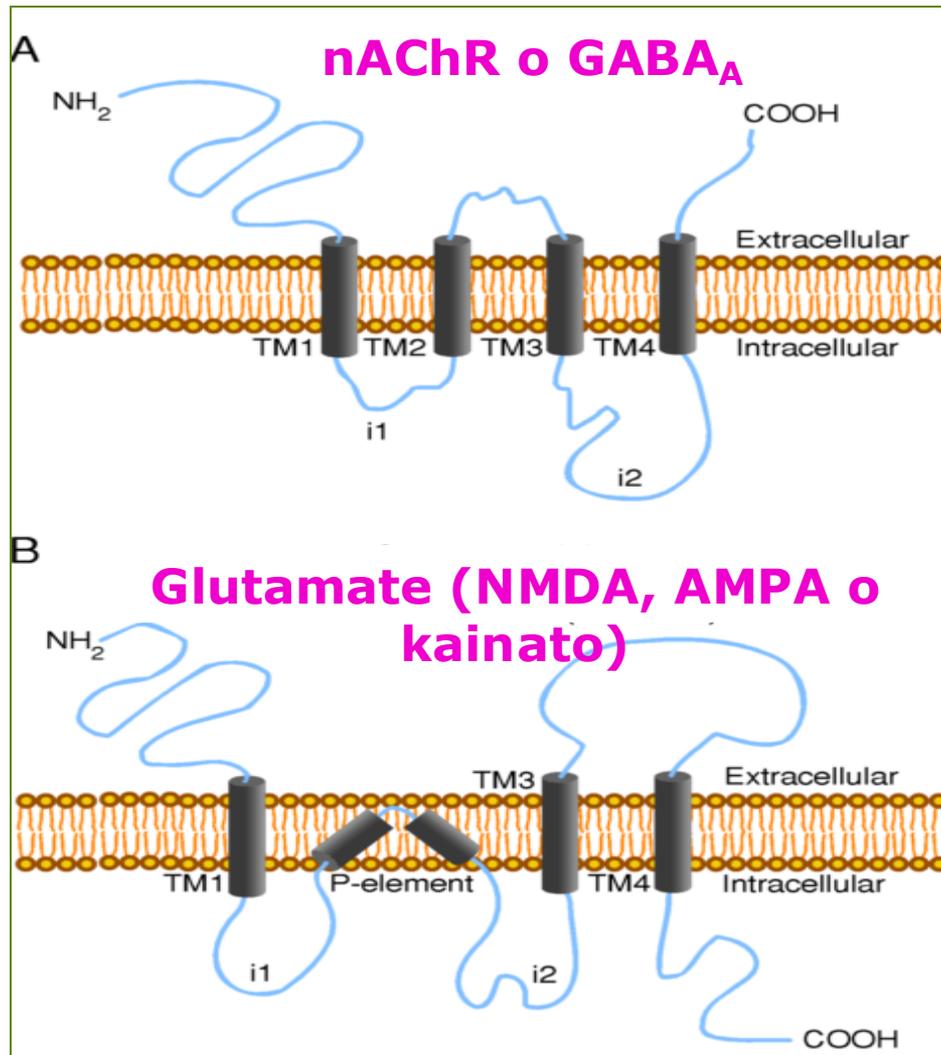
Ionotropi



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



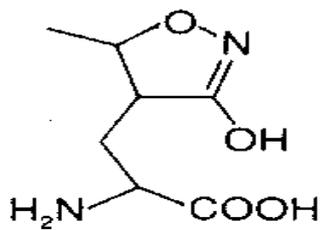
I recettori ionotropi del glutammato hanno tre domini transmembrana ed un



5 subunità

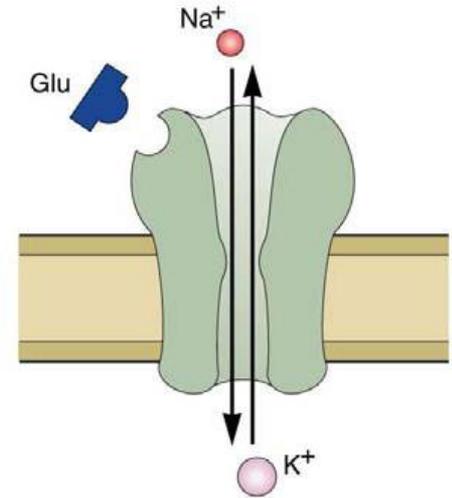
•4 subunità

•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 Na^+ (entrata) e 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)**

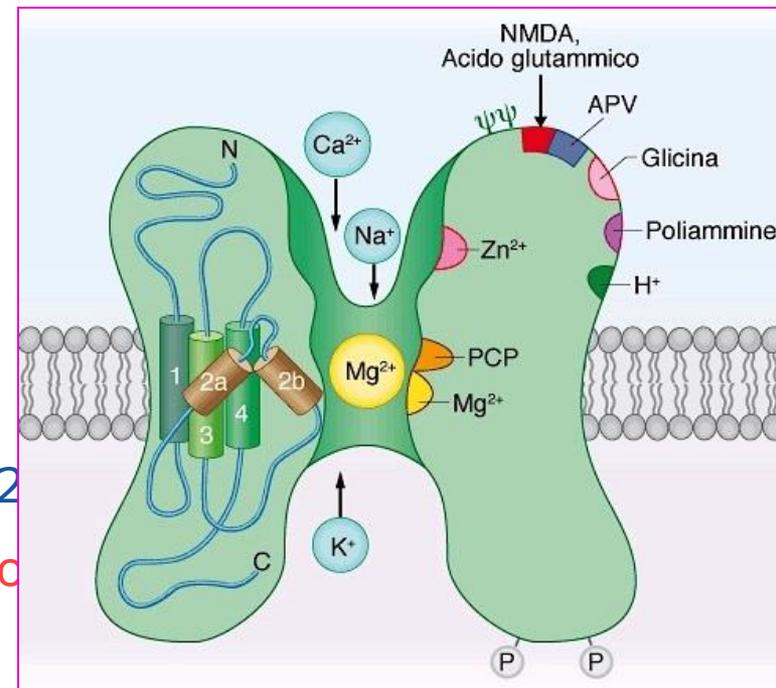
Azioni:

