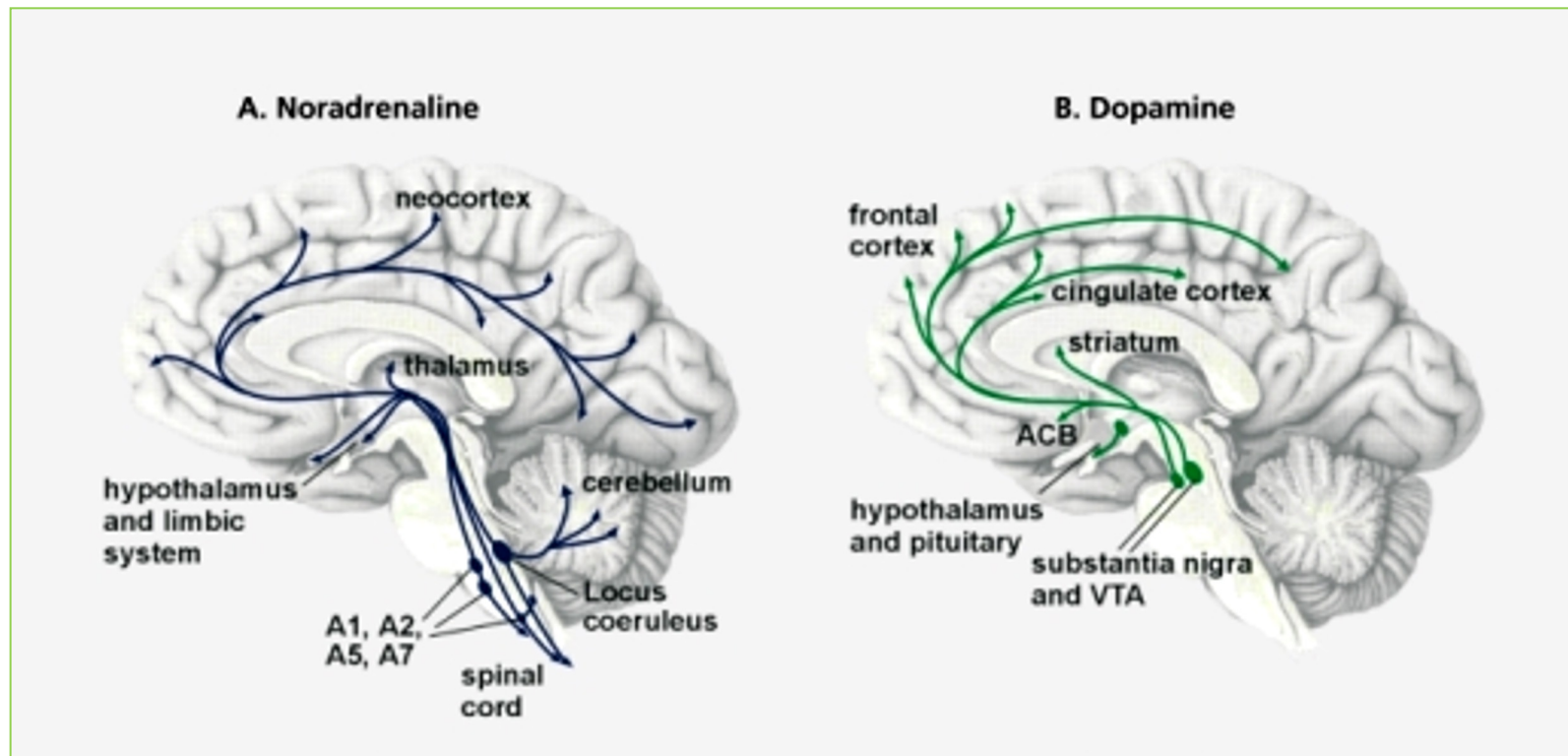
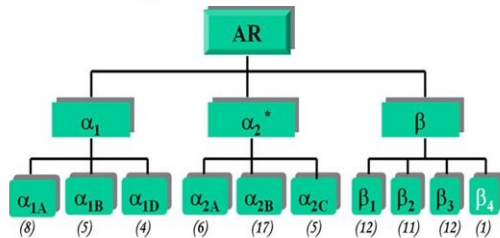
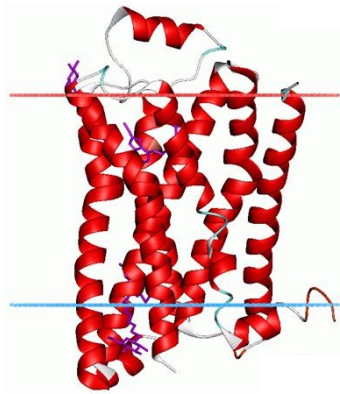
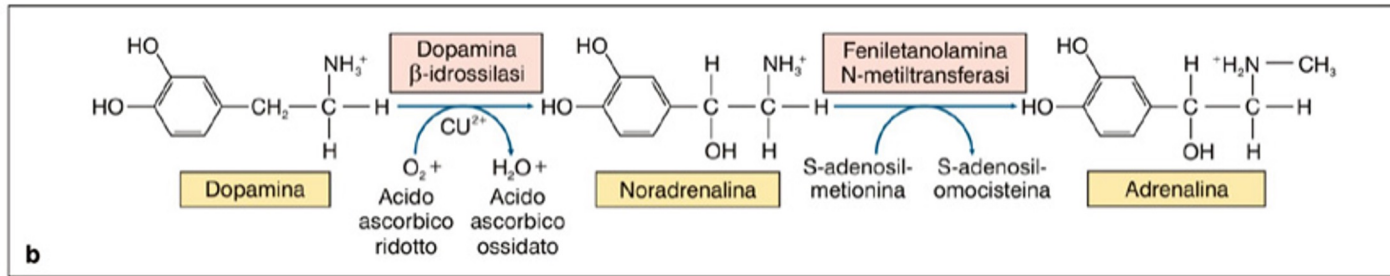


