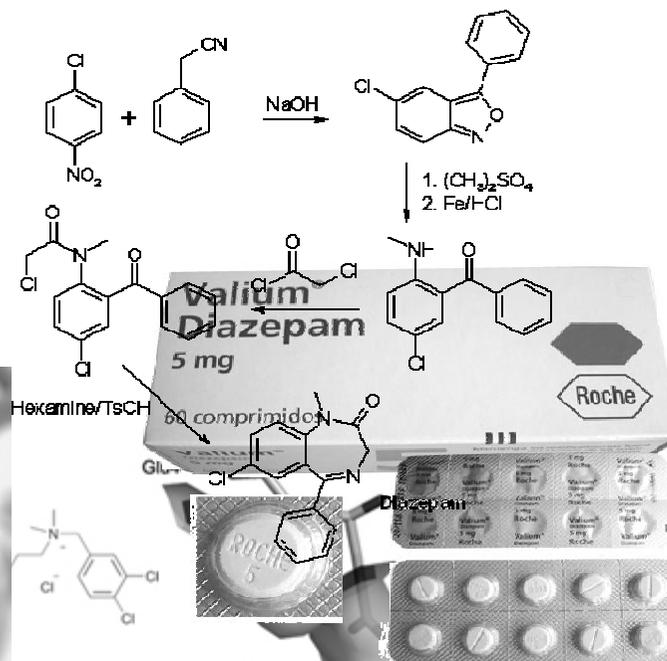


Chimica Farmaceutica e Tossicologica – Parte II



Stefano

Menù (turistico) del semestre di CFTII

•Parte prima: generale

Le basi chimico-fisiche dell'interazione farmaco-bersaglio molecolare;

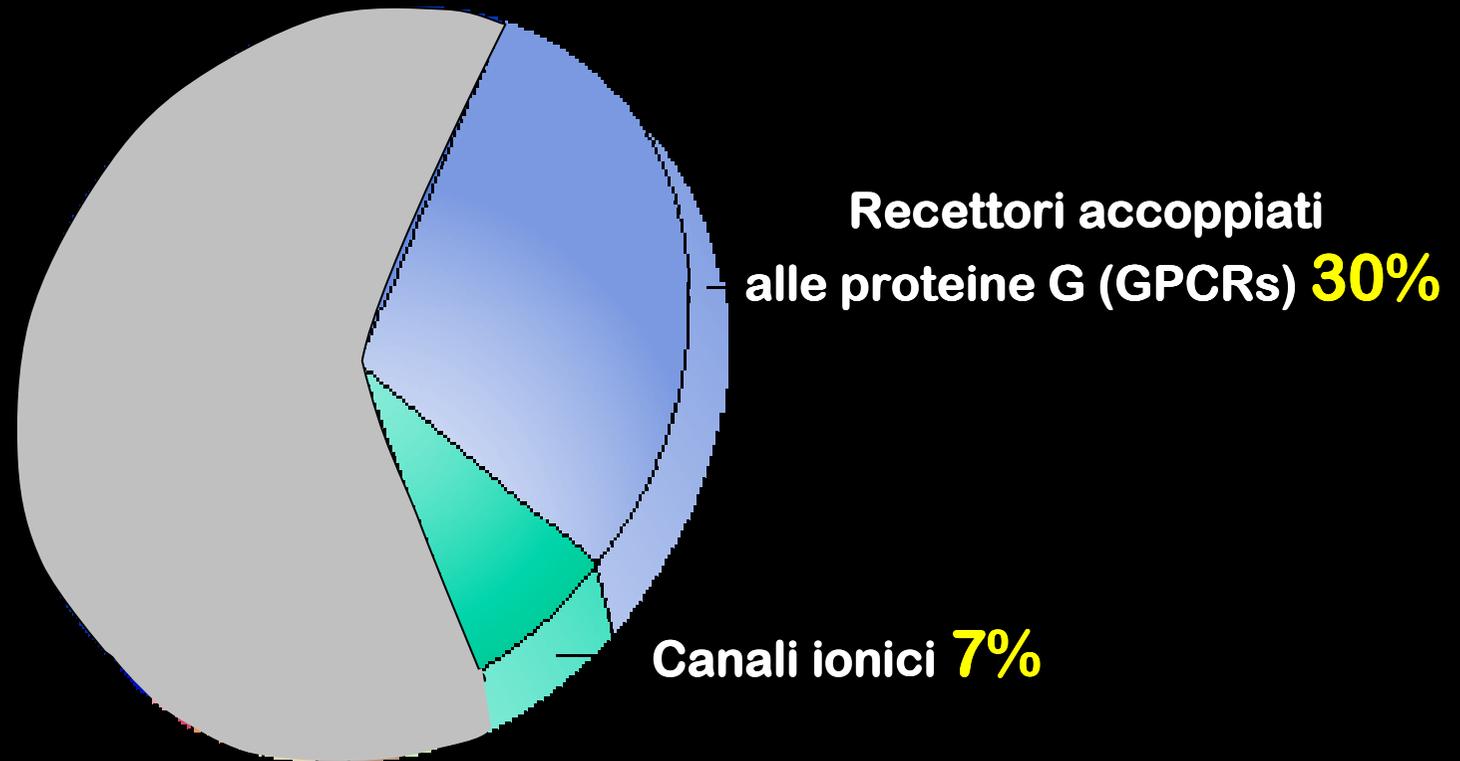
✓ Sistemi di comunicazione cellulare

•Parte seconda: sistematica

Farmaci terapeuticamente rilevanti in patologie del SNC, dell'apparato cardiovascolare, del sistema immunitario e del sistema riproduttivo



Ritorniamo ancora sull'areogramma:

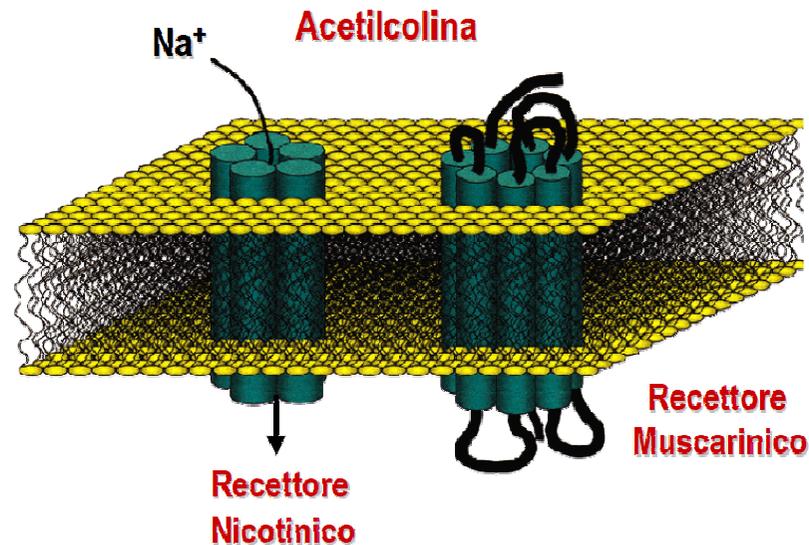




I canali ionici: torniamo per un attimo alla teoria dei sistemi

Informazione codificata chimicamente: *neurotrasmettitori, ormoni...*

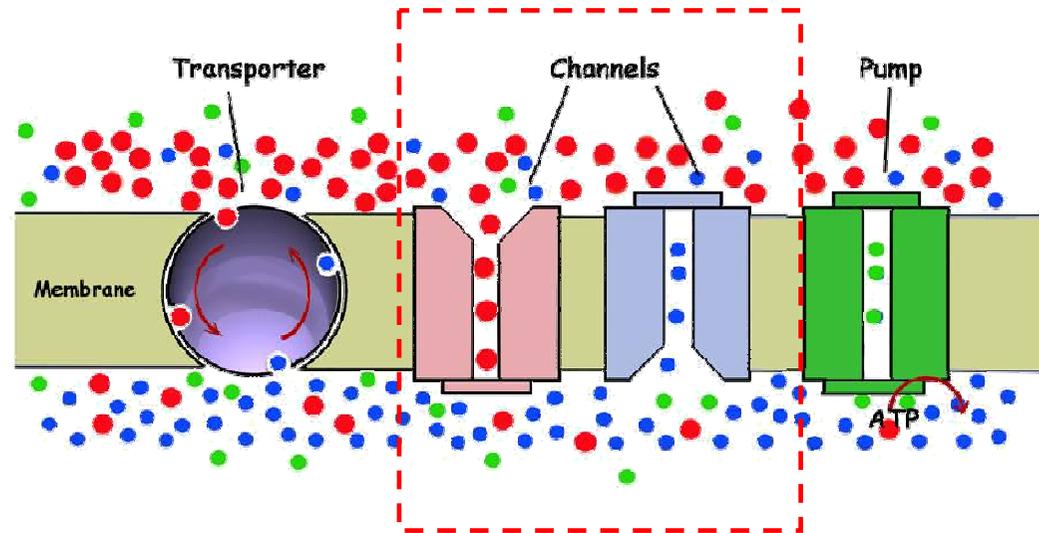
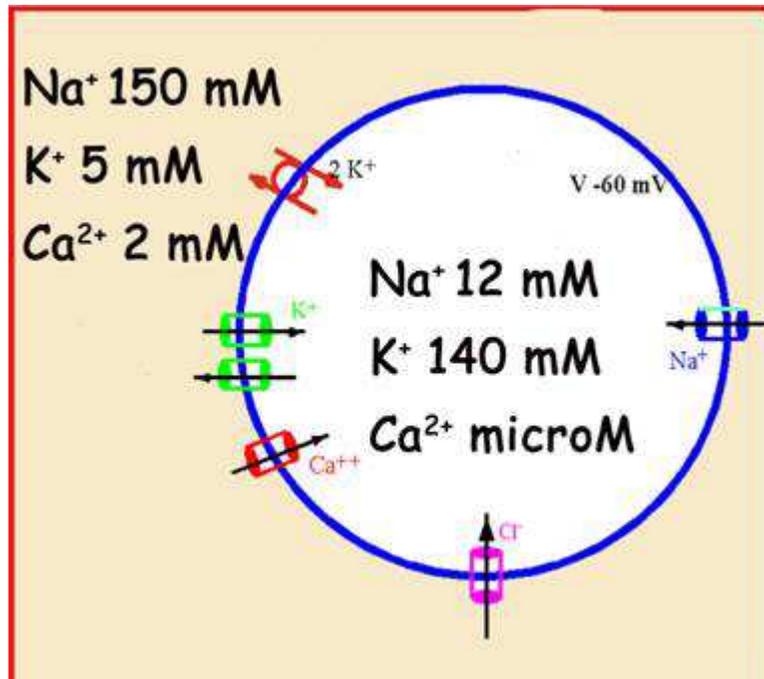
Informazione codificata elettro-chimicamente: *gradiente di concentrazione ionica (in/out) e potenziali elettrochimici...*



Adattato da C.C. Felder et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4333



Perché esiste una informazione classificabile elettrodinamicamente?