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

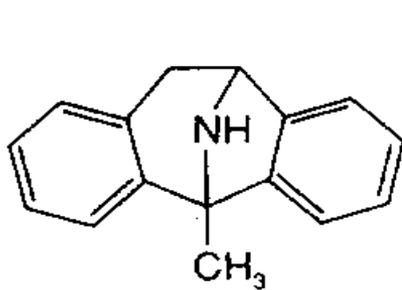
Recettori NMDA

NMDA (N- metil-D-aspartato)

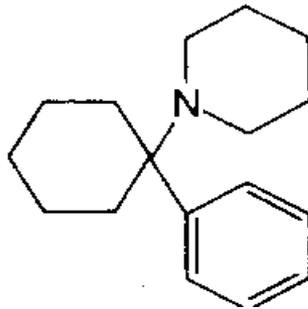
- Molto espressi in corteccia e ippocampo:
 - 7 varianti di NMDAR1; 4 varianti di NMDAR2
- L'attivazione richiede glicina come un co-agonista
- Ha molti siti di legame e ligandi:
 1. sito per il glutammato
 2. sito per la glicina
 3. sito per il Mg^{2+}
 4. sito per lo Zn^{2+}
 5. sito allosterico per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



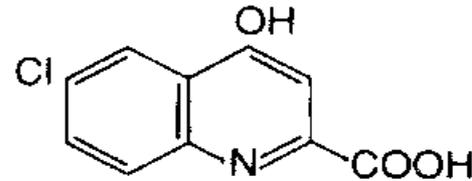
Phencyclidina, MK-801 e ketamina sono bloccanti dell'apertura del canale dei



MK-801 (Dizolcipina)



**Fenciclidina
(PCP)**



Ketamina

NOTA:

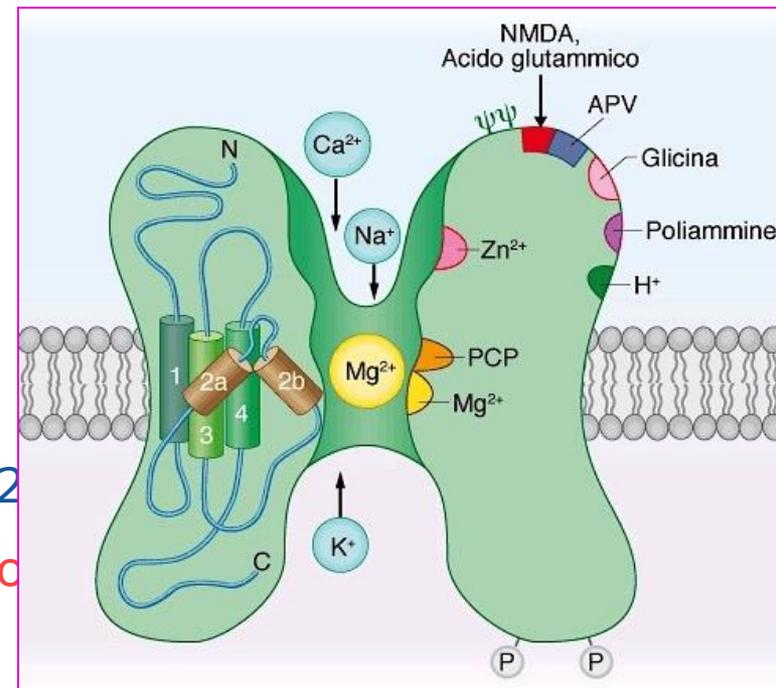
La **Fenciclidina** è una sostanza allucinogena ad azione oppiomimetica (usata come droga negli anni '60-'70)

•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)

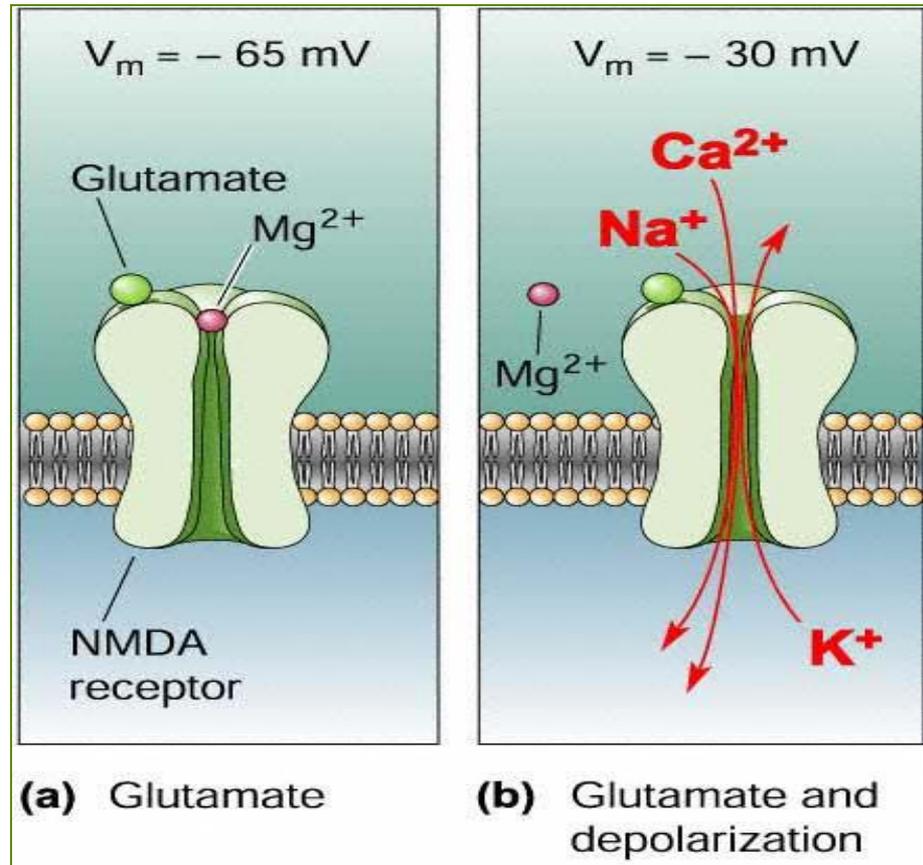
- Molto espressi in corteccia e ippocampo:
 - 7 varianti di NMDAR1; 4 varianti di NMDAR2
- L'attivazione richiede glicina come un co-agonista
- Ha molti siti di legame e ligandi:
 1. sito per il glutammato
 2. sito per la glicina
 3. sito per il Mg^{2+}
 4. sito per lo Zn^{2+}
 5. sito allosterico per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