Circuiti noradrenergici e dopaminergici cerebrali

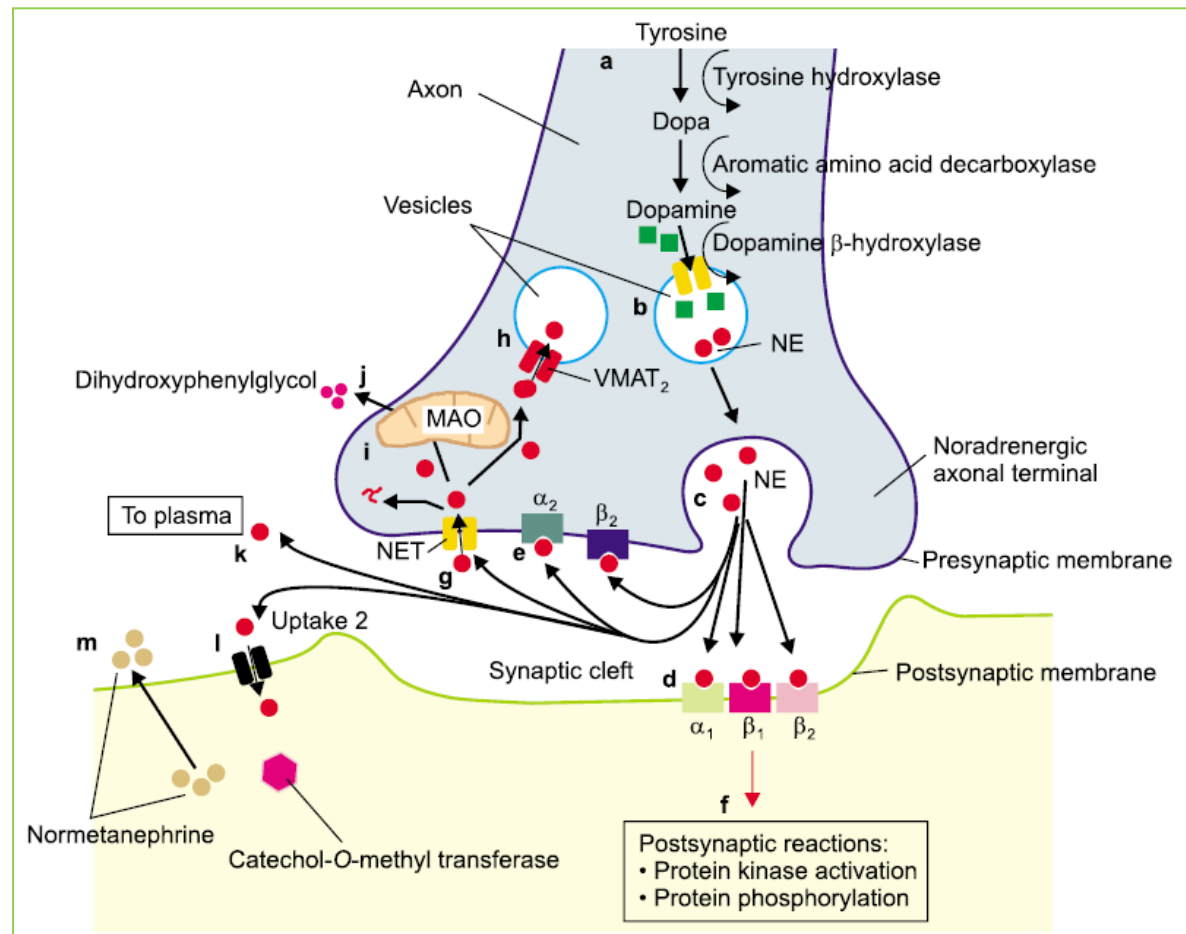


Sintesi delle catecolammine

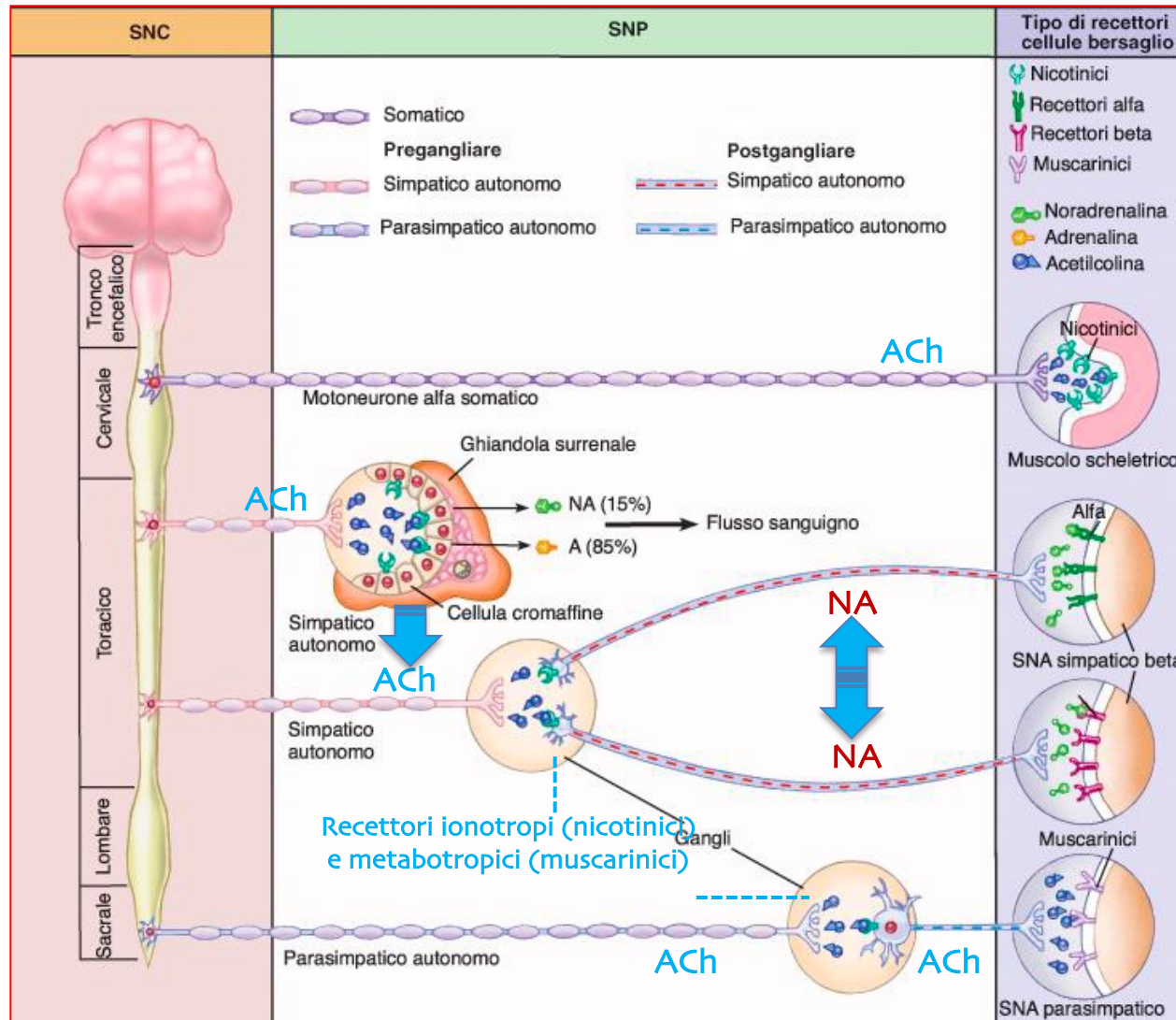


RECETTORI ADRENERGICI

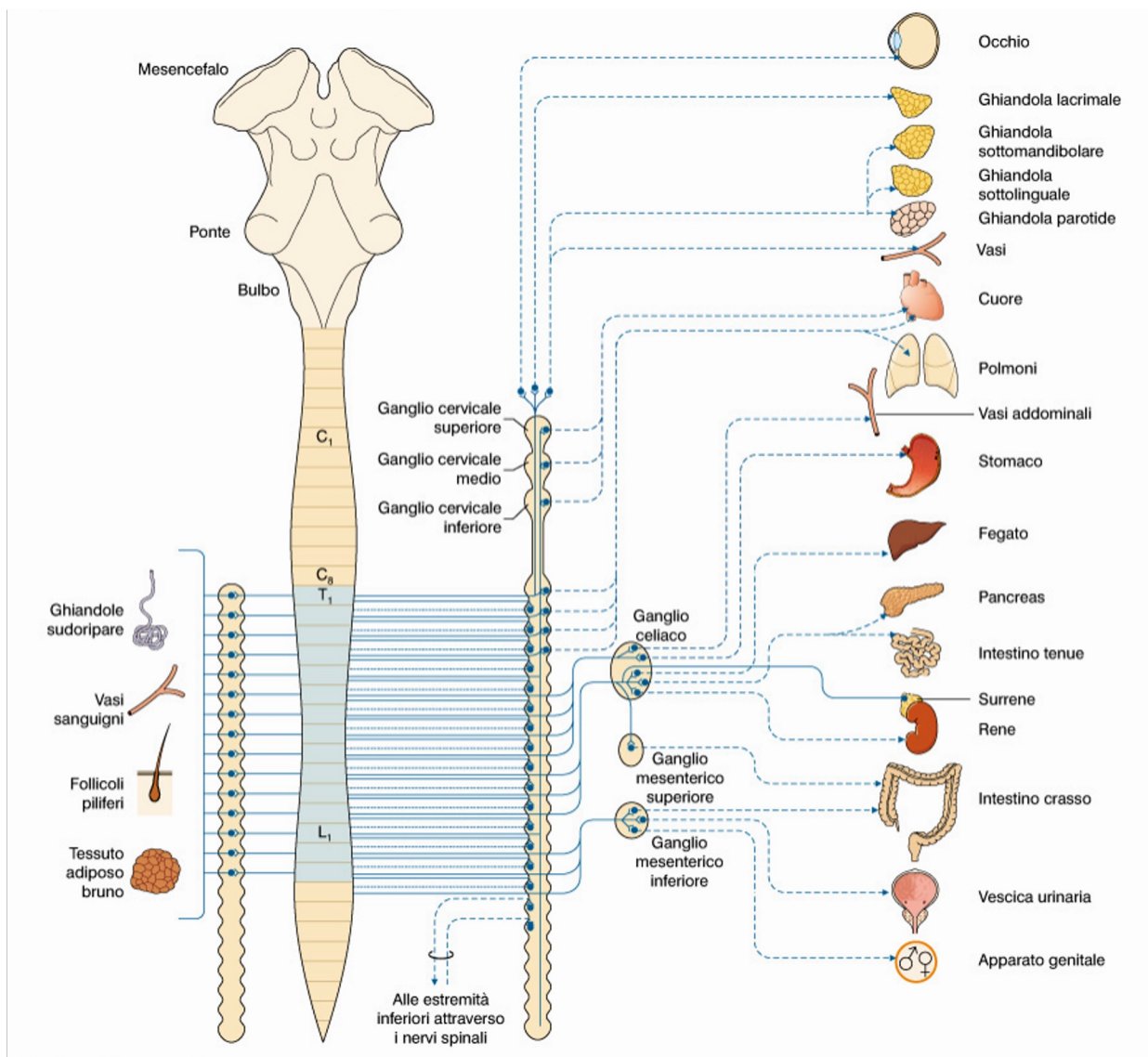
- ❖ Sono recettori accoppiati a proteina G
- ❖ Esistono due principali sottotipi di recettori α (α₁ e α₂) e tre principali sottotipi di recettori β (β₁, β₂ e β₃).
- ❖ La classificazione è basata sulla risposta a differenti agonisti recettoriali adrenergici come epinefrina, norepinefrina e isoproterenolo



Neuroni noradrenergici periferici: sistema nervoso simpatico

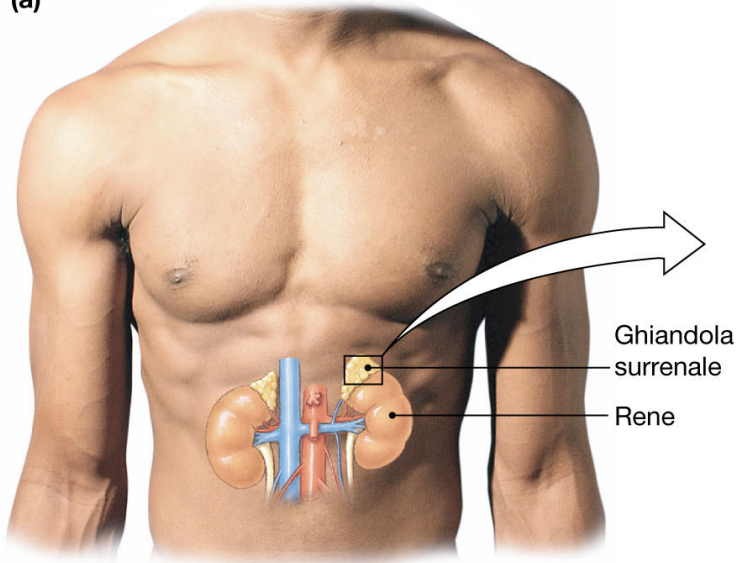


Neuroni noradrenergici periferici: sistema nervoso simpatico

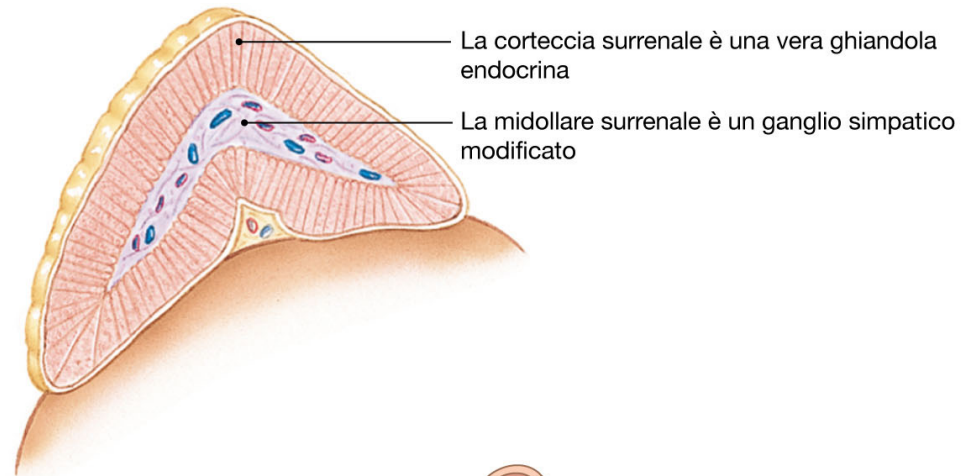


L'adrenalina viene rilasciata dalla midollare del surrene, una ghiandola neuro-endocrina