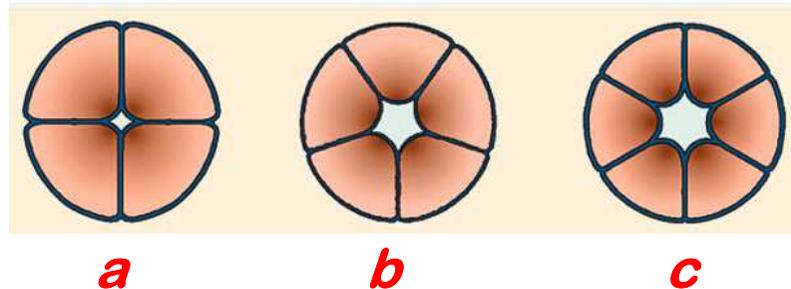


... in particolare le corrette concentrazioni ioniche sono essenziali per la sopravvivenza della cellula e per la comunicazione tra cellule.



I canali ionici: proviamo a classificarli

- A) i **canali ionici**, che consentono un *rapido flusso transmembranario* (*sempre secondo gradiente elettrochimico*) degli ioni inorganici.
- B) Ogni canale ionico è costituito da un certo numero di **subunità proteiche** (o **domini della stessa proteina**, come si vedrà meglio in seguito), **disposte "in cerchio"** in modo da delimitare un **poro transmembranario** contenente acqua.



- a) **4 subunità** (in genere di 6 STM): canali per i cationi (Na^+ , K^+ , e Ca^{2+}), molto spesso **voltaggio-dipendenti** → **potenziali d'azione**
- b) **5 subunità** (in genere di 4 STM): **recettori-canale** (canali cationici **chemio-dipendenti** o **recettori ionotropici** attivati da importanti neurotrasmettitori (es. acetilcolina, acido glutamico ecc. → **sinapsi "rapide"**)
- c) **6 subunità** (**connessine**, anch'esse in genere di 4 STM): **connessoni** delle giunzioni "gap"

C) La **struttura** dei canali ionici e le **proprietà funzionali** che ne derivano sono molto diversificate. Due aspetti (riconducibili a *parti distinte* della loro molecola) sono però particolarmente importanti: il **gating** e la **selettività**.

GATING:

Il poro interno al canale, per effetto di variazioni conformazionali della proteina, può passare ciclicamente da uno **stato chiuso** (impermeabile agli ioni) ad uno **stato aperto** in cui gli ioni passano *mediamente* ad una velocità di $10^6/\text{sec}$ [*più o meno lo stesso flusso che si avrebbe nella diffusione libera*].

Il termine **gating** (“gate” = porta, cancello) indica il processo per cui un fattore (o più fattori) **privilegia** la permanenza di una certa classe di canali nello stato aperto (o nello stato chiuso).

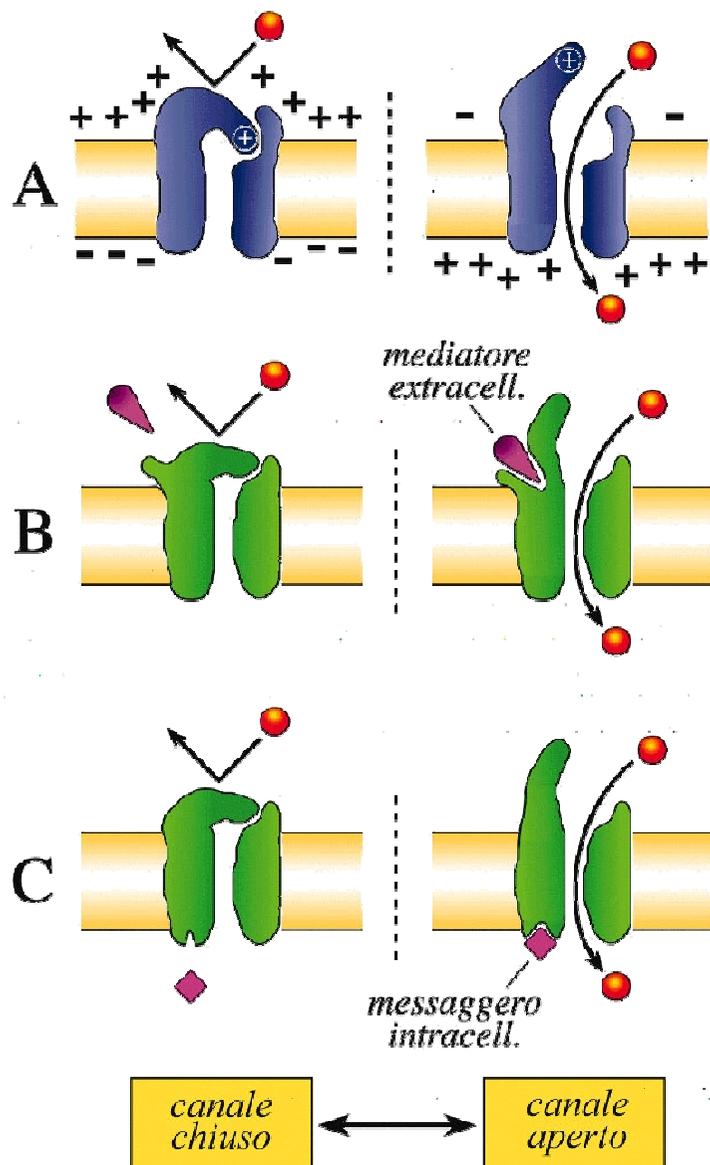
La casistica è molto **complessa**:

➤ alcuni canali (**canali di “leakage”**) restano **sempre aperti** (“**canali senza gating**”).

Fisiologia → **potenziale di membrana in condizioni di riposo**

➤ alcuni vengono aperti dalla distensione della membrana (**stretch-channels** o **mechanosensitive-channels**).

Fisiologia → **meccano-recettori**, es. corpuscoli di Pacini, cellule ciliate dell’orecchio interno,



➤ alcuni (A) vengono aperti (o chiusi) da una *variazione del potenziale transmembranario*. Si tratta dei *voltage-operated channels* o *VOC*)

Fisiologia → es. *potenziale d'azione* (nervoso, muscolare, cardiaco. ..)

➤ alcuni (B e C) vengono aperti (o chiusi) dal *legame di "mediatori" extracellulari coi rispettivi recettori membranali*. Si tratta dei (*receptor-operated [o ligand-operated] channels* o *ROC*)

In questo caso il "gating" del canale può essere:

- *diretto* (B), quando il "sito" recettoriale fa parte del canale ("*receptor-channels*" o "*ionotropic-receptors*")

Fisiologia → es. il recettore "nicotinico" per l'acetilcolina della *placca neuromuscolare*.

- *indiretto* (C), quando il "sito" recettoriale per il messaggero extracellulare è situato *altrove* nella membrana.

In questo caso il canale viene aperto (o chiuso) dall'azione di un *secondo messaggero* (o da *altri eventi biochimici* da esaminare caso per caso) che agisce sul *versante intracellulare* del canale.

Fisiologia → es. i *fotorecettori* retinici o i *recettori olfattori*.

NB: queste vignette hanno un puro valore *didattico* e non sono aderenti alla realtà dei fatti. Ad es. la "gate" è solitamente disposta al *versante intracellulare* (e non a quello extracellulare) del canale.