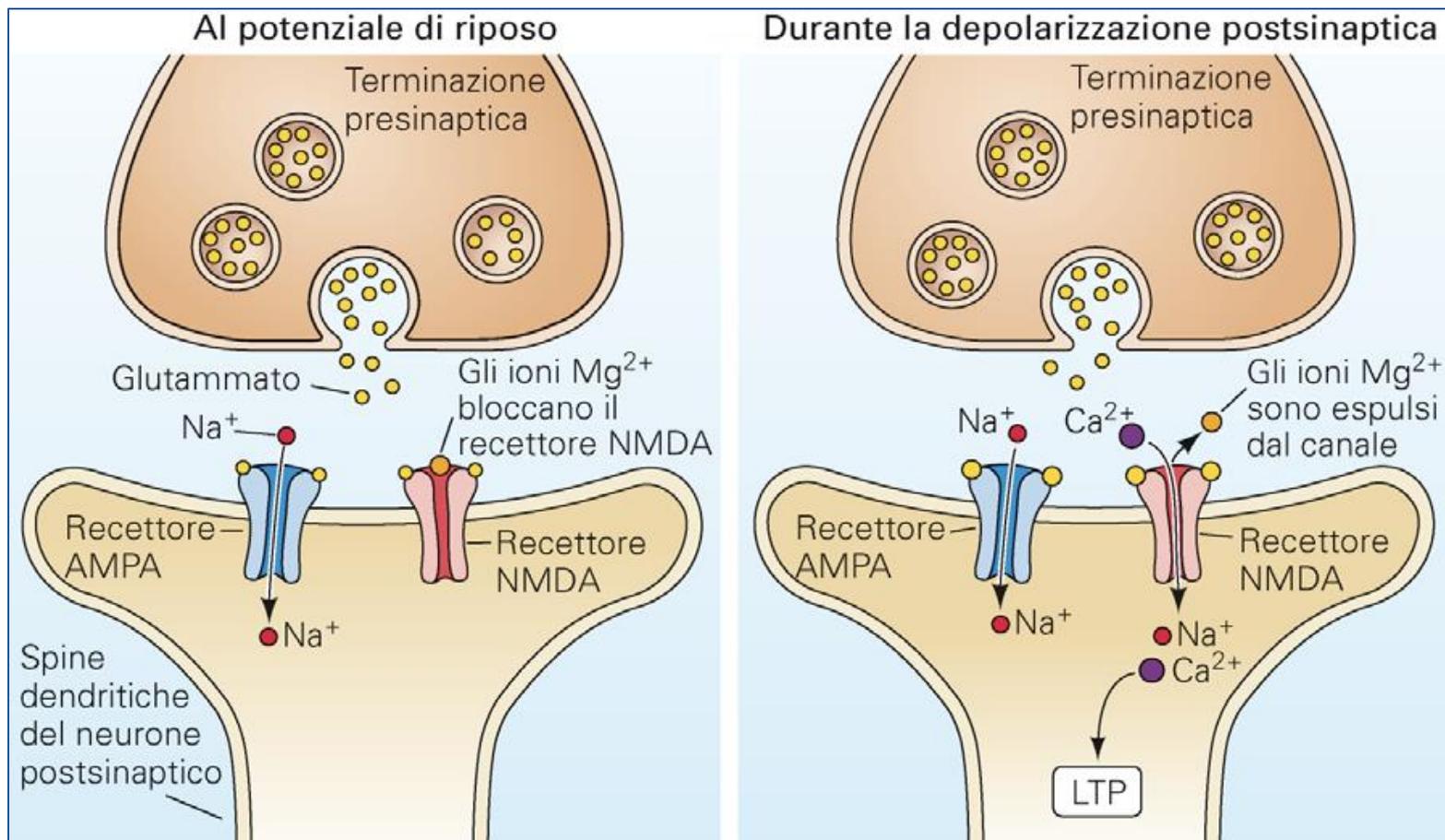
I recettori NMDA sono bloccati da uno ione Mg^{2+} con modalità voltaggio-

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

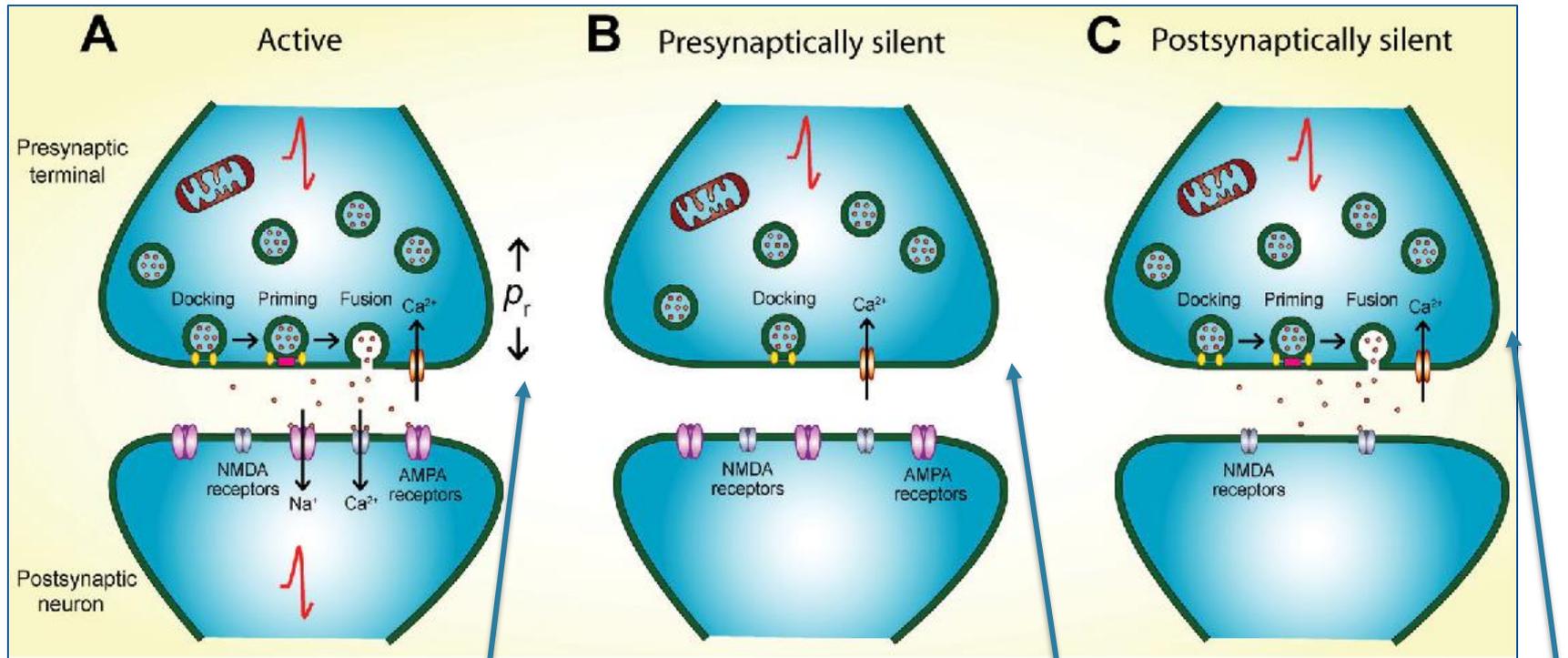
- E' richiesta una depolarizzazione per spostare lo ione e consentire l'attività del canale
- "Coincidence detector": si attiva solo in casi di attività ripetuta o simultanea in sinapsi adiacenti