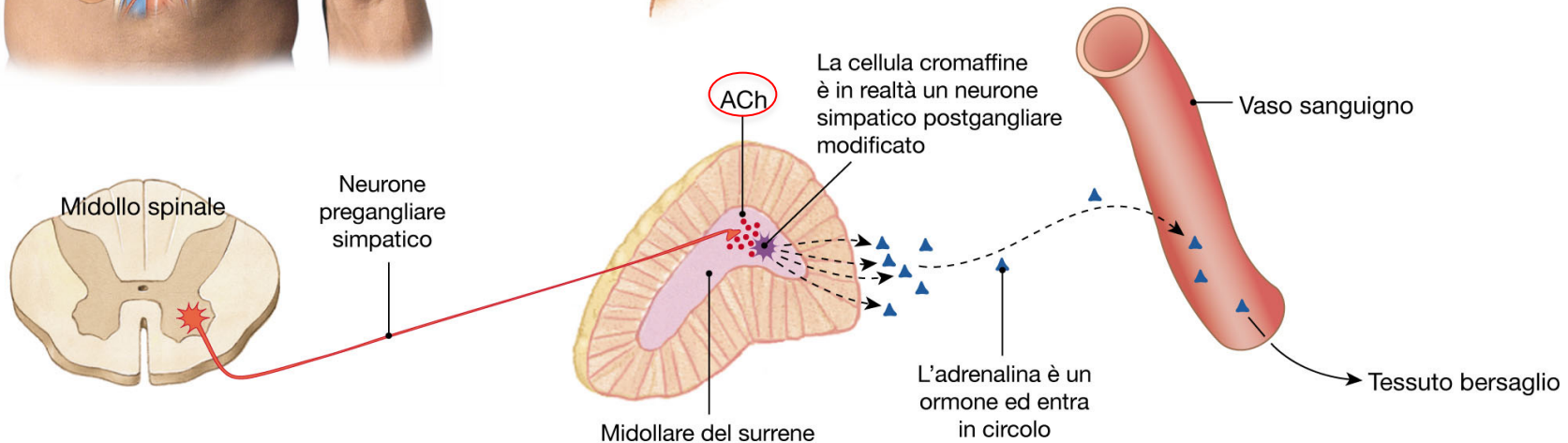
(a)



(b)



(c)



Recettori noradrenergici

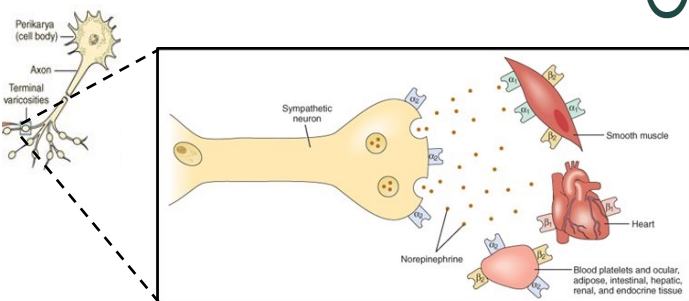
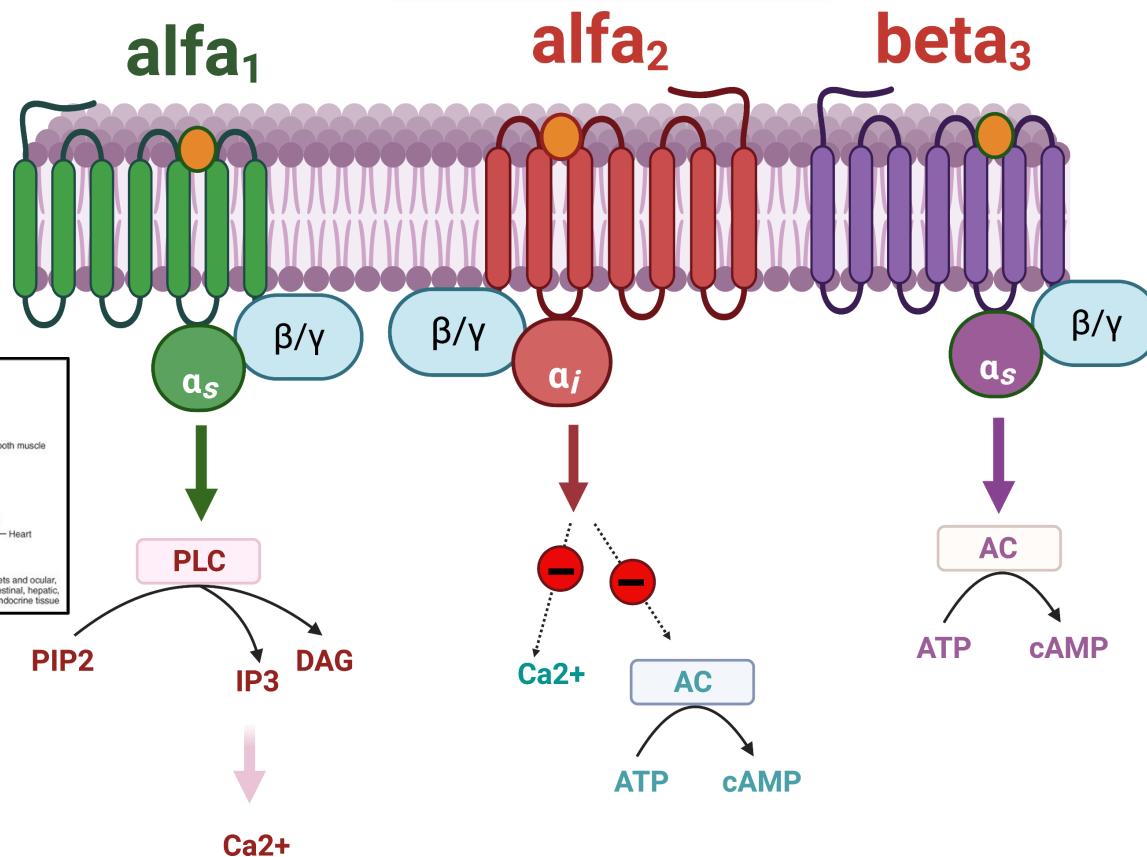
Recettori β_1 : eccitatori

Recettori β_2 : inibitori

Recettori β_3 : eccitatori

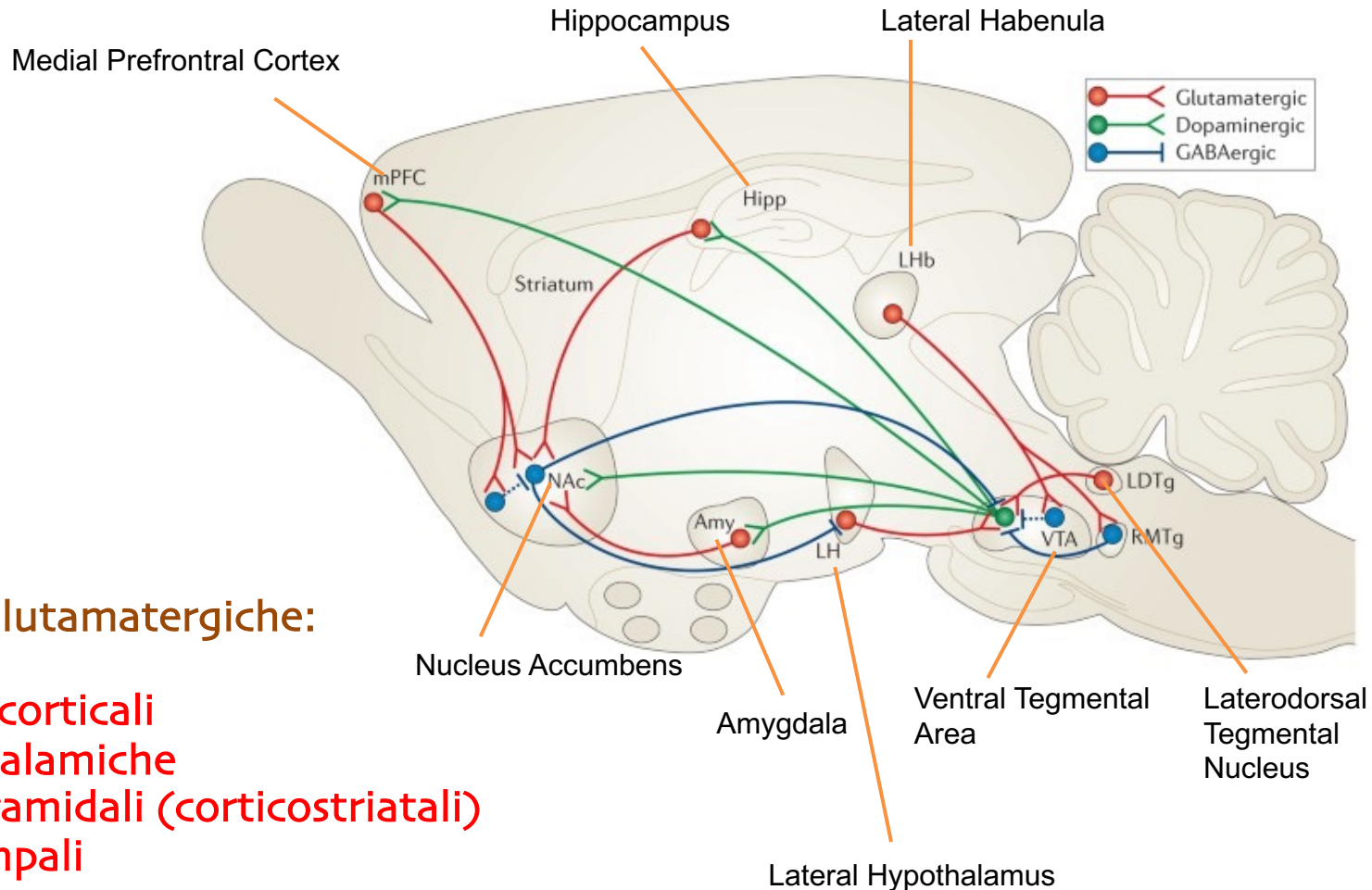
Recettori α_1 : eccitatori

Recettori α_2 : inibitori



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)