SELETTIVITA':

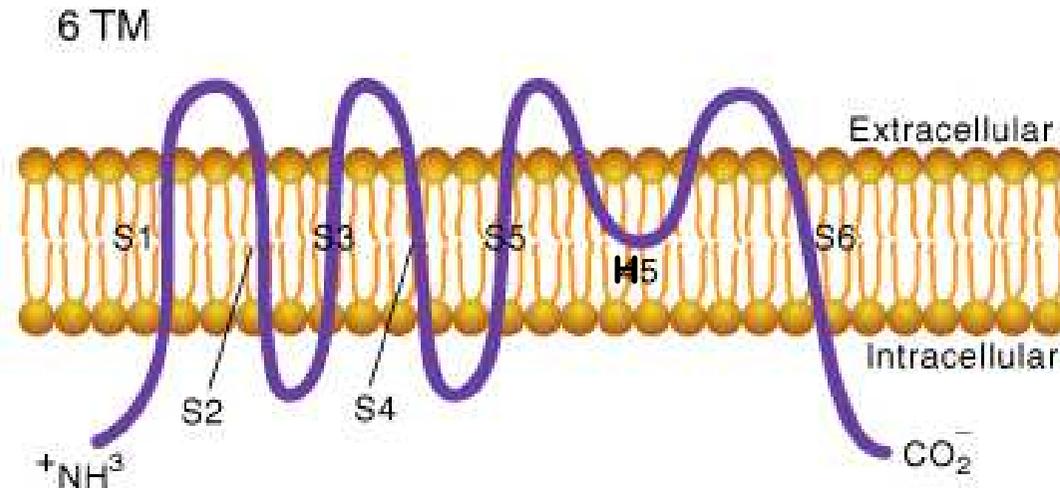
- La **selettività** indica lo ione (o gli ioni) che possono attraversare la membrana quando il canale si trova nello stato aperto.
- alcuni canali sono selettivi (\approx) per **un'unica specie ionica** (es. Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-).
Fisiologia → canali di **leakage**, canali **voltaggio-dipendenti** e **recettori-canali delle sinapsi inibitorie** (queste sono selettivamente permeabili al Ct)
- alcuni sono selettivi per **un gruppo di specie ioniche**, tipicamente per i **cationi** (o per gli **anioni**).
Fisiologia → praticamente tutti gli altri canali sono **canali cationici** (ROC delle **sinapsi eccitatorie**, canali dei **recettori sensoriali**)



Canali ionici voltaggio-dipendenti (VOC)

Il poro è delineato da 4 subunità o pseudosubunità;
Ciascuna contiene 6 segmenti TM (S1-S6) e una regione H5
(loop P).

Questa è una delle 4
(pseudo)subunità



Vi appartengono:

Canali voltaggio-dipendenti del Na^+ , Ca^{2+} e K^+

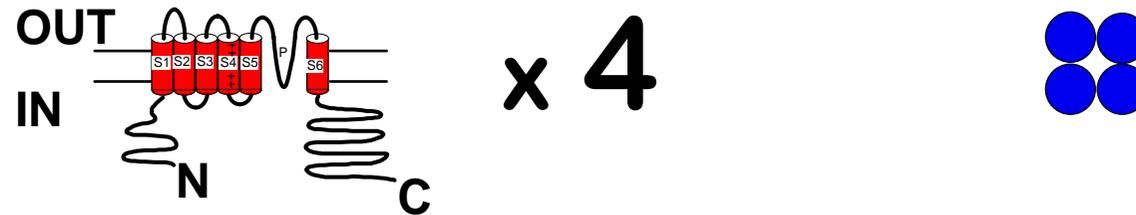
Canali del K^+ Ca^{2+} -attivati

Canali cationici attivati dall'iperpolarizzazione, ecc.

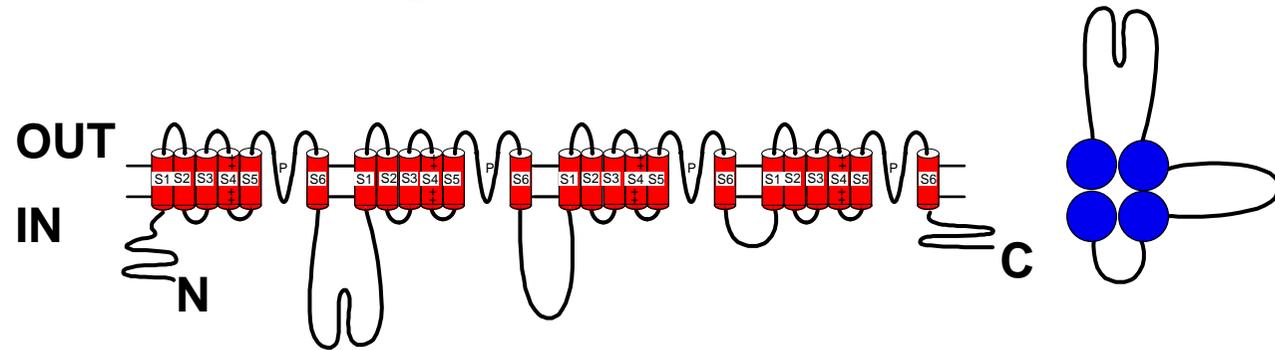


Canali ionici voltaggio-dipendenti (VOC)

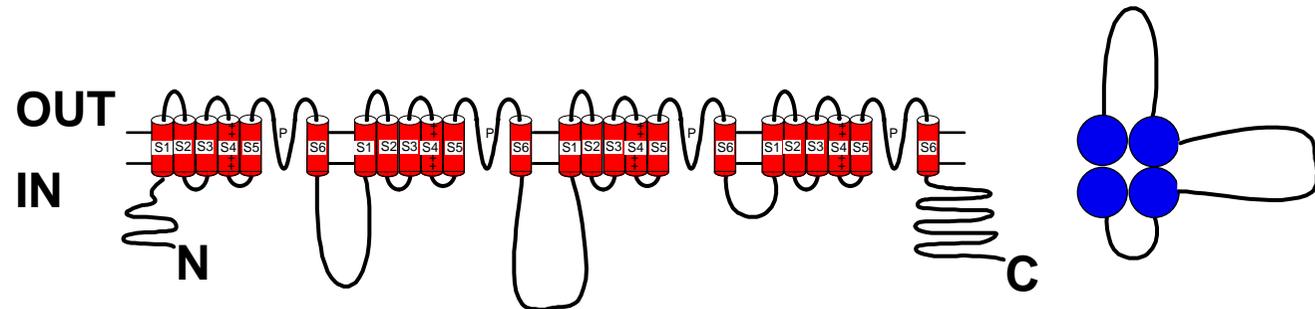
K⁺ channel



Na⁺ channel

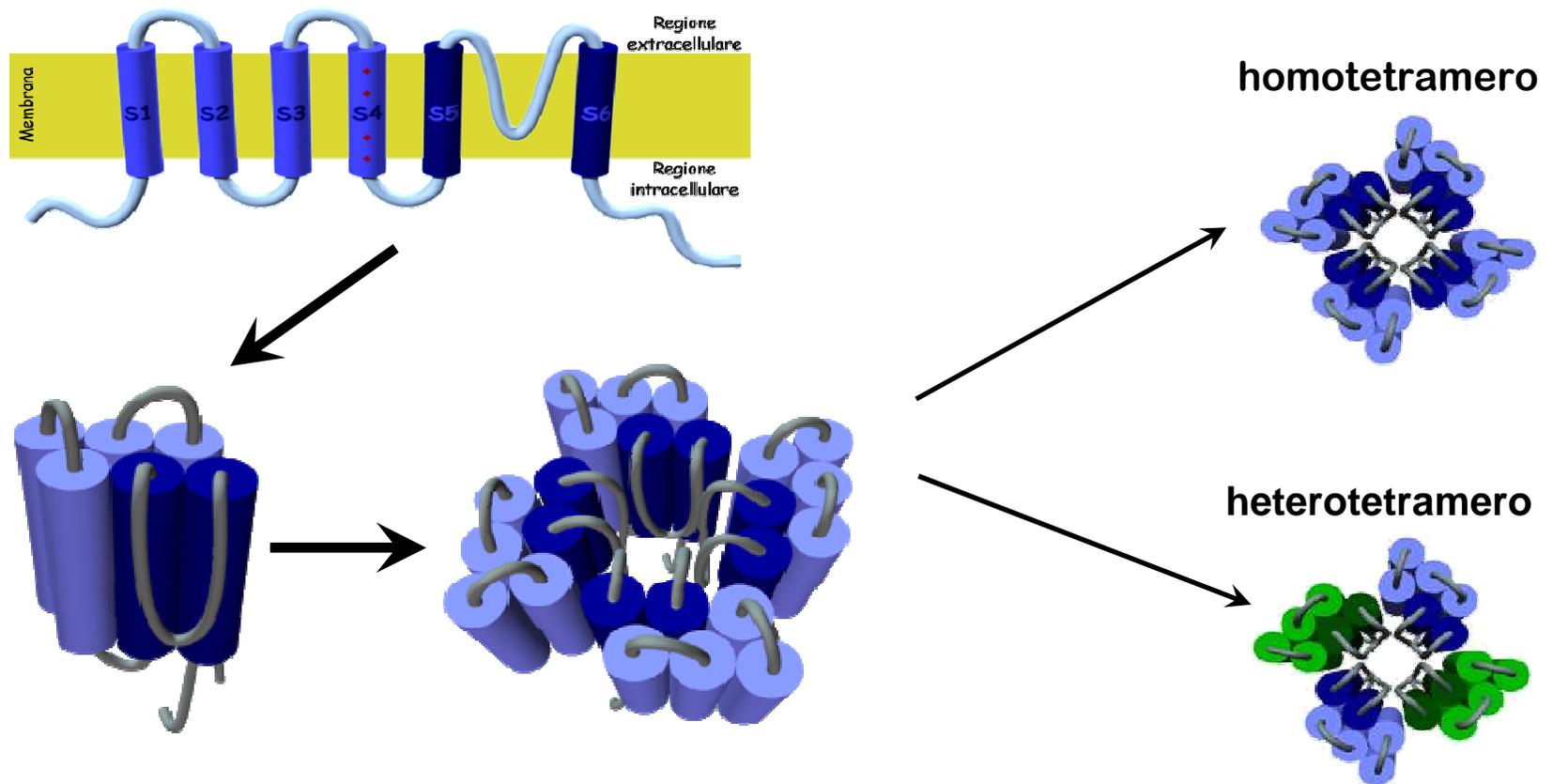


Ca²⁺ channel





ecco un esempio di assemblaggio:



homotetramero

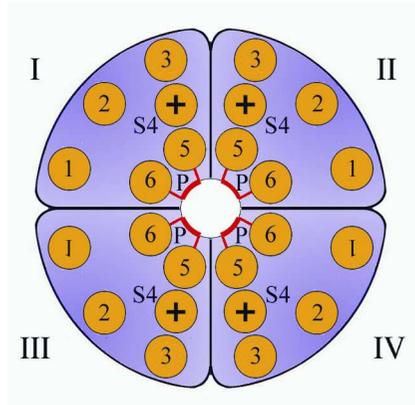
heterotetramero



Il gating dei canali VOC:

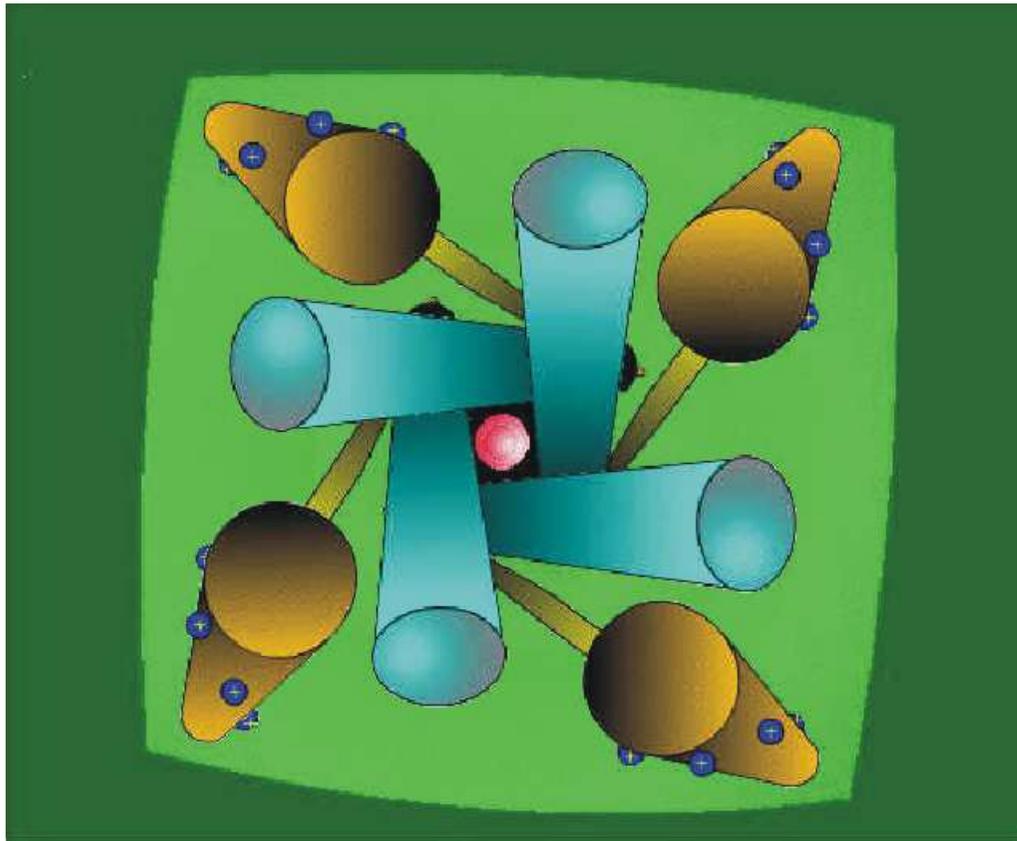
I canali ionici voltaggio-dipendenti contengono sensori del voltaggio intrinseci

Il segmento S4 corrisponde al **sensore del voltaggio**



Sensore del voltaggio – Nella determinazione della struttura primaria della subunità alfa del canale del Na^+ , ha subito attratto l'attenzione l'ordinata **disposizione di cariche positive sul segmento S4** (1 ogni 3 residui, quasi sempre Arg o Lys), che poi s'è trovata costantemente anche nei canali VOC del Ca^{2+} e del K^+ . Si è visto che sostituendo (con mutazioni puntiformi) questi aa con residui apolari, la voltaggio-dipendenza del canale si riduce ed alla fine scompare.

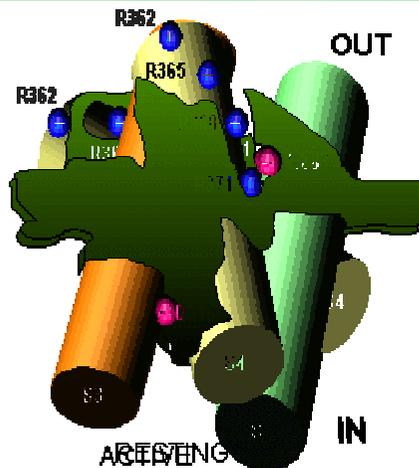
E' stato allora proposto il **modello dell'elica scorrevole** (“**sliding helix**”):



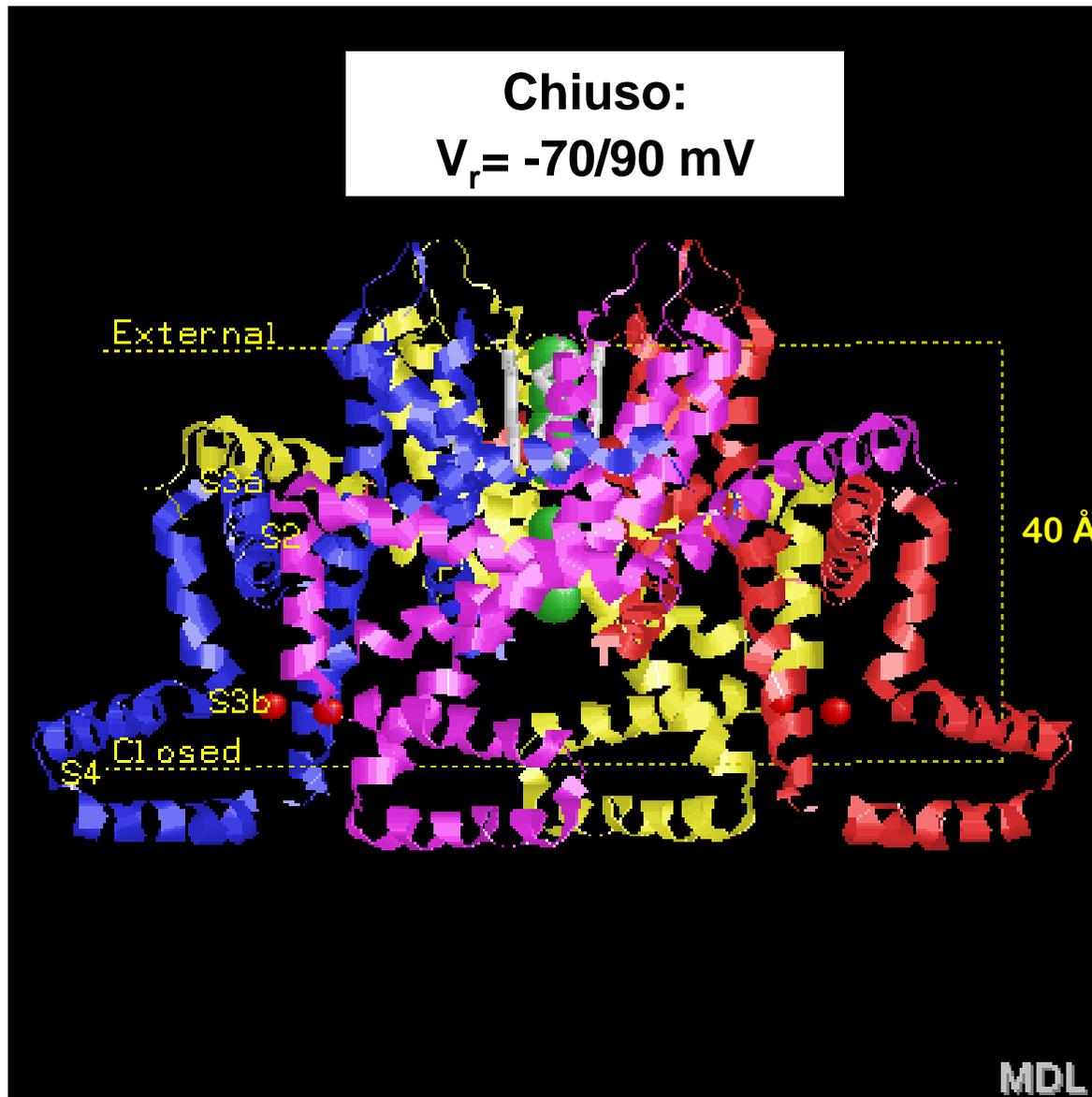
In ognuno dei 4 domini transmembranari, S4 (interposto tra S2, S3 ed S5) godrebbe di notevole mobilità. Si ritiene che:

a) **in riposo**, le sue cariche positive (5/8) siano “stabilizzate” (neutralizzate) da altrettante cariche negative posizionate sui STM circostanti (2, 3 e 5). In riposo, le gates di attivazione si troverebbero (prevalentemente) nello stato di chiusura.

b) **quando la membrana viene depolarizzata**, S4 slitterebbe verso l'esterno come farebbe un *cacciavite*, con “passi” di ca. 2Å cui corrisponde una *rotazione assiale di ca. 60°*. La variazione conformazionale associata a questo spostamento farebbe sì che la gate di attivazione collegata passi nello stato di apertura.