Attivazione recettori NMDA nella stessa



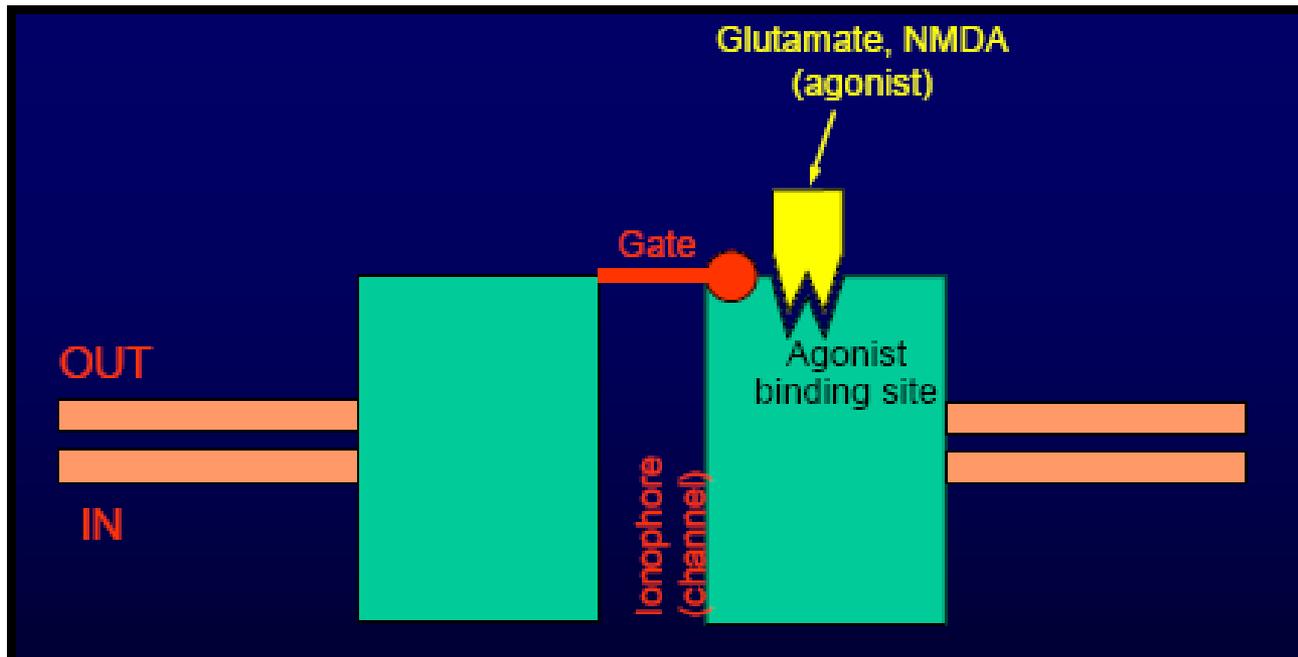
Terminazioni presinaptiche dormienti e sinapsi silenziose post-sinapticamente



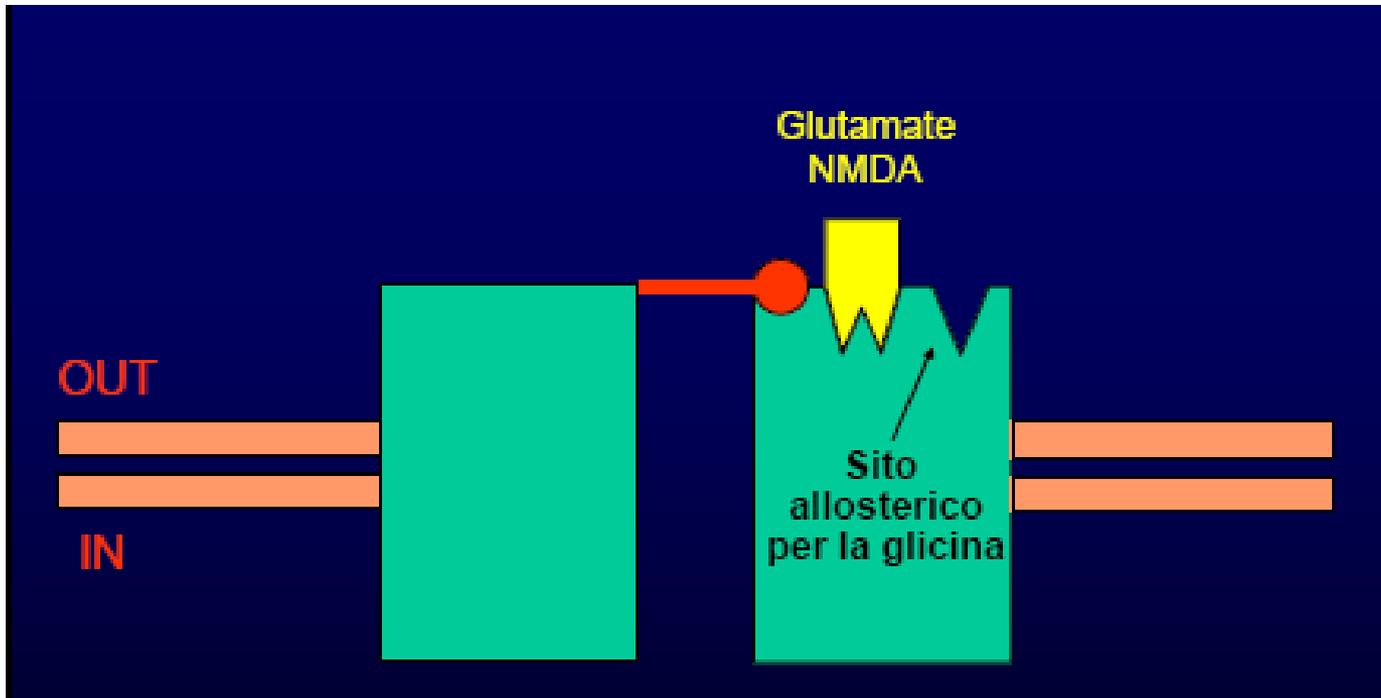
Probabilità di rilascio nella norma. Si ha **risposta postsinaptica**