Circuiti glutamatergici



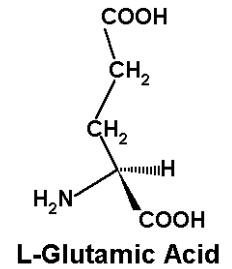
Principali vie glutamatergiche:

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

Altre vie glutamatergiche:

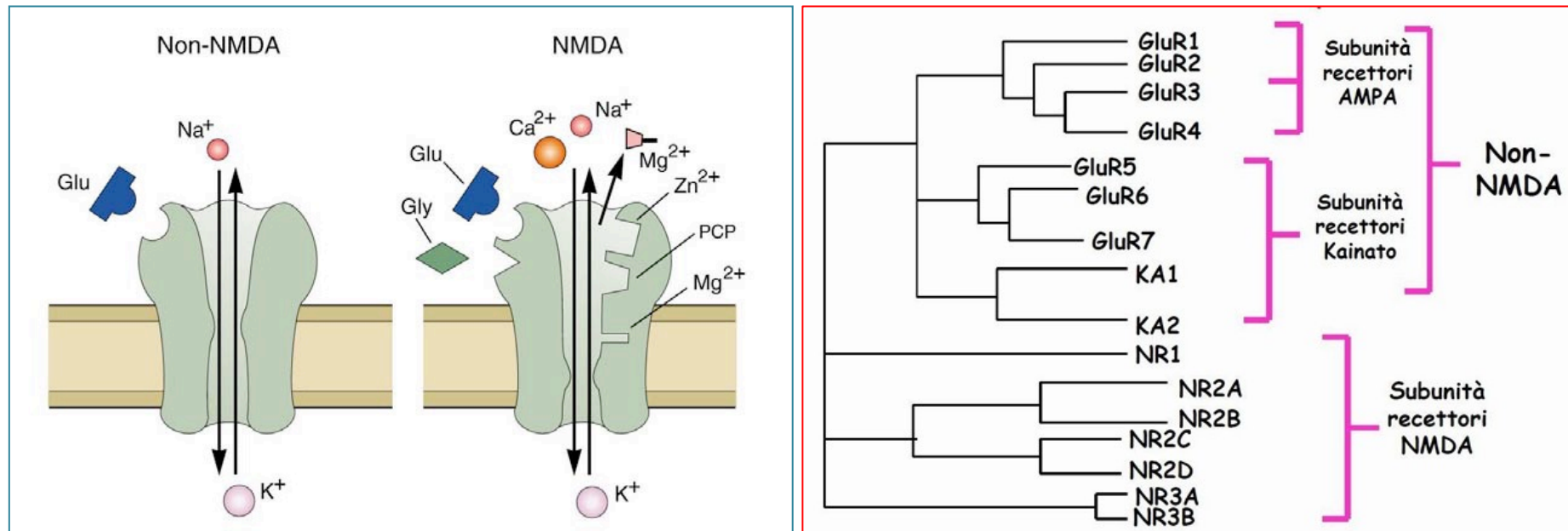
Proiezioni tra la corteccia, la substantia nigra, il nucleo subtalamico e il globus pallidum

Il Glutammato ed i suoi recettori

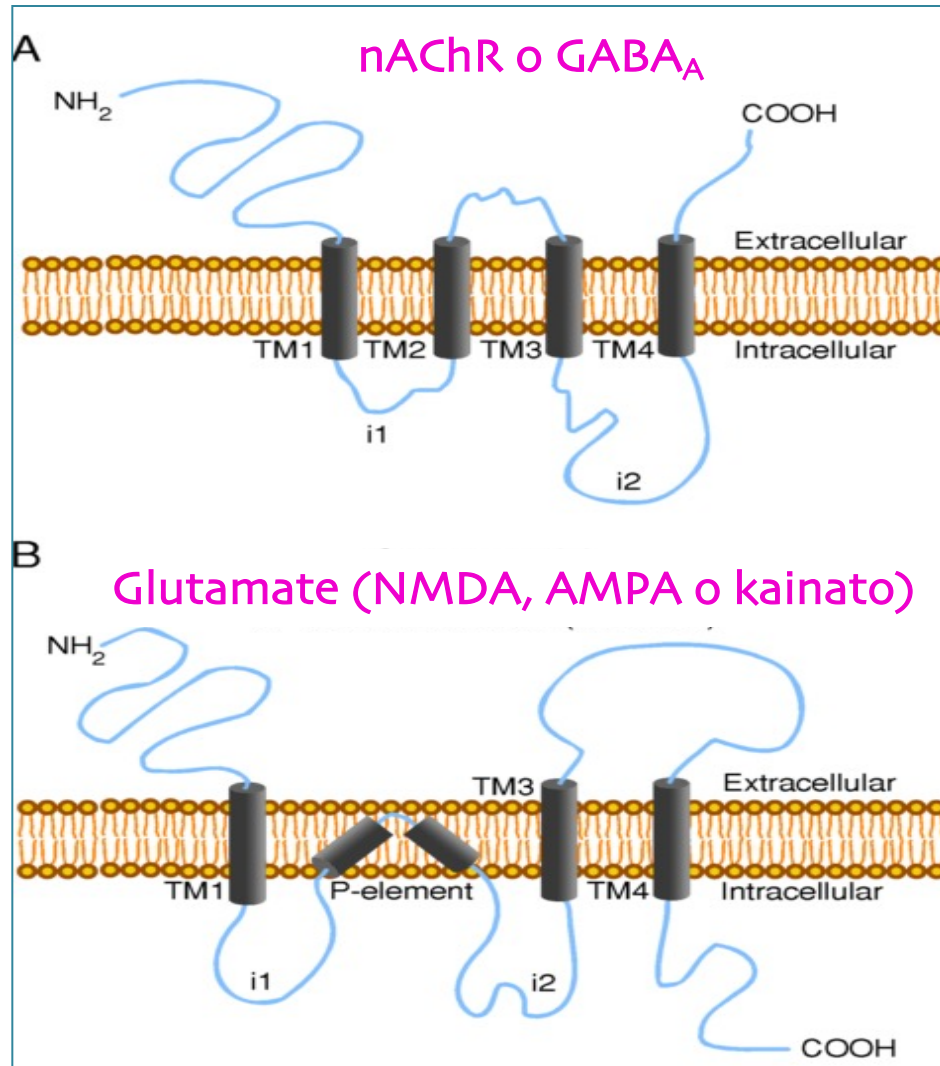


Ionotropi

- **AMPA** (alfa-Amino-3-Ildrossi-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** (acido kainico): **controlla canali ionici Na^+/K^+**



I recettori ionotropi del glutammato hanno tre domini transmembrana ed un *loop* rientrante



5 subunità

•4 subunità

•Catene polipeptidiche più lunghe di quelle dei nAChRs

Recettori AMPA

Varietà di segnali eccitatori:

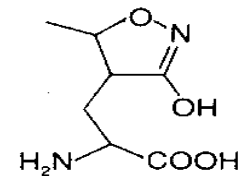
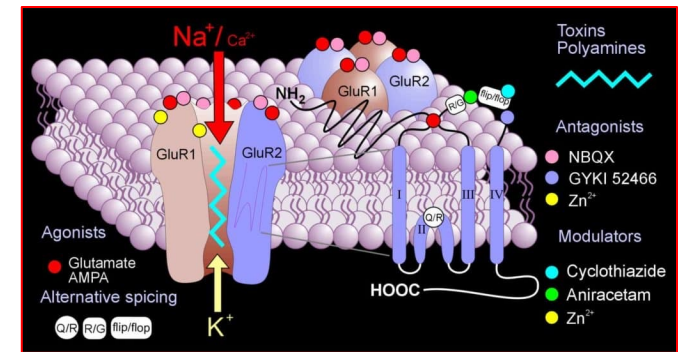
- ❖ Hanno cinetiche di attivazione/inattivazione e desensitizzazione molto rapide
- ❖ Sono permeabili al Na^+ (entrata) e K^+ (uscita)
- ❖ Sono localizzati nella densità postsinaptica (PSD)
- ❖ Sono responsabili della risposta eccitatoria rapida (depolarizzante) tipica delle sinapsi glutamatergiche

➤ Agonista: AMPA

➤ Antagonista: CNQX (6-ciano-7-nitroquinaxalin-2,3-dione)

Azioni:

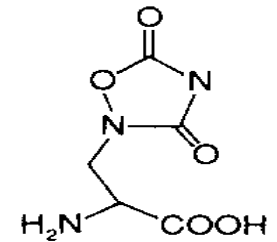
- ❖ Processamento sensoriale
- ❖ Apprendimento (ruoli diversi nello sviluppo)
- ❖ Regolatore del dolore (media i segnali dolorifici)
- ❖ Induzione di crisi epilettiche