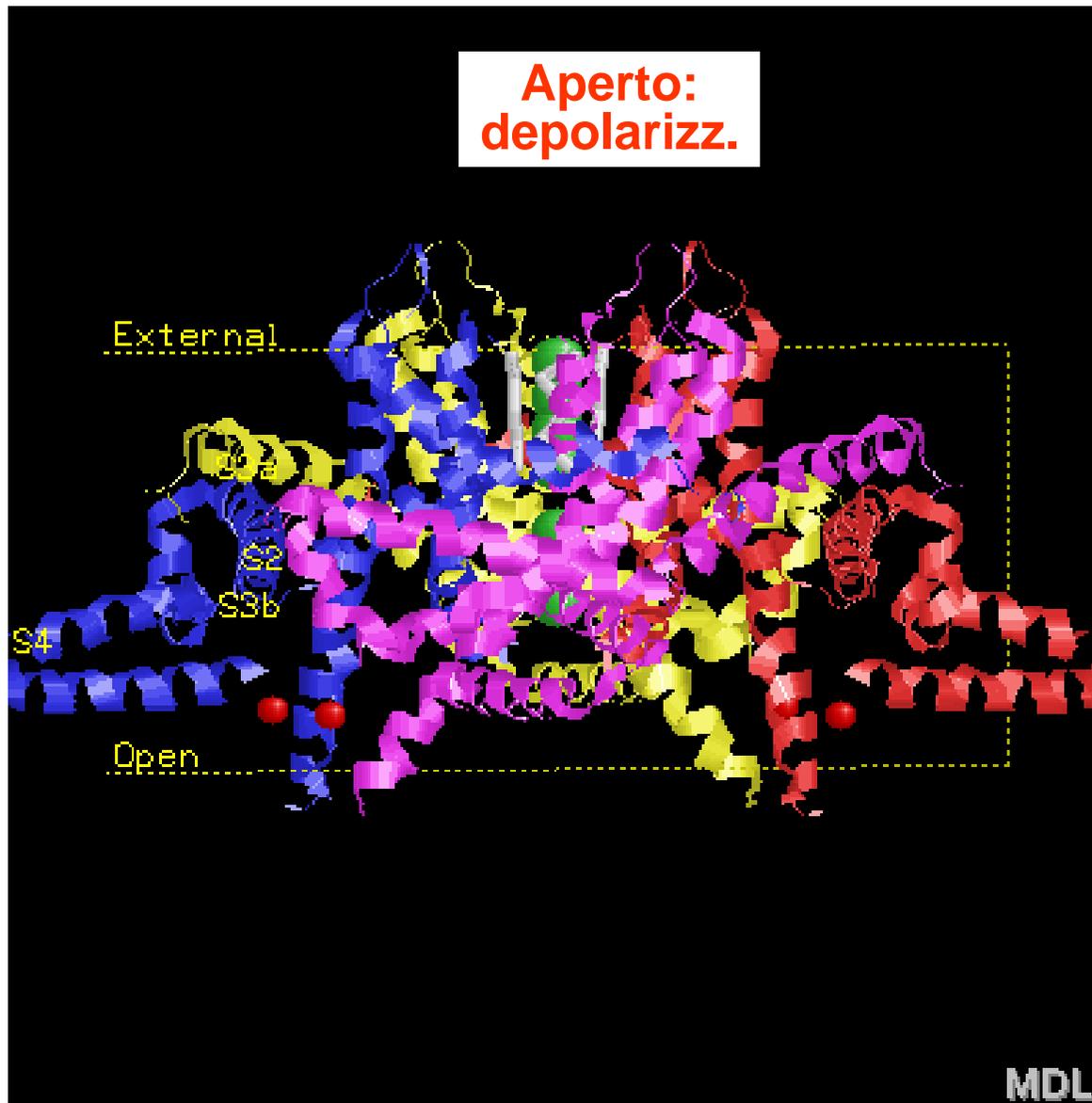


Conformazioni del Sensore del Voltaggio



Vista Laterale: Le linee orizzontali demarcano approssimativamente i contorni della membrana. Si intravedono 6 ioni K^+ ; K1-K4 sono nel filtro di selettività. I residui 196-199 comprendono il filtro di selettività e ne è mostrata l'ossatura in bianco. I gruppi C=O della catena principale di tali residui formano legami di coordinazione con gli ioni K^+ .

Conformazioni del Sensore del Voltaggio



Vista Laterale: Le linee orizzontali demarcano approssimativamente i contorni della membrana. Si intravedono 6 ioni K^+ ; K1-K4 sono nel filtro di selettività. I residui 196-199 comprendono il filtro di selettività e ne è mostrata l'ossatura in bianco. I gruppi C=O della catena principale di tali residui formano legami di coordinazione con gli ioni K^+ .



Canali ionici ligando-dipendenti: recettori ionotropici

Tranne rare eccezioni, i recettori ionotropici sono degli *eteropolimeri*, costituiti da *quattro o cinque subunità* disposte in cerchio, che si possono presentare in moltissime varianti.

L'analisi strutturale delle molecole dei recettori ionotropici suggerisce di classificarli in *due grandi famiglie*, derivate da due geni ancestrali distinti:

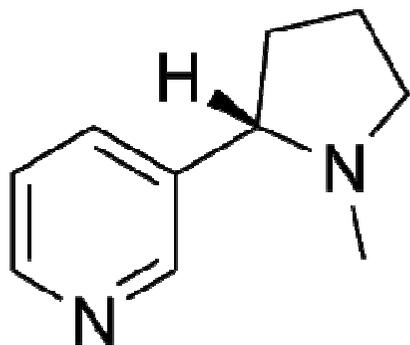
- a) la famiglia che ha come prototipo il *recettore nicotino per l'acetilcolina* (nAChR) e dei suoi simili;
 - l'nAChR rappresenta il modello di riferimento per l'intera classe dei recettori ionotropici;

- b) la famiglia che ha come prototipo il *recettore ionotropico per l'ac. glutamico* (iGluR).



I recettori nicotinici (nAChR) ed i loro simili

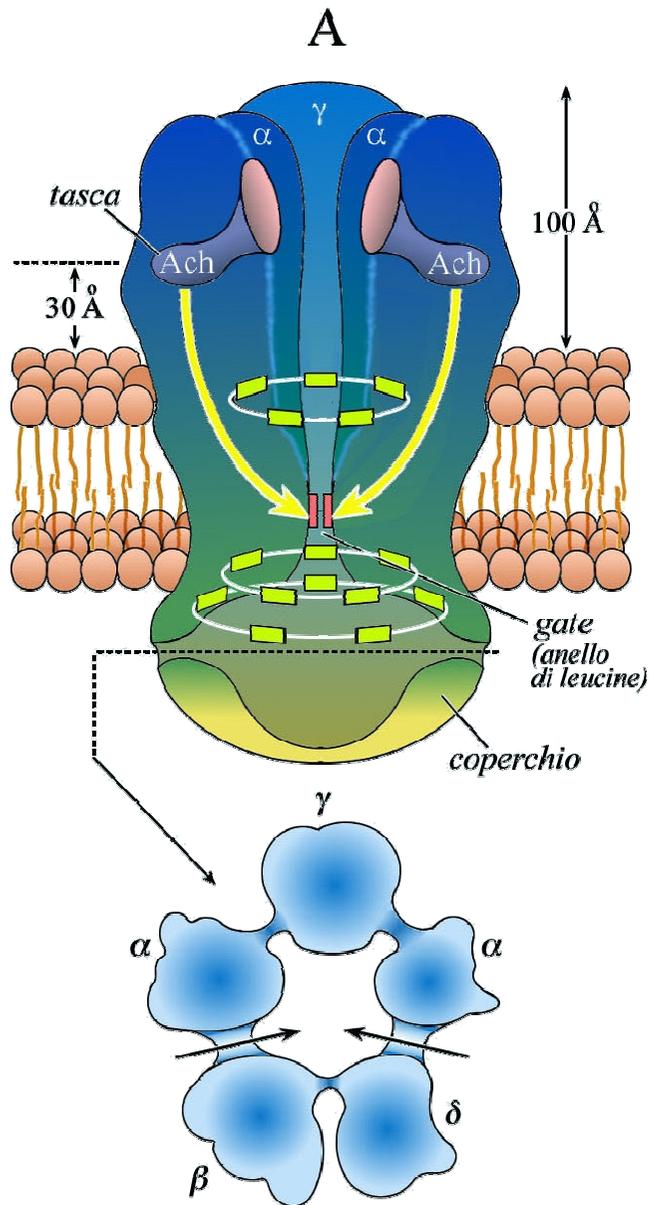
L'aggettivo “nicotinico” viene dalla nozione antica che la molecola della *nicotina* (l'alcaloide del Tabacco) è capace di legarsi a questi recettori e di attivarli, esercitando in modo *mimetico* gli stessi effetti del neurotrasmettitore naturale (l'acetilcolina).