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

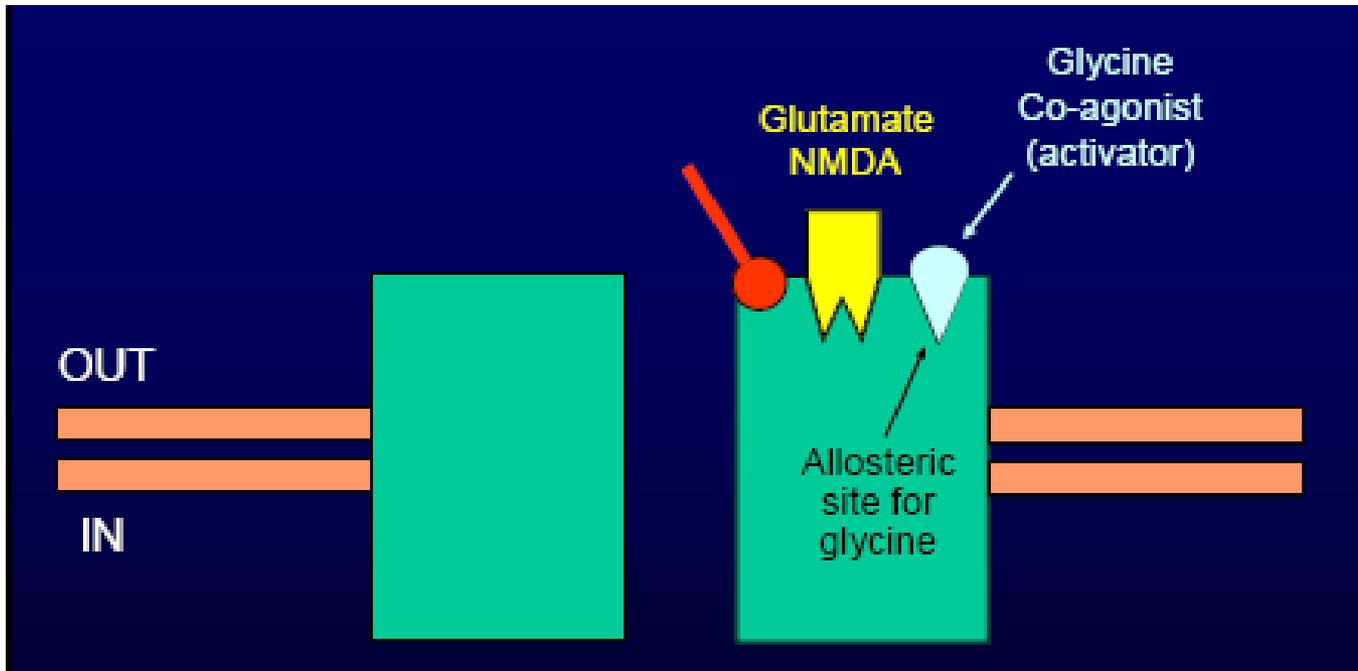
Probabilità di rilascio al nella norma, ma presenti solo recettori NMDA postsinaptici. **Non si ha risposta postsinaptica**



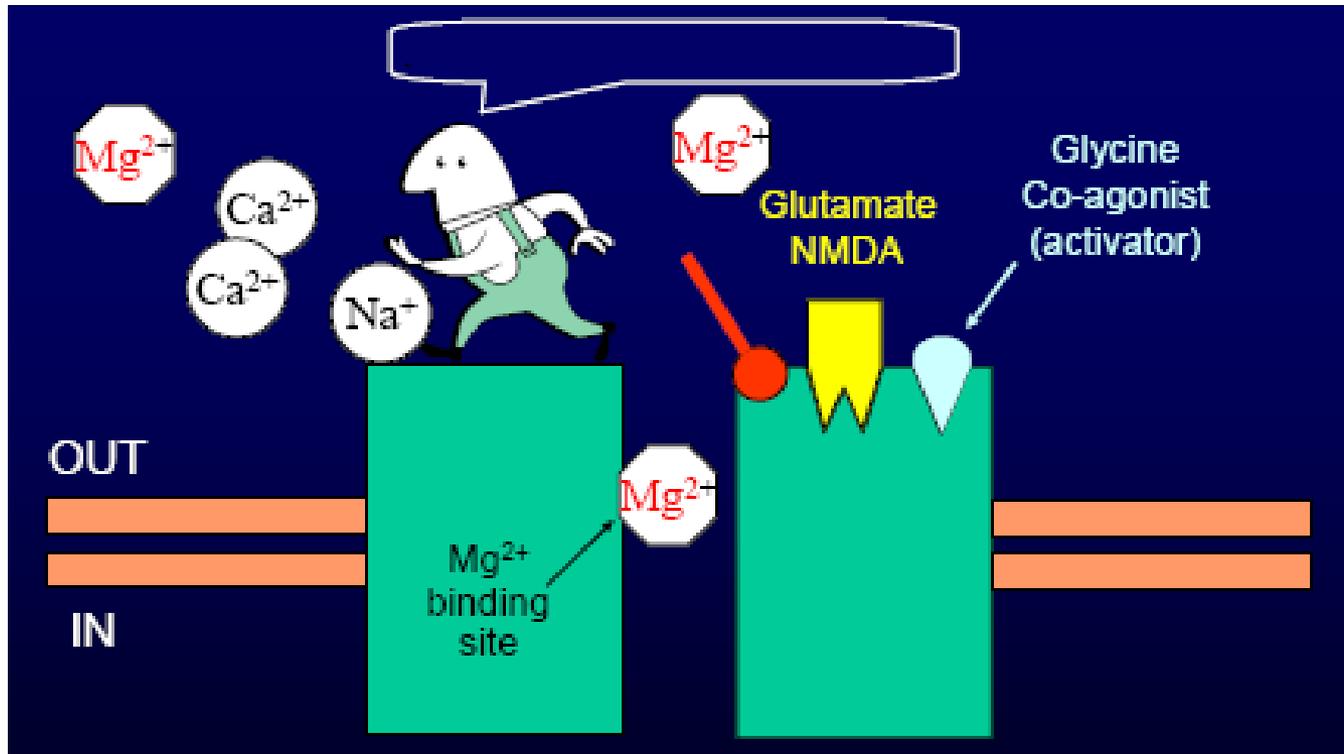
Il complesso NMDA-recettore ha un sito di legame per l'agonista, ma l'occupazione del sito di legame del NMDA o del glutammato non è sufficiente ad "aprire il gate"