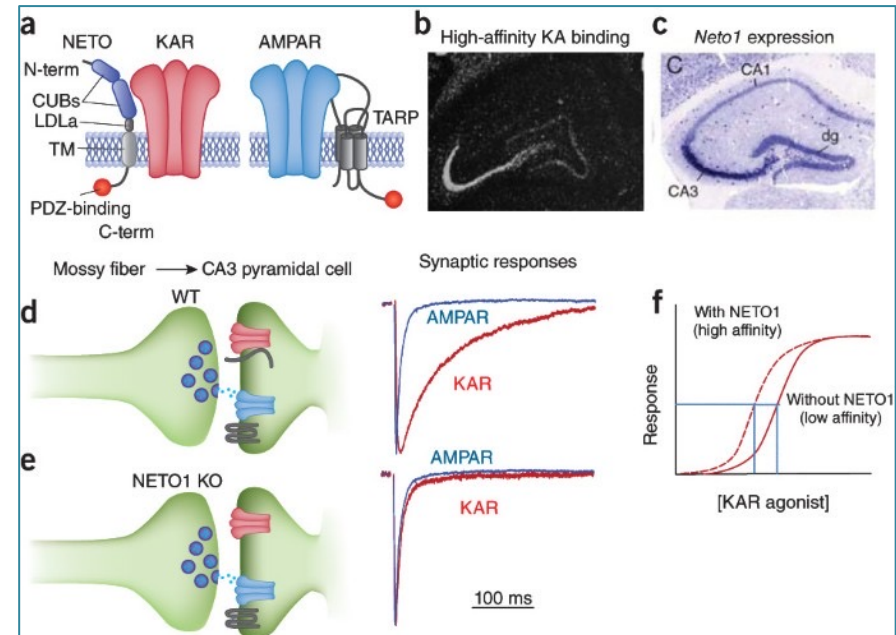
AMPA

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

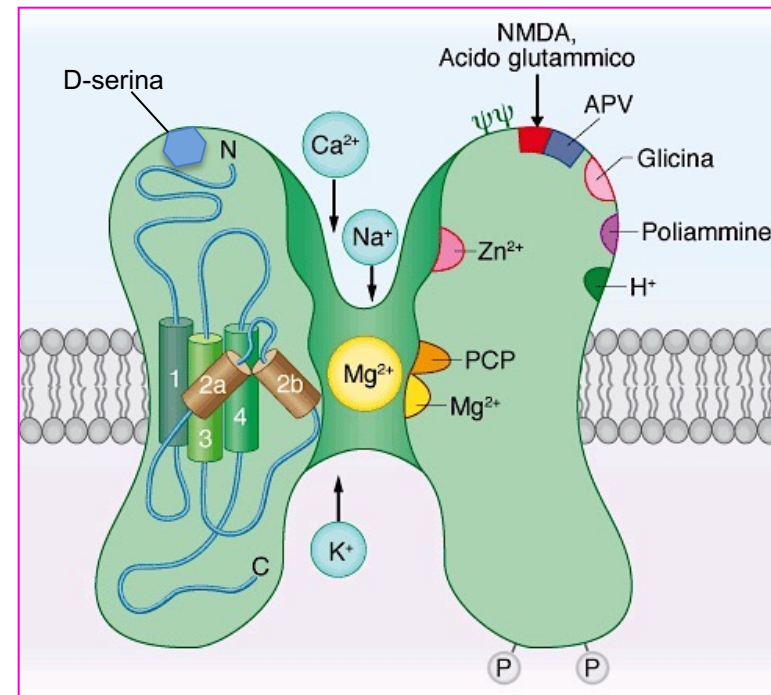


Straub, C. et al. *Nat. Neurosci.* **14**, 866–873 (2011)

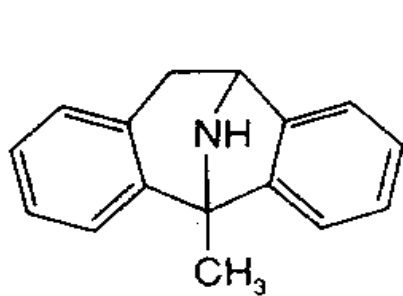
Recettori NMDA

NMDA (N- metil-D-aspartato)

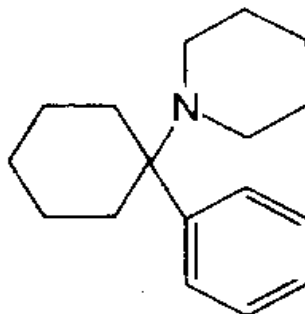
- Molto espressi in corteccia e ippocampo:
7 varianti di NMDAR1; 4 varianti di NMDAR2
- L'attivazione richiede L-glicina e D-serina come co-agonisti
- Ha molti siti di legame e ligandi:
 1. sito per il glutammato e NMDA
 2. sito per la L-glicina
 3. sito per il Mg^{2+}
 4. sito per lo Zn^{2+}
 5. sito 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)



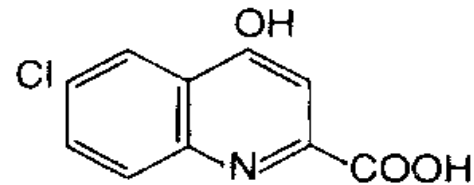
Phencyclidina, MK-801 e ketamina sono bloccanti dell'apertura del canale dei recettori NMDA



MK-801 (Dizolcipina)



Fenciclidina (PCP)



Ketamina

NOTA:

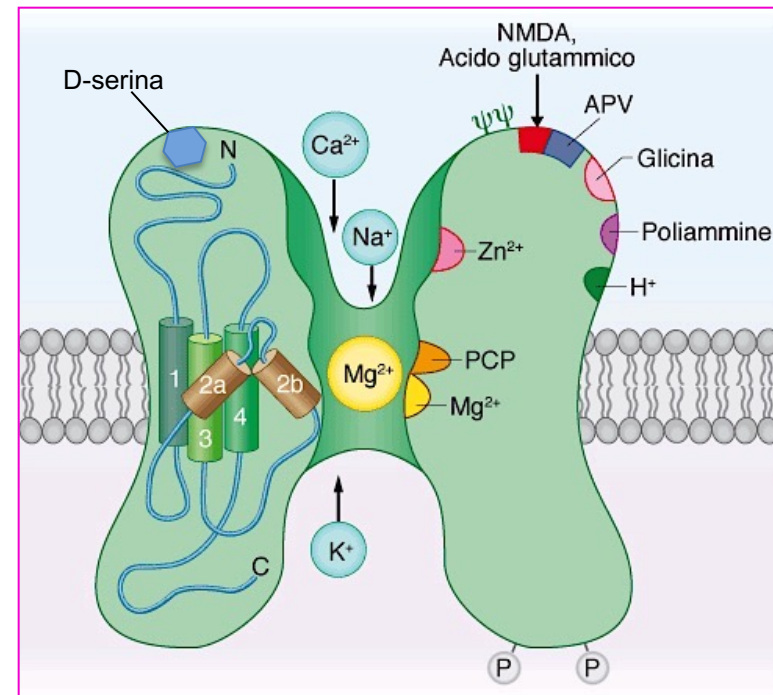
La **Fenciclidina** è una sostanza allucinogena ad azione oppiomimetica (usata come droga negli anni '60-'70)

•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 L-glicina e D-serina come co-agonisti
- Ha molti siti di legame e ligandi:
 1. sito per il glutammato e NMDA
 2. sito per la L-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)

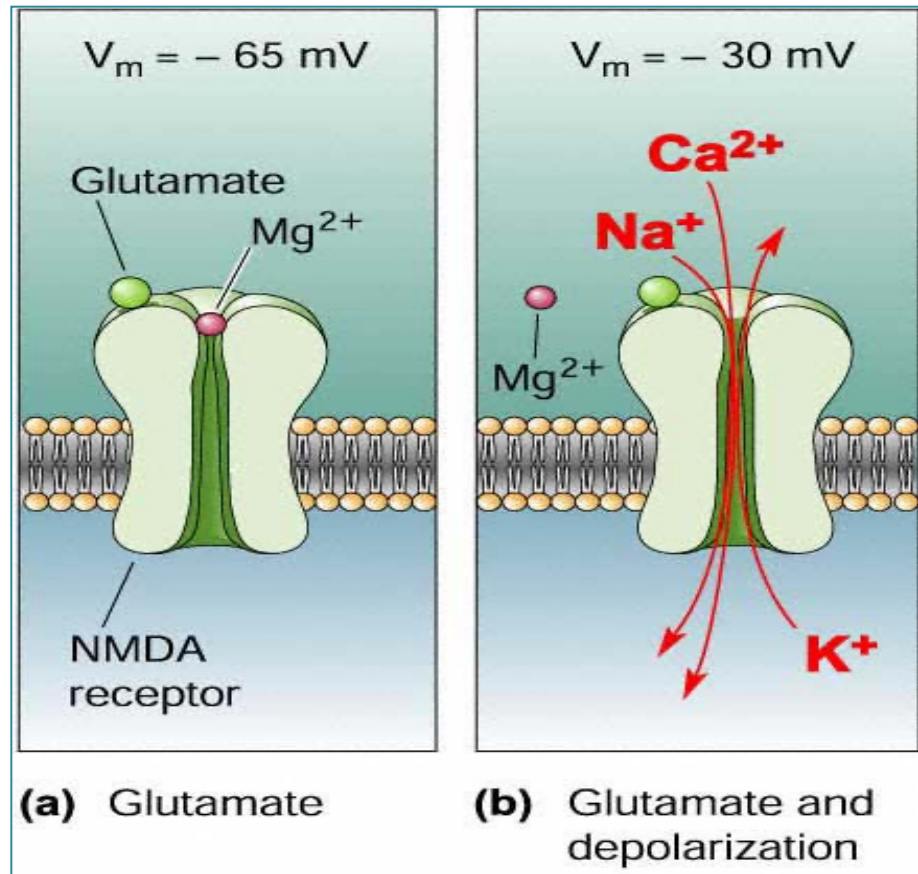


I recettori NMDA sono bloccati da uno ione Mg^{2+} con modalità voltaggio-dipendente