3-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]piridina



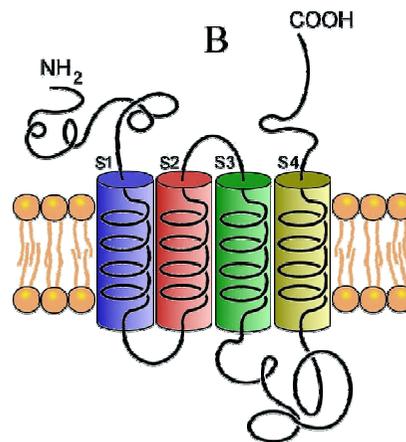
Nicotiana tabacum



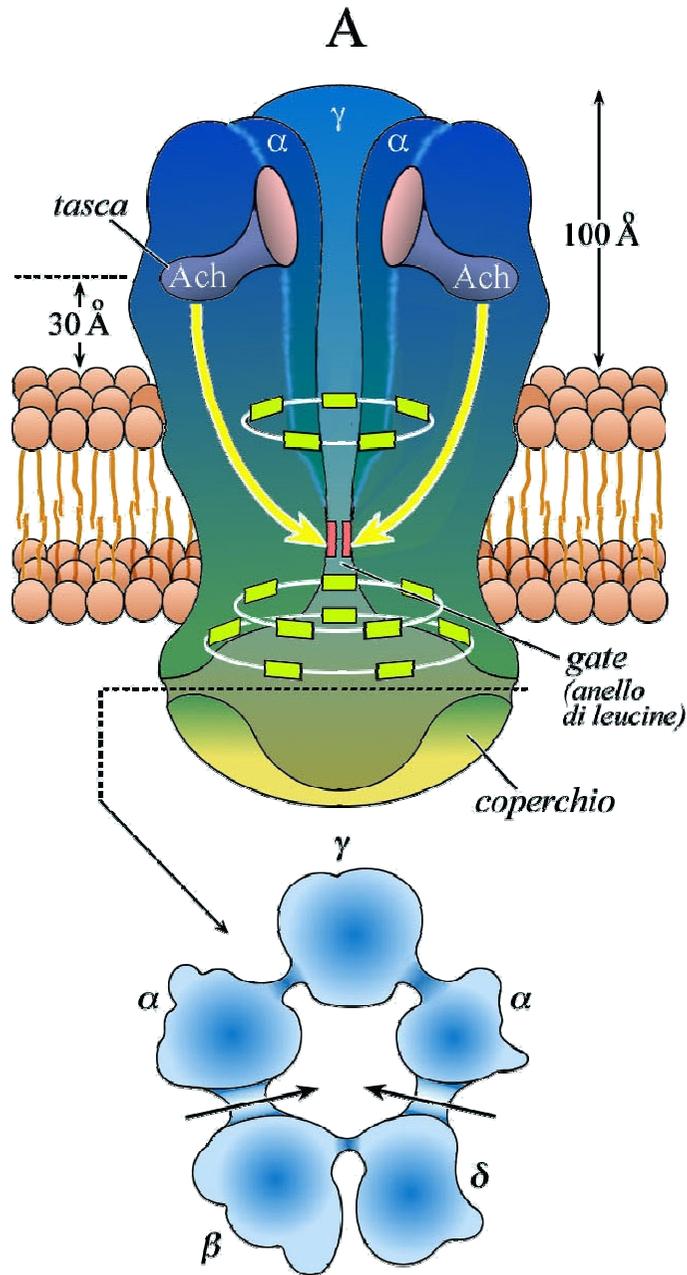
Le **5 subunità** (denominate α , β , γ e δ , ciascuna delle quali attraversa il doppio strato fosfolipidico della membrana postsinaptica con **4 STM**) sono disposte ai vertici di un **pentagono**, in cui tra due subunità- α è interposta una subunità- γ .

I domini extracellulari sporgono di circa 100 Å dalla superficie esterna della membrana.

Le subunità formano al loro interno un "imbuto" che inizia con un diametro di 20-25 Å e poi si restringe progressivamente fino ad un diametro critico di 9-10 Å, localizzato quasi al centro della membrana. Qui i domini affacciati delle 5 subunità (**segmenti S2**) costituiscono la "**gate**" del canale che, aperta dalla molecola dell'acetilcolina, può permettere il passaggio degli ioni.



Notare che, al contrario di quanto avviene in tutti i VOC, le estremità N- e C- terminali del recettore nicotinic pescano nel **mezzo extracellulare**.

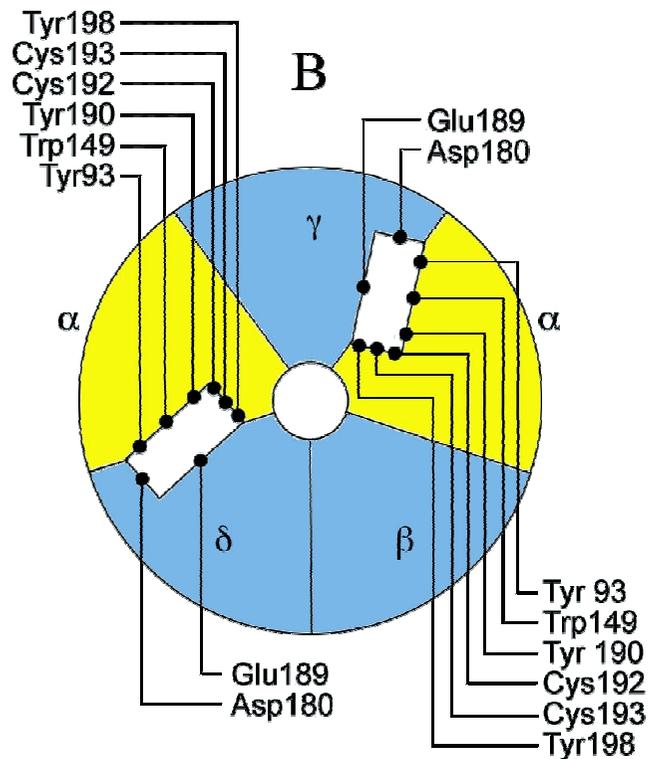
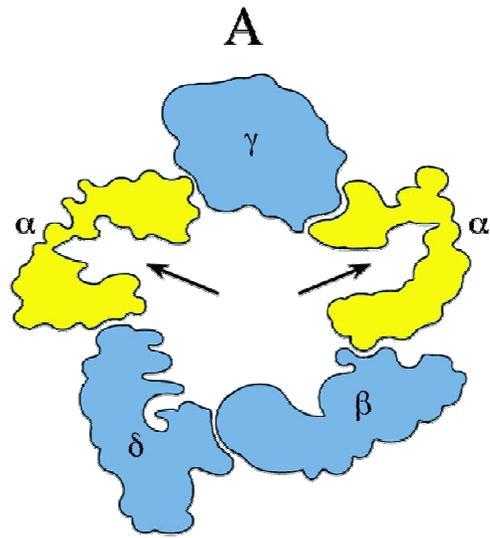


L'uscita del canale dal lato intracellulare è in gran parte occlusa da un "*coperchio*" formato dalle estremità citosoliche delle 5 subunità, che lascia liberi due ampi "pori" (ca. 8 x 15 Å). Questi non ostacolano il transito degli ioni, ma possono impedire il passaggio a particelle di maggior diametro.

Filtro di selettività - Il canale è strettamente *cationico* (in quanto non ammette il transito degli anioni), ma non discrimina in modo significativo tra i diversi tipi di cationi (Na^+ , K^+ e Ca^{2+}).

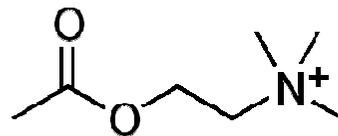
Le 5 subunità sono orientate in modo da rivolgere verso l'interno del canale il proprio *segmento S2*, ricco di residui aminoacidici portatori di carica parziale negativa (*Ser* o *Treo*), ordinati in *tre anelli successivi*. La repulsione elettrostatica esercitata da questo *triplice "filtro di selettività"* sbarra il transito a tutti gli anioni.

Il transito pressoché indiscriminato dei cationi suggerisce che questi possano percorrere il canale *senza essere spogliati del proprio alone idrico* di solvatazione.



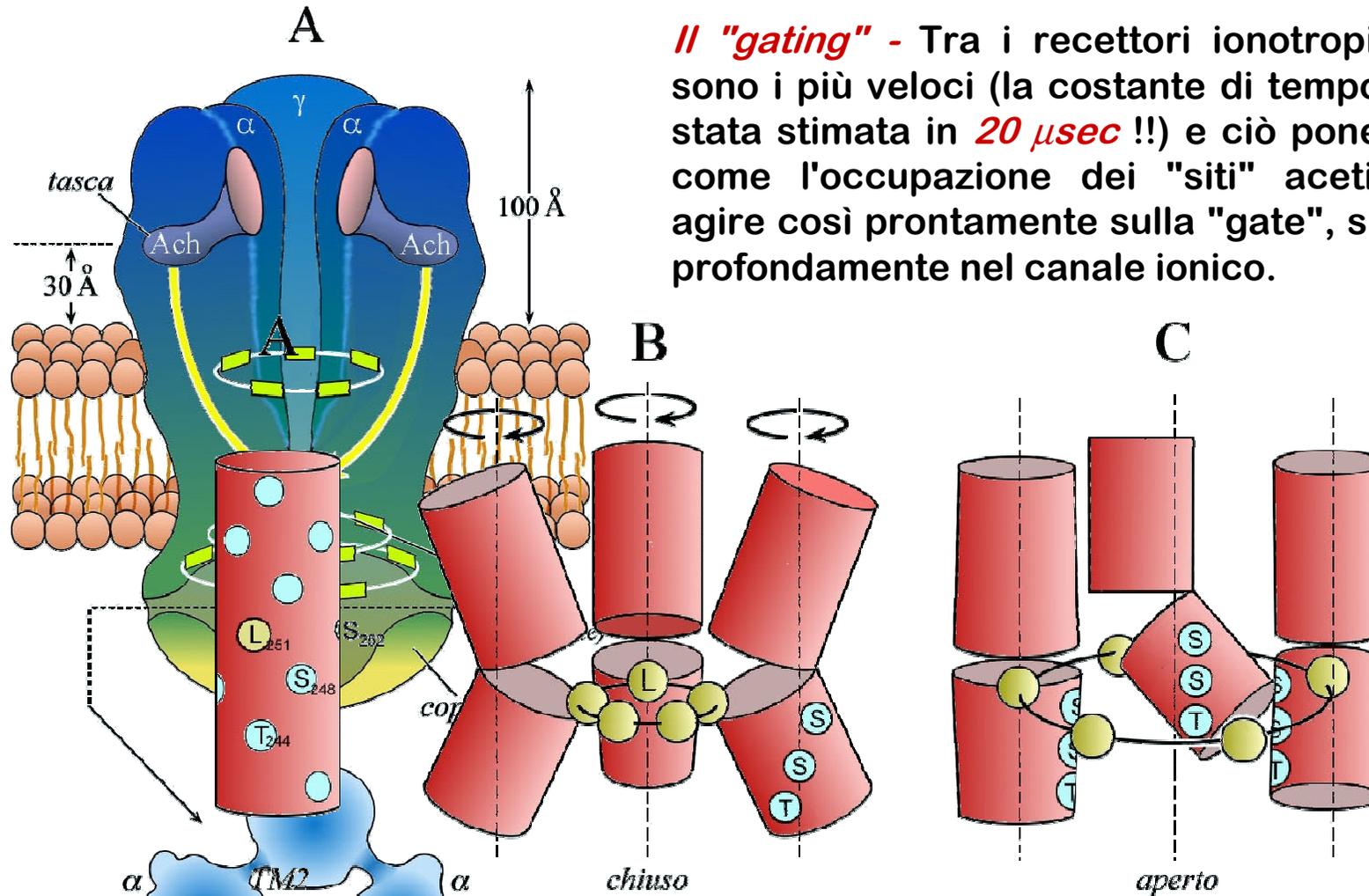
Siti di legame per l'Ach - Ogni recettore nicotinic possiede **due** siti di legame per una molecola di Ach, disposti nelle subunità- α (in parte anche nelle subunità γ e δ). Questi devono essere occupati **contemporaneamente** perchè il recettore sia attivato, una condizione che è facilitata dal fatto che tra di essi sussiste **cooperatività** (il legame di una prima molecola di Ach aumenta la probabilità di legame della seconda).