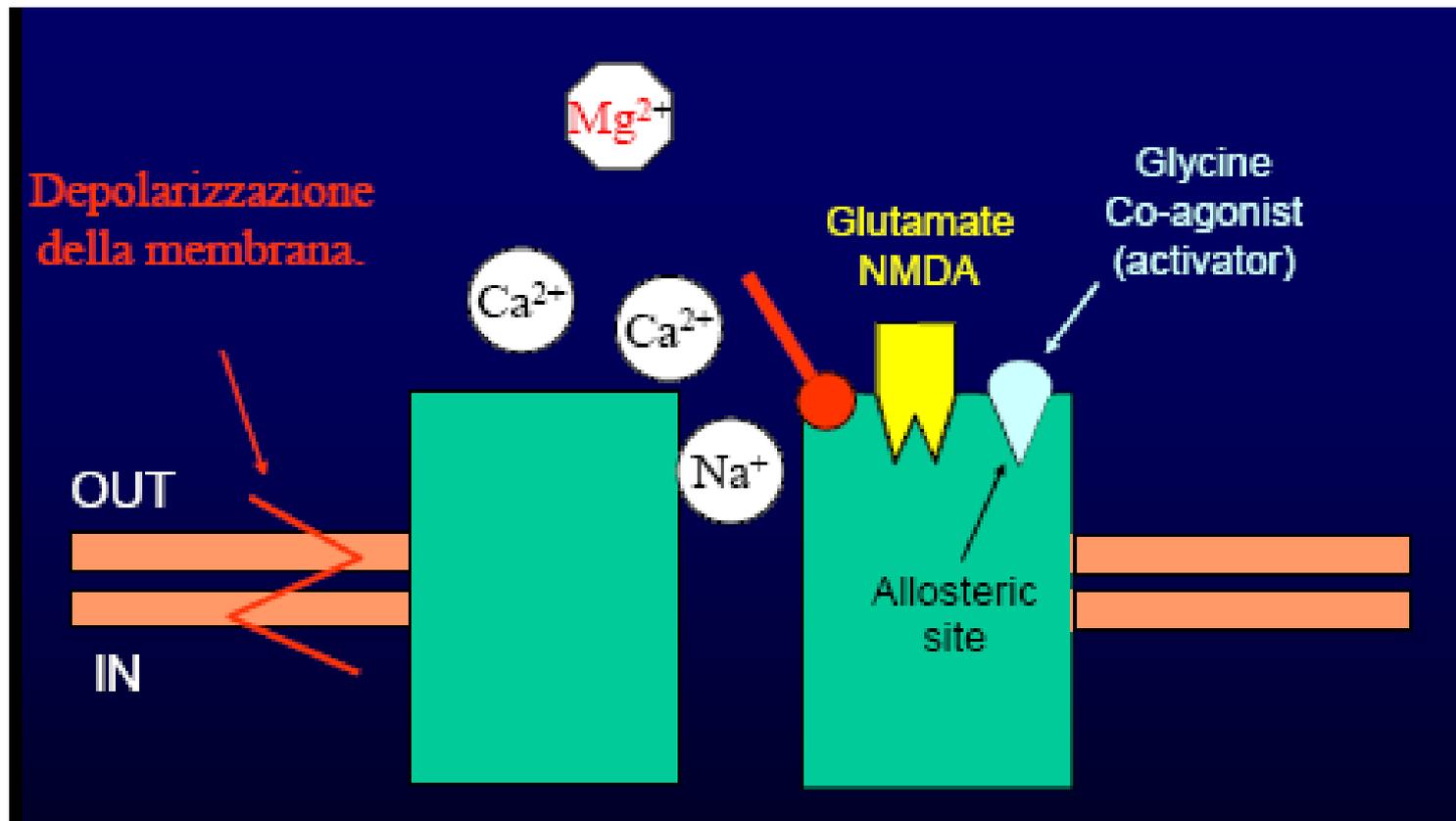
Perché il glutammato possa attivare questo recettore, occorre che un secondo sito di legame allosterico sia occupato dalla glicina (co-agonista)



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^{2+} 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:

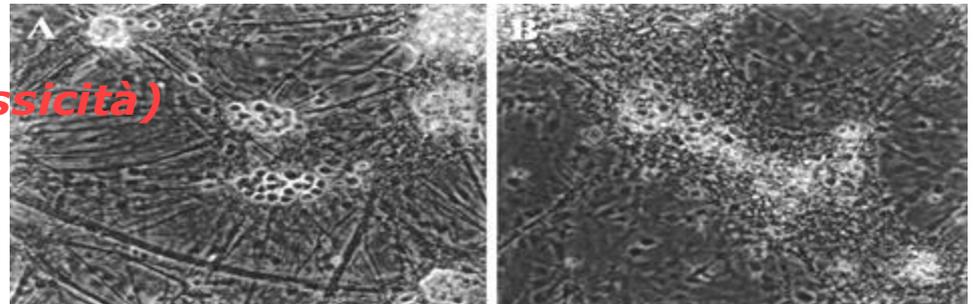
• Effetti di tipo trofico

- 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*)