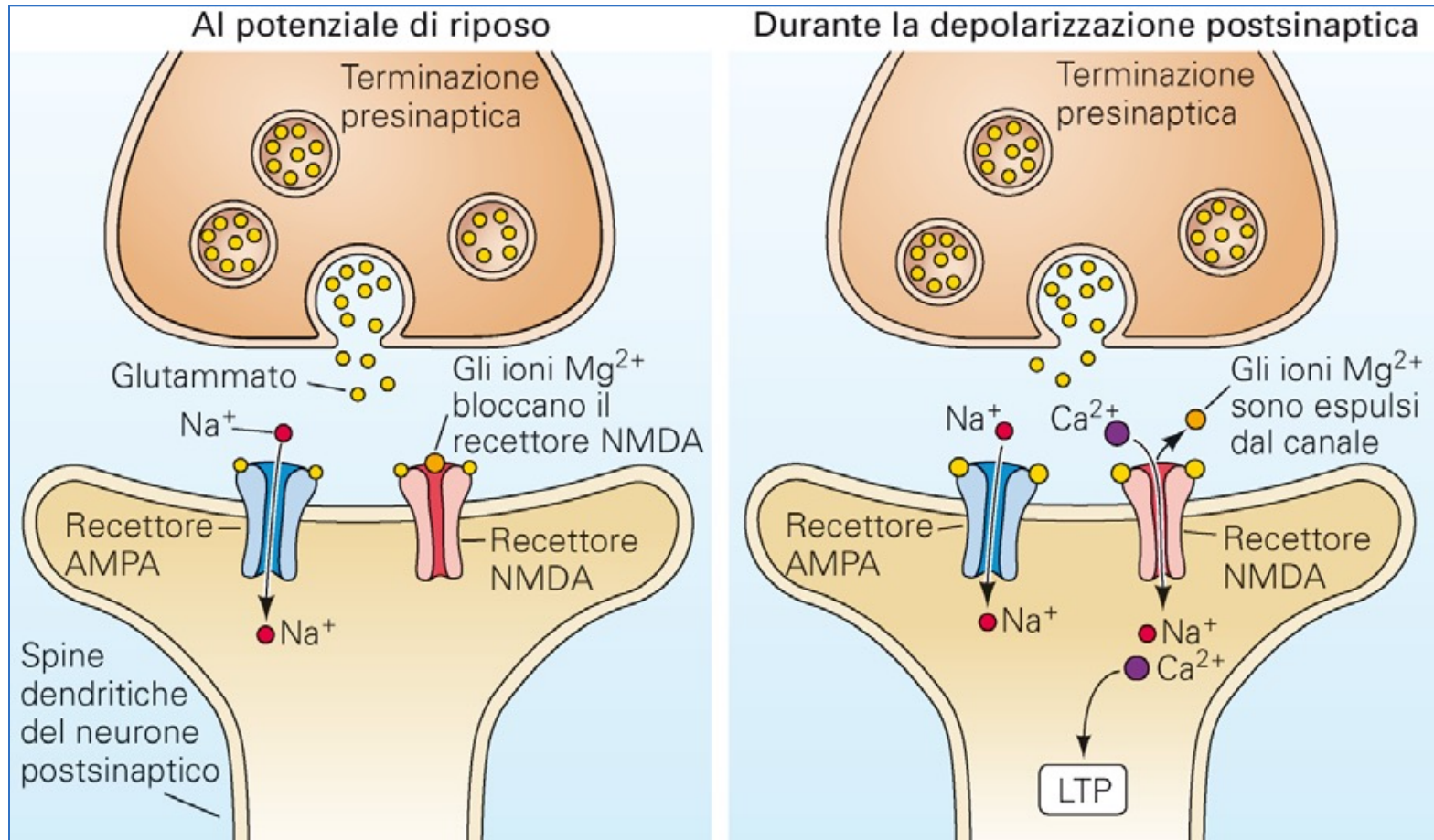
Mantenuto inattivo dallo ione Mg^{2+} all'interno del canale

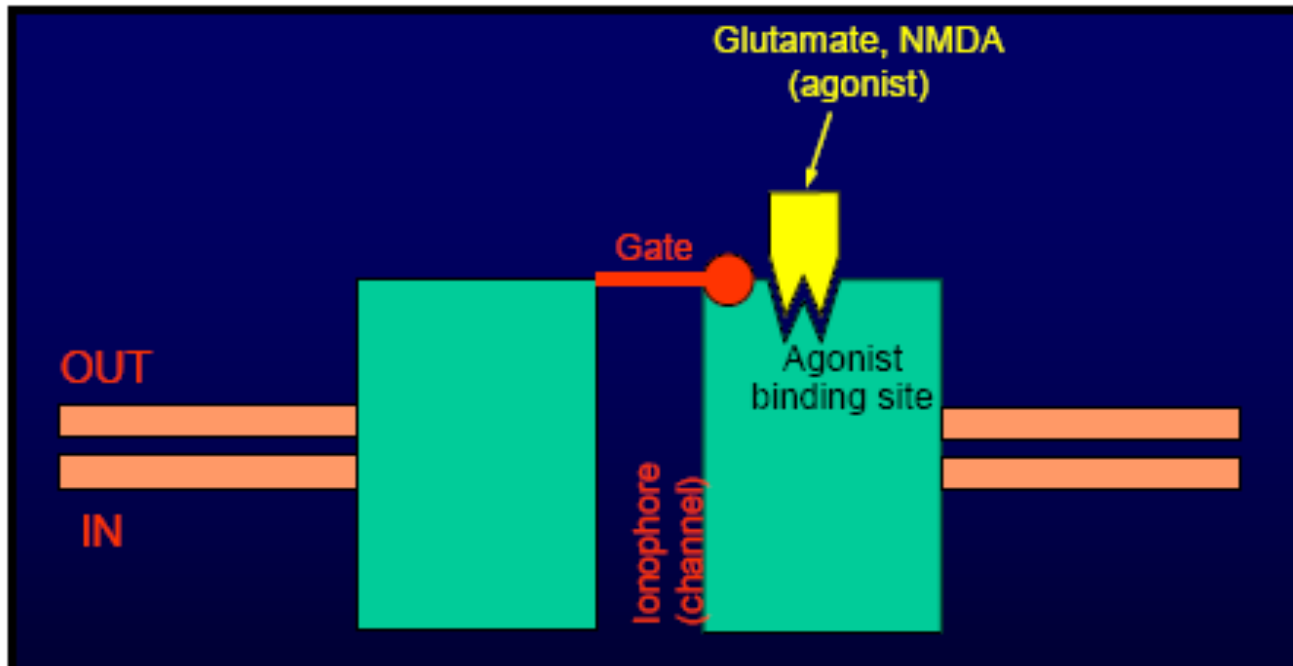
E' richiesta una depolarizzazione per spostare lo ione e consentire l'attività del canale

“Coincidence detector”: si attiva solo in casi di attività ripetuta o simultanea in sinapsi adiacenti