Alla formazione delle pareti interne delle due "tasche" partecipano **3** residui aminoacidici con **proprietà donatrici di legame ad idrogeno** (Tyr) forniti delle due subunità- α , più **2** residui aminoacidici con **carica netta negativa** (Glu e Asp) forniti dalle subunità- γ o δ . Le cariche dei due gruppi di aa hanno una disposizione spaziale che le affronta alle **cariche parziali opposte** localizzate ai due estremi della molecola dell'Ach.



2-Acetossi-N,N,N-trimetiletilenammina

La concavità di ogni "tasca" necessaria ad accogliere la molecola dell'Ach è garantita da **un ponte disolfurico**, formato da due residui cisteinici adiacenti della subunità- α . Questi ponti SS sono presenti in tutti i recettori ionotropici.



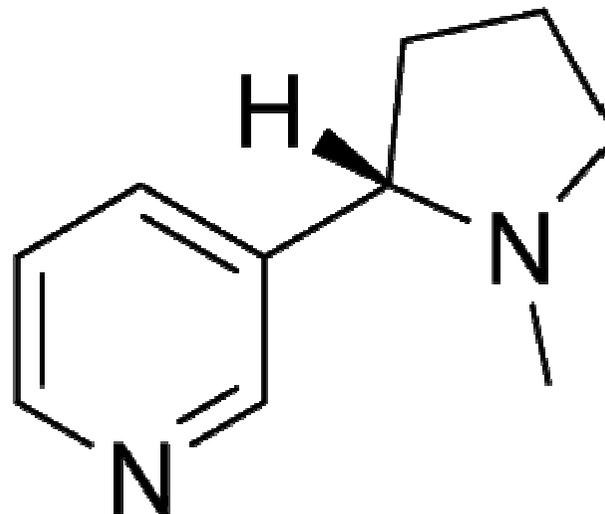
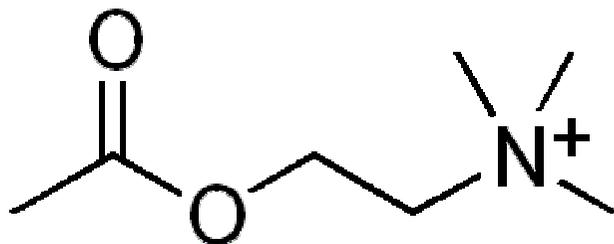
Il "gating" - Tra i recettori ionotropici, gli (nAChR) sono i più veloci (la costante di tempo del "gating" è stata stimata in **20 μ sec** !!) e ciò pone il problema di come l'occupazione dei "siti" acetilcolinici possa agire così prontamente sulla "gate", situata molto più profondamente nel canale ionico.

Un modello propone che il "link" intramolecolare sia stabilito dall' α -elica costitutiva dei segmenti S2. Questa si estende dal bordo della "tasca" fino all'altro estremo del canale ...

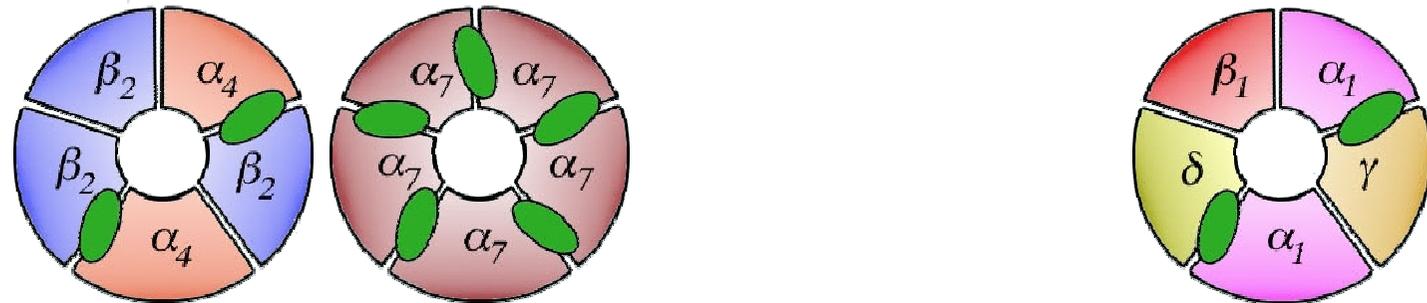
S2 presenterebbe un "**gomito**" in corrispondenza di un **residuo di leucina**, che partecipa (assieme ad altri 4 residui di leucina) alla formazione della "gate". Quando 2 molecole di ACh si legano ai rispettivi siti, gli S2 verrebbero fatti **ruotare di 90°** sul proprio asse, passando dalla posizione di "gate chiusa" alla posizione di "gate aperta", in cui i "gomiti" si allontanano dall'asse del poro



Perché sono agonisti competitivi?



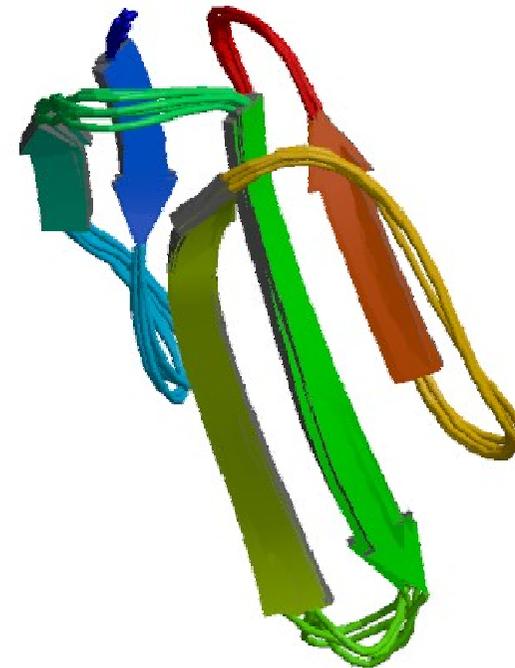
Il recettore nicotino "muscolare" ($nAChR$)_M e "neuronale" ($nAChR$)_N – Esistono due tipi di recettori nicotinici dell'acetilcolina



Tipo neuronale					Tipo muscolare
I	II	III			IV
		1	2	3	
$\alpha 9,$	$\alpha 7, \alpha 8$	$\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4, \alpha 6$	$\beta 2, \beta 4$	$\beta 3, \alpha 5$	$\alpha 1, \beta 1, \delta, \gamma, \epsilon$

Tipo di recettore	Localizzazione	Effetto	Agonista	Antagonista
Tipo muscolare: ($\alpha 1$) ₂ $\beta 1$ γ δ	Giunzione neuromuscolare	Potenziale postsinaptico eccitatorio, principalmente causato da influsso di Na^+ e K^+	<ul style="list-style-type: none"> ■ acetilcolina ■ carbacolo ■ suxametonio 	<ul style="list-style-type: none"> ■ α-bungarotossina ■ α-conotoxina ■ tubocurarina ■ pancuronio ■ esametonio
Tipo gangliare: ($\alpha 1$) ₂ ($\beta 4$) ₃	ganglio	Potenziale postsinaptico eccitatorio, principalmente causato da influsso di Na^+ e K^+	<ul style="list-style-type: none"> ■ acetilcolina ■ carbacolo ■ nicotina ■ epibatidina ■ dimetilfenilpiperazina 	<ul style="list-style-type: none"> ■ α-bungarotossina ■ mecamilamina ■ trimetafano
Tipo del SNC: ($\alpha 4$) ₂ ($\beta 2$) ₃	Cervello	Potenziale postsinaptico eccitatorio, principalmente causato da influsso di Na^+ e K^+	<ul style="list-style-type: none"> ■ nicotina ■ epibatidina ■ acetilcolina ■ citosina 	<ul style="list-style-type: none"> ■ mecamilamina ■ metilaconitina ■ α-conotossina
Altro tipo del SNC: ($\alpha 7$) ₅	Cervello	Potenziale postsinaptico eccitatorio e potenziale eccitatorio presinaptico, principalmente causato da influsso di Ca^{2+}	<ul style="list-style-type: none"> ■ epibatidina ■ dimetilfenilpiperazina 	<ul style="list-style-type: none"> ■ mecamilamina ■ α-bungarotossina