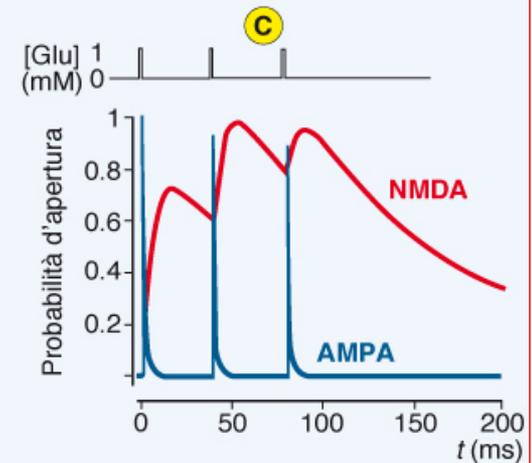
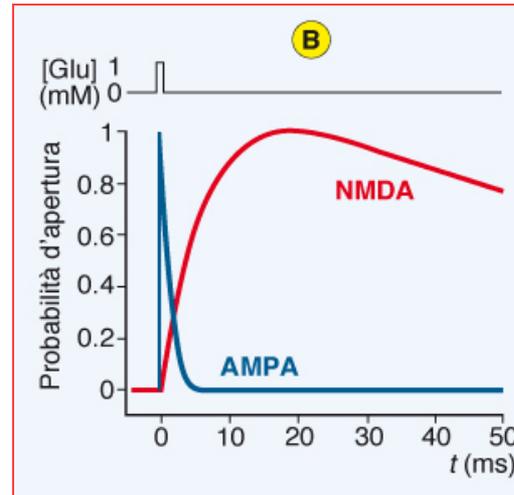
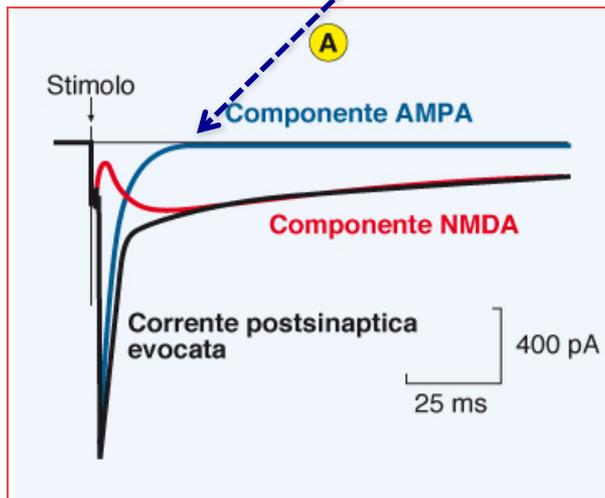


Esposizione all'NMDA (300 mM) per 24 h

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

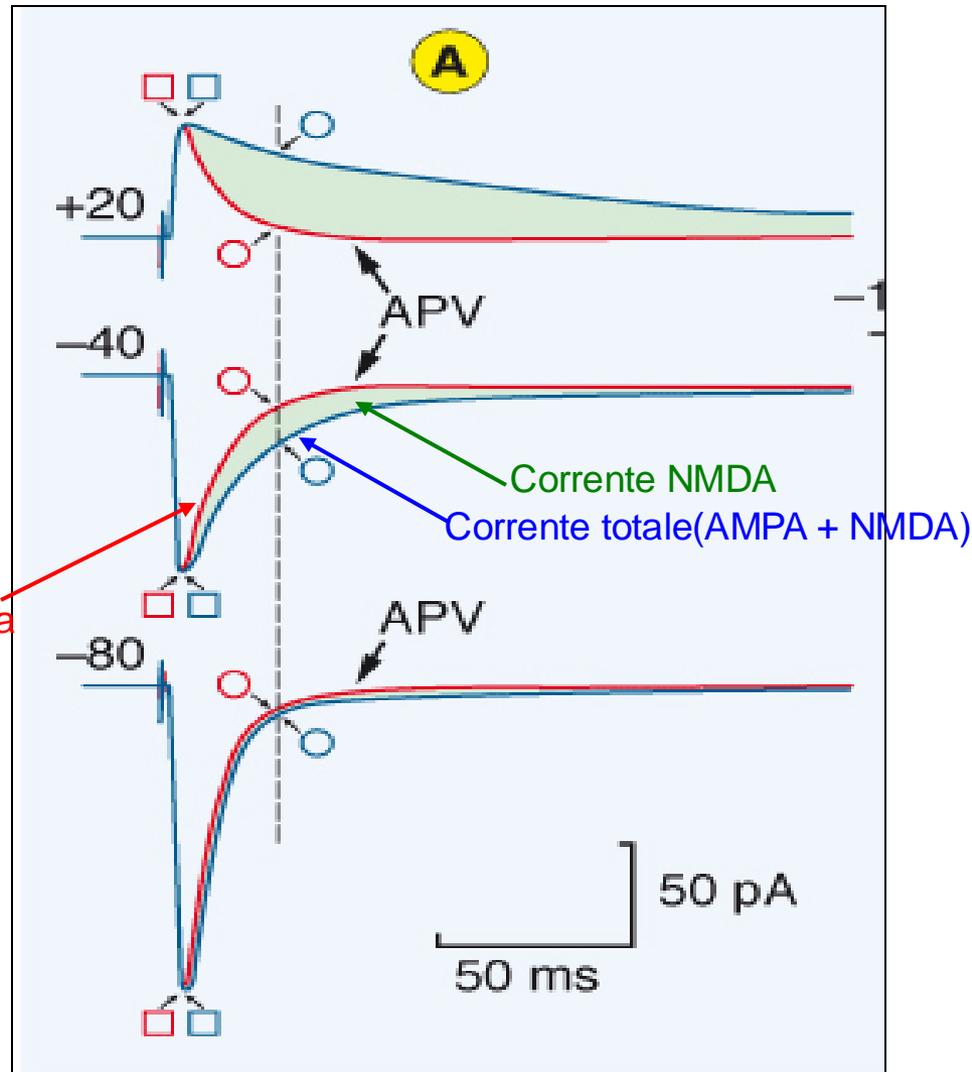
Le correnti post-sinaptiche glutamatergiche hanno una componente veloce ed una lenta

Sinapsi ippocampale di ratto

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

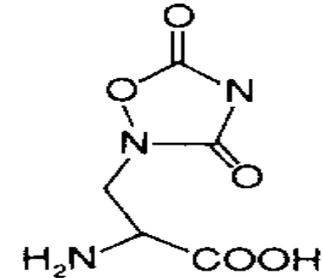
- corrente precoce prima di APV
- corrente precoce dopo APV
- corrente tardiva prima di APV
- corrente tardiva dopo APV