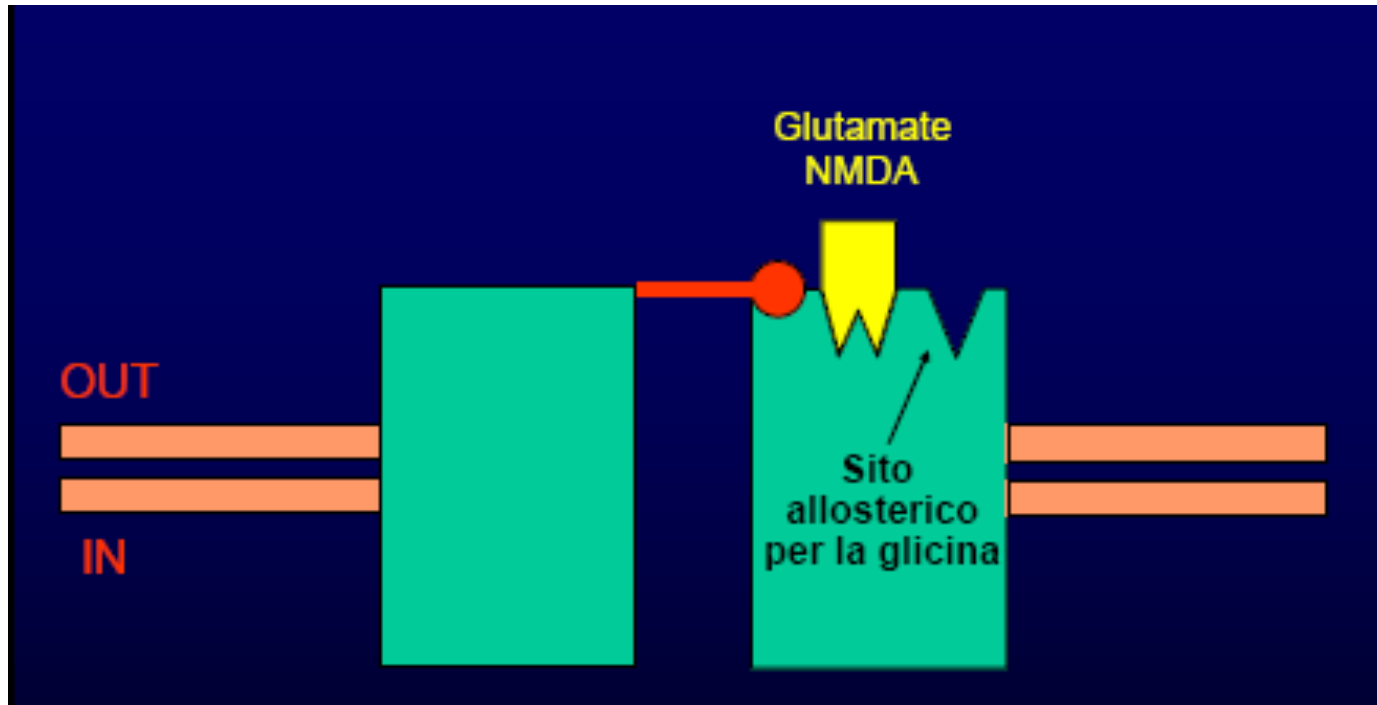


Attivazione recettori NMDA nella stessa sinapsi

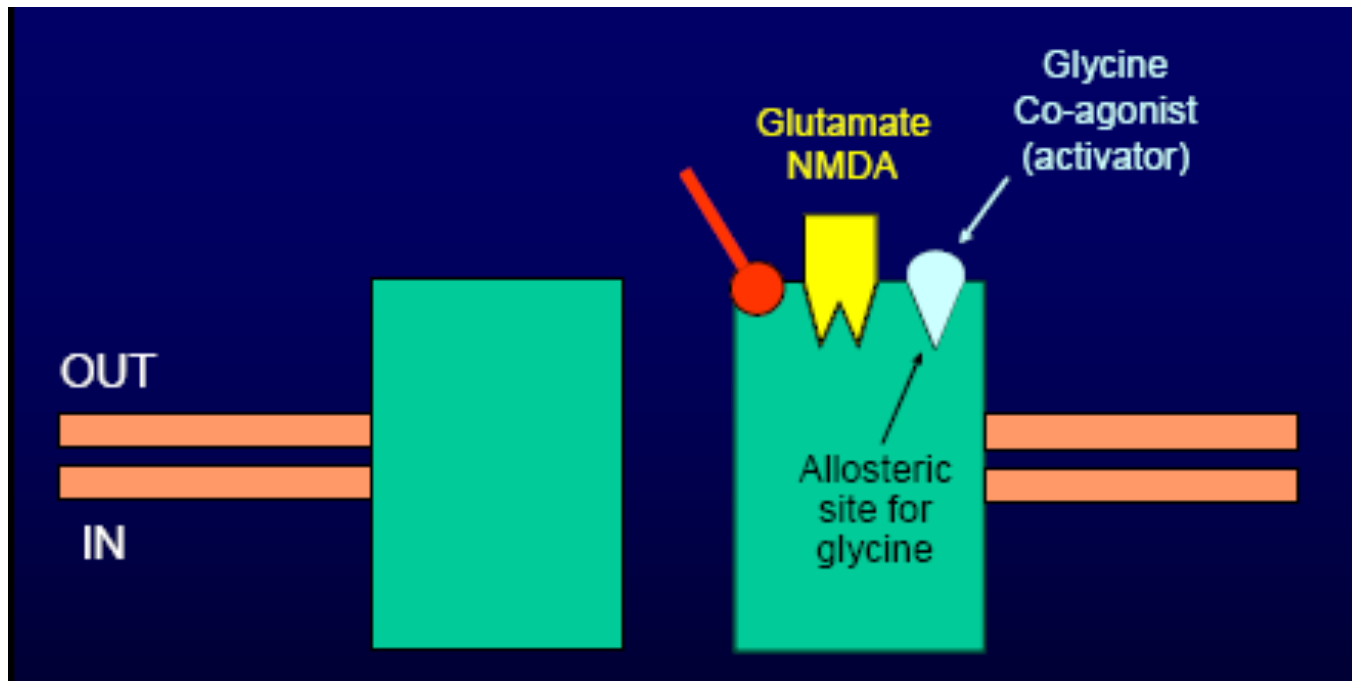




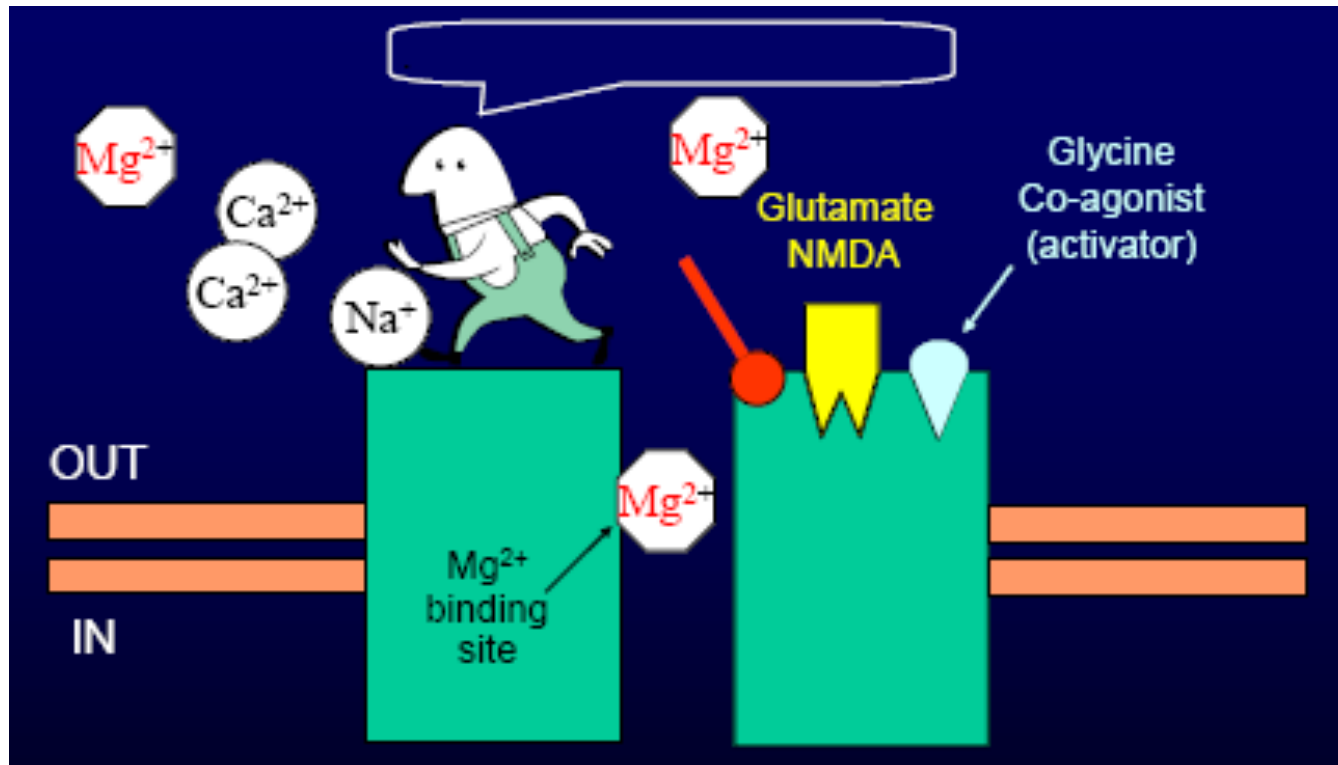
Il complesso NMDA-recettore ha un sito di legame per l'agonista, ma l'occupazione del sito di legame del NMDA o del glutammato non è sufficiente ad "aprire il gate"



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

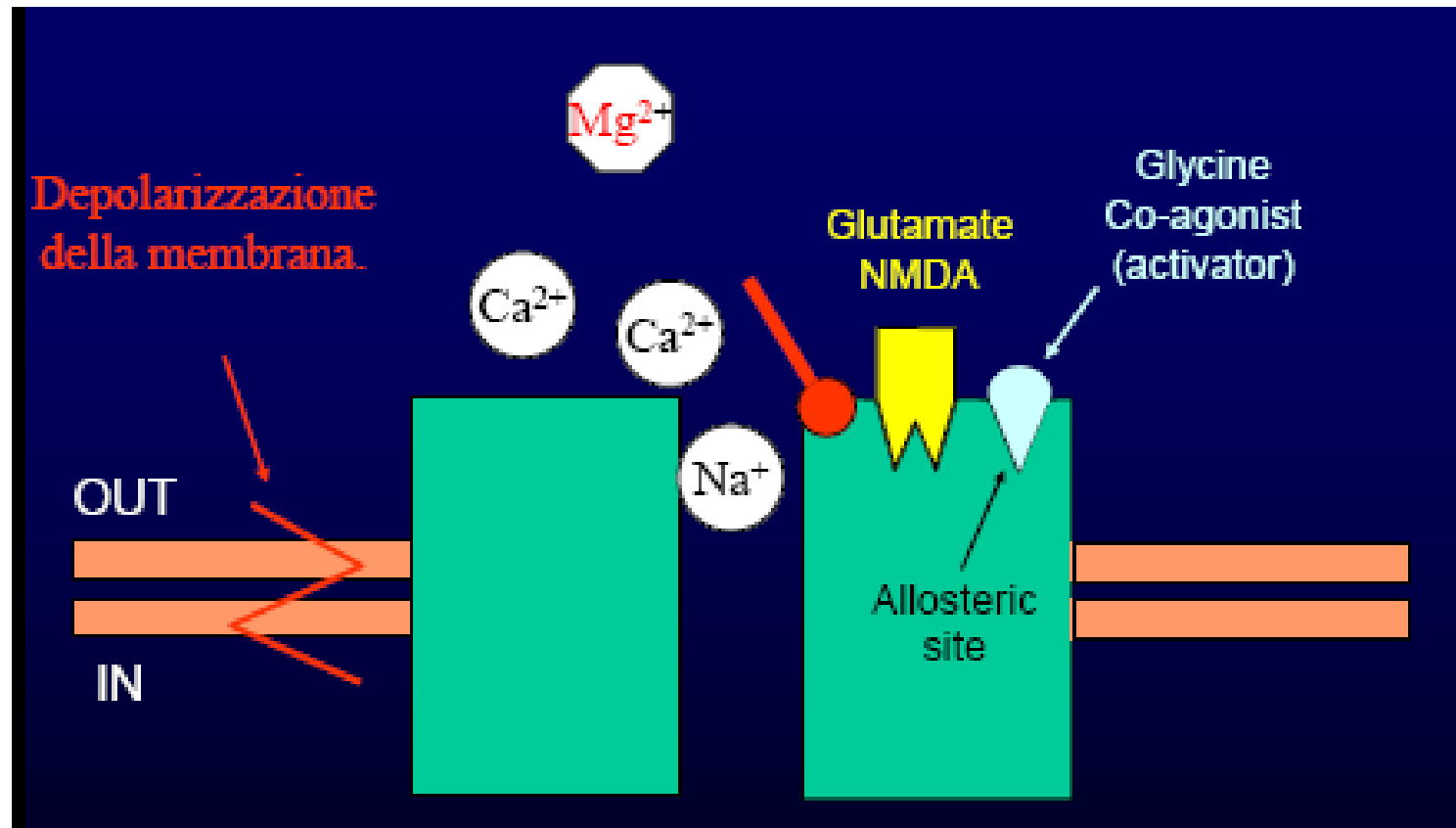


La glicina potenzia l'affinità del glutammato per il proprio recettore ed è privo di attività intrinseca (agonista allosterico)



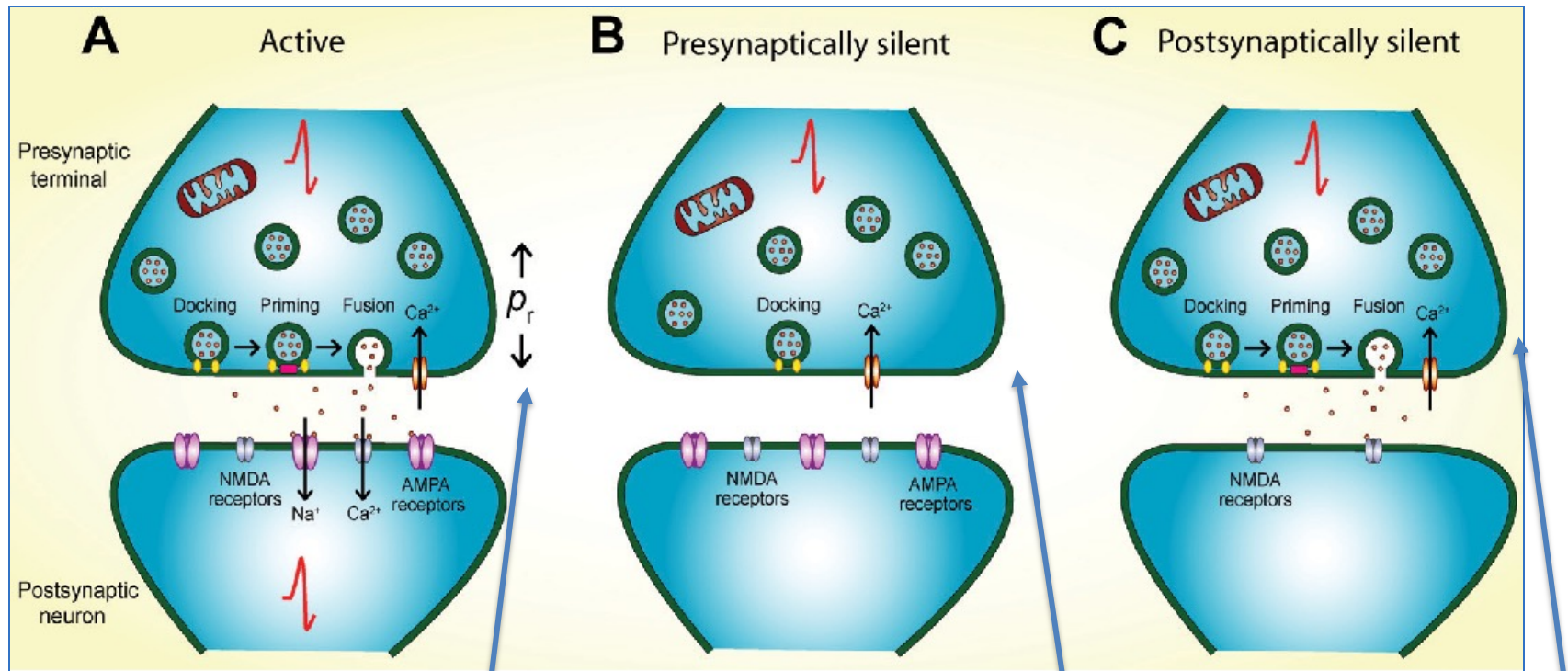
La sola apertura del “gate” non è sufficiente per lasciar passare gli ioni attraverso il complesso NMDA-recettore

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

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**

L' influsso di calcio mediato dall'attivazione del recettore NMDA ha importanti effetti biologici sul neurone

Sviluppo, plasticità, apprendimento:

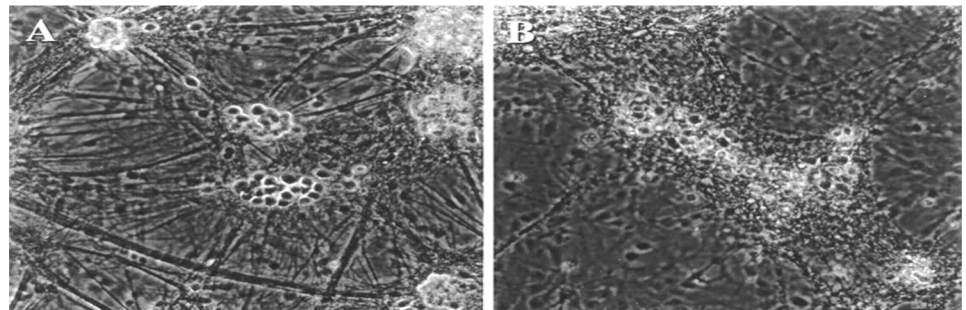
- Effetti di tipo trofico

- 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

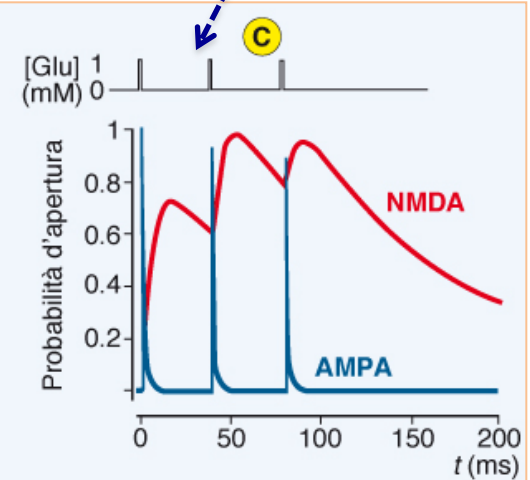
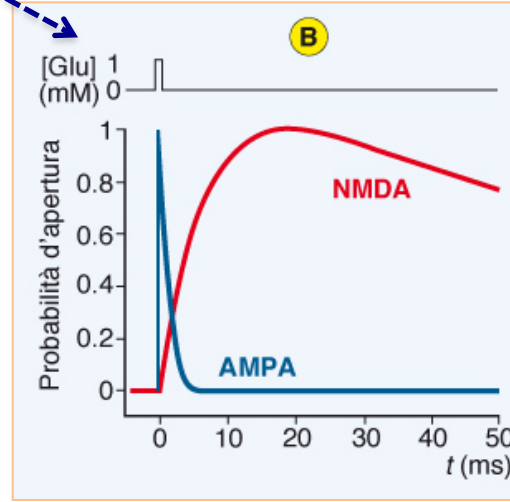
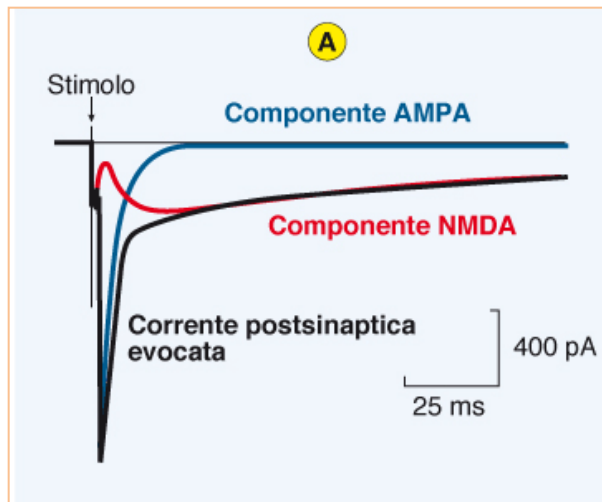
Le correnti post-sinaptiche glutamatergiche hanno una componente veloce ed una lenta

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

In presenza di stimoli ripetuti, la lenta disattivazione dei recettori NMDA produce un effetto cumulativo, aumentando la probabilità di apertura con gli stimoli successivi.

Questa differenza è cruciale per la plasticità sinaptica, come il potenziamento a lungo termine (LTP)



+ APV (acido 2-amino-5-fosfonovalerico): blocco dei recettori NMDA

+ CNQX (6-ciano-7-nitroquinaxalin-2,3-dione): blocco dei recettori AMPA

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

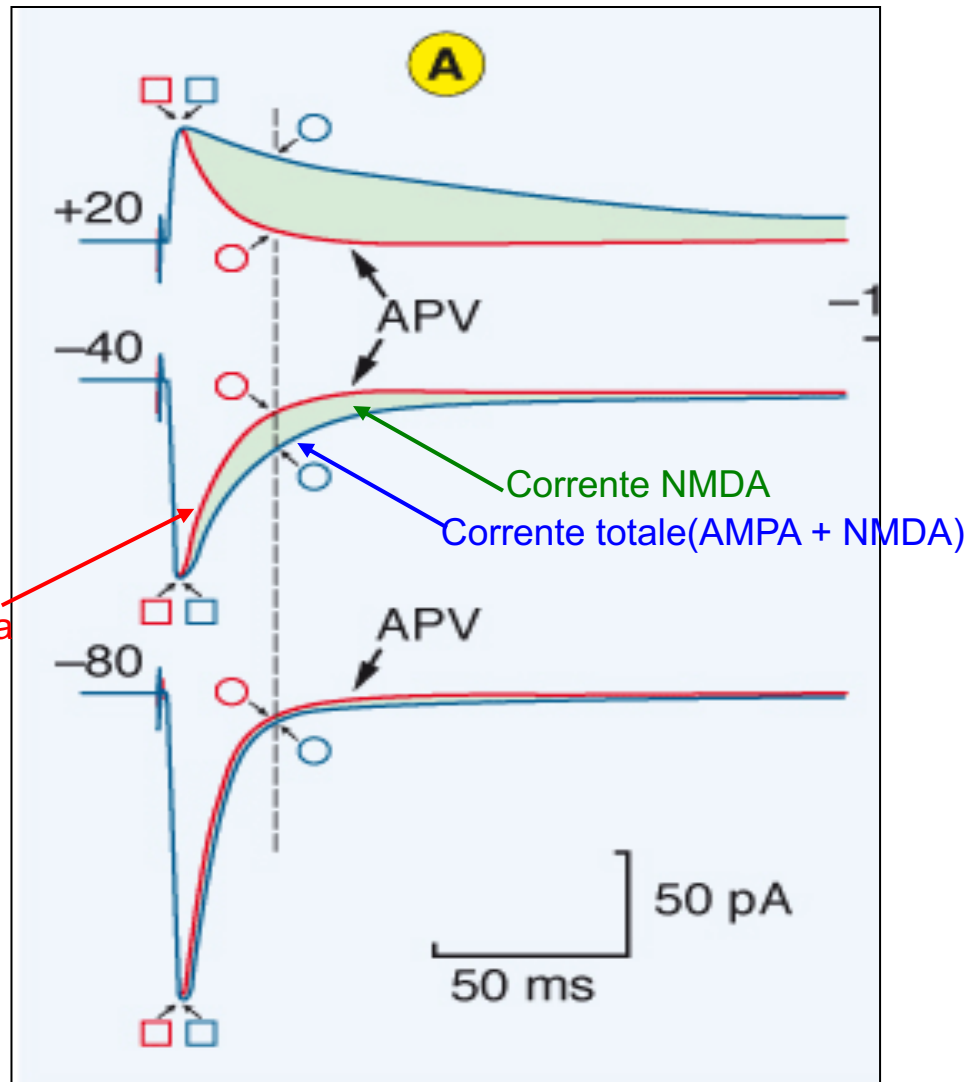
□ corrente precoce prima di APV

□ corrente precoce dopo APV

○ corrente tardiva prima di APV

○ corrente tardiva dopo APV

Corrente "veloce" mediata
dai recettori AMPA



L'alterazione dei recettori NMDA si ipotizza alla base dello sviluppo precoce di patologie psichiatriche