Corrente "veloce" mediata dai recettori AMPA



Recettori Kainato

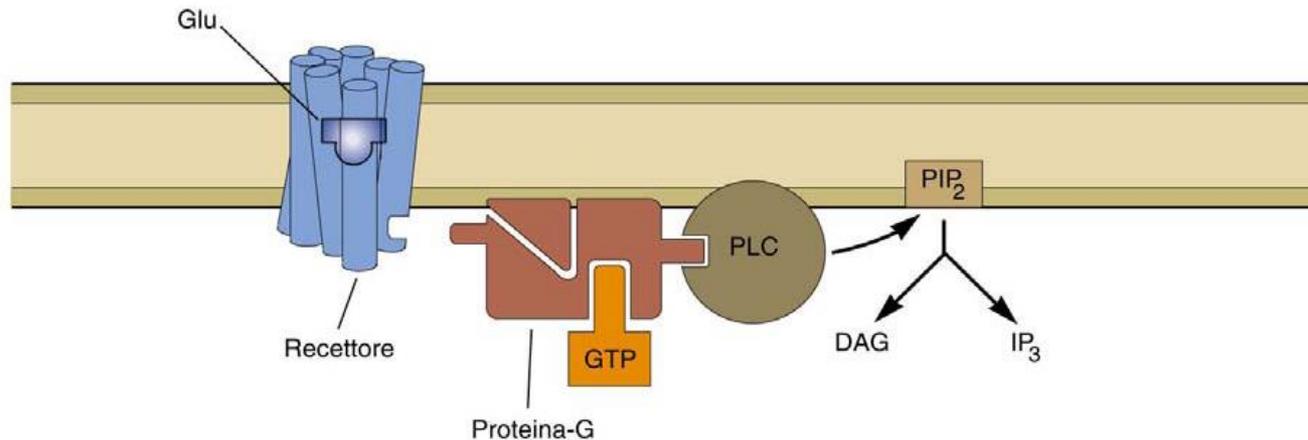
Kainate



- Sono diffusi in tutto il SNC (*ma meno abbondanti dei recettori AMPA*)
- Sono poco permeabili al 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

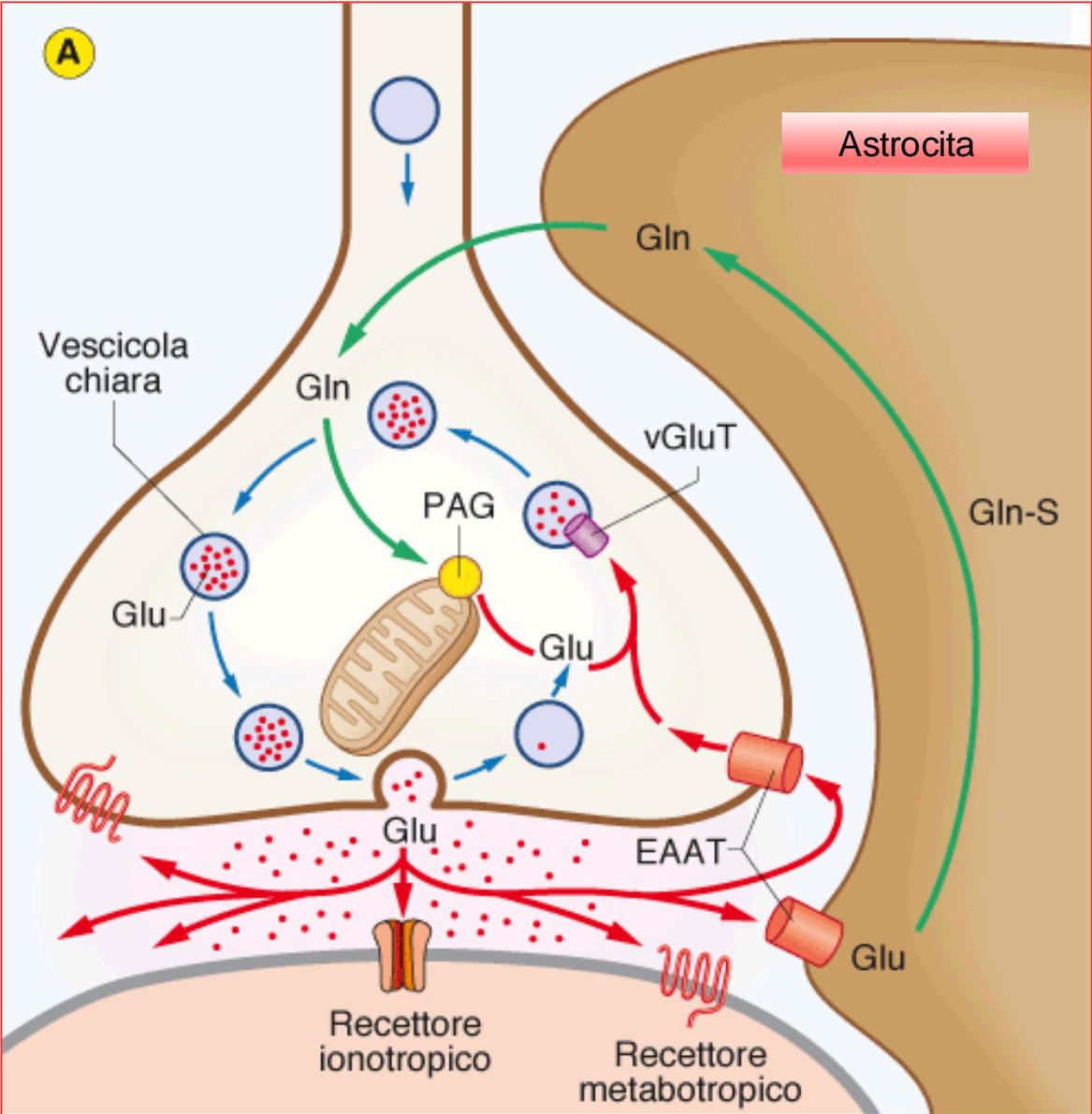
Recettori metabotropici

- **Gruppo I:** mGluR1, mGluR5: Gq, attivazione della fosfolipasi C (PLC)
 - **Gruppo II:** mGluR2, mGluR3: Gi, inibizione dell'adeniato ciclasi (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