α -bungarotissina: una delle componenti proteiche del veleno di un serpente taiwanese (*Bungarus multicinctus*) che lega irreversibilmente a livello della placca muscolare i recettori nicotinici provocando paralisi e blocco della attività respiratoria. E' in grado di inibire selettivamente anche (e solo!!) i recettori nicotici nervosi di di tipo $\alpha 7$. La struttura è stata risolta attraverso tecnica NMR nel 2007 (PDB code: 2JQP)



Il recettore nicotino "muscolare" (nAChR)_M

Nella forma *adulta*, la **subunità- γ** (presente nella forma embrionale) viene sostituita da una **subunità- ϵ** , col risultato che la struttura pentamerica dell'intera molecola diviene **$2\alpha, \beta, \delta, \epsilon$** . Nelle diverse specie animali, le 5 subunità possono presentare ***lievi varianti***, che però si riflettono in ***differenze non trascurabili*** (affinità per l'Ach e per i farmaci *mimetici o bloccanti*, cinetica di attivazione e conduttanza ionica).

Nonostante questa variabilità, l'**assemblaggio** dell'(nAChR)_M è un processo altamente regolato, visto che in ogni specie il recettore si presenta invariabilmente in ***una sola delle 208 diverse possibilità*** che potrebbero venire da una combinazione casuale delle sue 5 subunità.

L'assemblaggio avviene nel reticolo endoplasmatico, con l'iniziale formazione di ***eterodimeri α - ϵ*** (α - γ nel muscolo embrionale) ed ***α - δ*** . Dopo che uno di essi sia passato nella forma trimerica legandosi ad una subunità **β** , avviene la sintesi finale per ***legame di un eterotrimerico con un eterodimero***.

La rifinitura della molecola avviene poi nell'apparato del Golgi, per abbondante ***glicosilazione*** delle catene destinate a sporgere dal lato extracellulare della membrana postsinaptica.

Al polo della molecola destinato a sporgere dal lato intracellulare, anche l'(nAChR)_M presenta, come molti altri recettori ionotropici, catene polipeptidiche disponibili alla ***fosforilazione***. Questa interessa soprattutto aa localizzati nell'ansa di collegamento tra S3 e S4 ed è promossa da varie protein-chinasi, specifiche per le diverse subunità.

NB la fosforilazione accelera la ***desensitizzazione*** dell'(nAChR)_M.

Il recettore nicotinico "nervoso" (nAChR)_N - Gli (nAChR)_N costituiscono, sia strutturalmente che funzionalmente, un gruppo di nAChR ***distinto*** dagli (nAChR)_M.

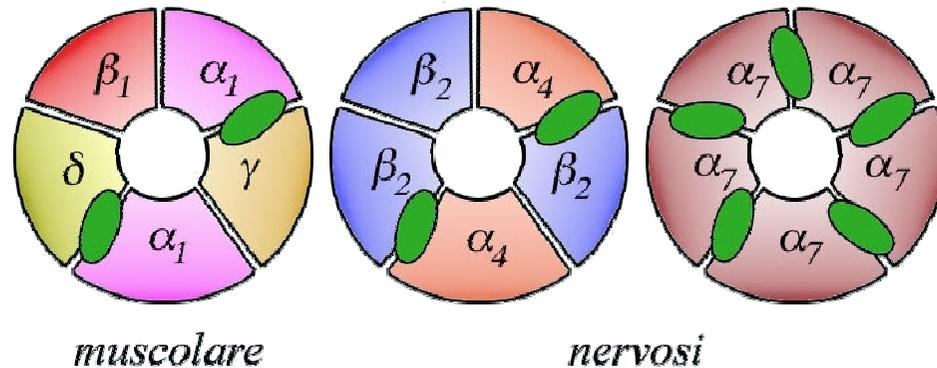
Infatti, pur conservandone la tipica struttura pentamerica:

- a) sono costituiti ***da due soli tipi di subunità*** (α e β);
- b) non presentano (o presentano poca) affinità per l' ***α -bungarotossina***.

L'analisi strutturale delle subunità degli (nAChR)_N ha rivelato che ne esistono ***numerose varianti***: 9 per la α (!!) e 4 per la β .

Questa molteplicità delle subunità- α e - β degli (nAChR)_N ha fatto denominare " ***α 1***" e " ***β 1***" quelle degli (nAChR) ***muscolari***.

In diverse parti del SN, le subunità α e β si possono presentare ***combinare tra loro in modo estremamente vario***: una stessa subunità- α si può unire a subunità- β uguali (esempio 1) o diverse, ed esistono perfino (nAChR)_N ***omopentamerici***, costituiti dall'assemblaggio di ***una stessa subunità- α*** (esempio 2). La diversità strutturale si riflette in un'enorme variabilità delle proprietà funzionali degli nAChR "nervosi" (conduttanza di singolo canale, sensibilità ai farmaci o velocità di desensitizzazione), tanto da renderne ***praticamente impossibile*** una classificazione sistematica su base funzionale.



Una tale variabilità può essere forse correlata con le **funzioni molto diversificate** che i recettori nicotinici sono chiamati a svolgere nel sistema nervoso: oltre al classico ruolo di **recettori postsinaptici** (che si ritrova tipicamente nelle *sinapsi gangliari del sistema nervoso vegetativo*), molti svolgono il ruolo di **autorecettori** o **eterorecettori** nelle **membrane presinaptiche**. Altri appaiono implicati in funzioni neuroniche di ordine psicofisico, ad esempio quelle da cui viene la ben nota **dipendenza dal fumo del tabacco**.

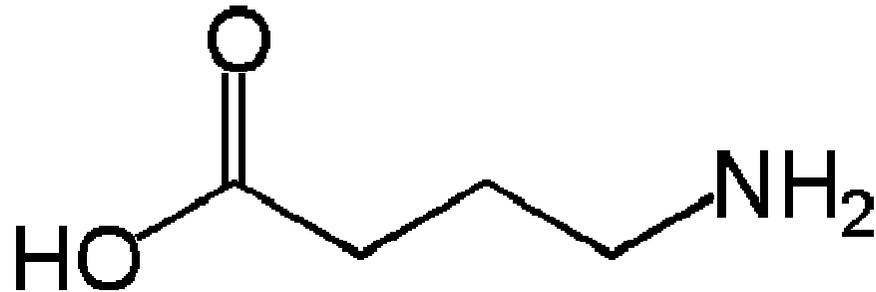
Anche gli (nAChR)_N sono generalmente canali cationici; è interessante però ricordare che alcuni sottotipi presentano una **permeabilità preferenziale al Ca²⁺**, tanto che la loro attivazione può determinare un aumento del livello citosolico di questo catione pari a quello che si avrebbe in seguito all'apertura di canali al Ca²⁺ voltaggio-dipendenti.

La velocità di **desensitizzazione** degli nAChR "nervosi" è generalmente più rapida di quella dei "muscolari", ma anche in questo caso è impossibile stabilire una regola: alcuni sottotipi hanno una desensitizzazione talmente lenta da essere trascurabile, in altri la desensitizzazione è talmente rapida da abbreviare la durata del potenziale postsinaptico.

La grande variabilità delle proprietà funzionali degli (nAChR)_N non rappresenta un'eccezione, ma è piuttosto **la regola** per gli altri recettori ionotropici.



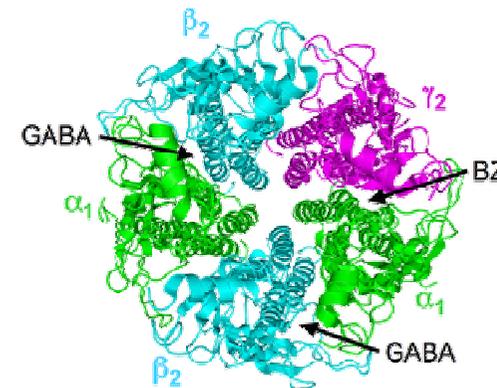
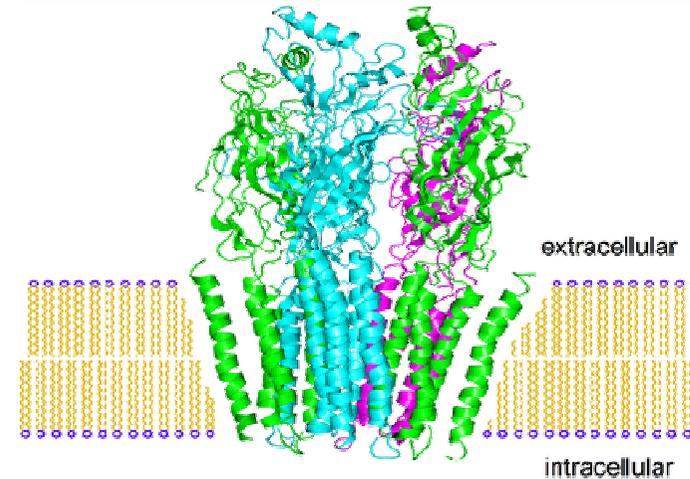
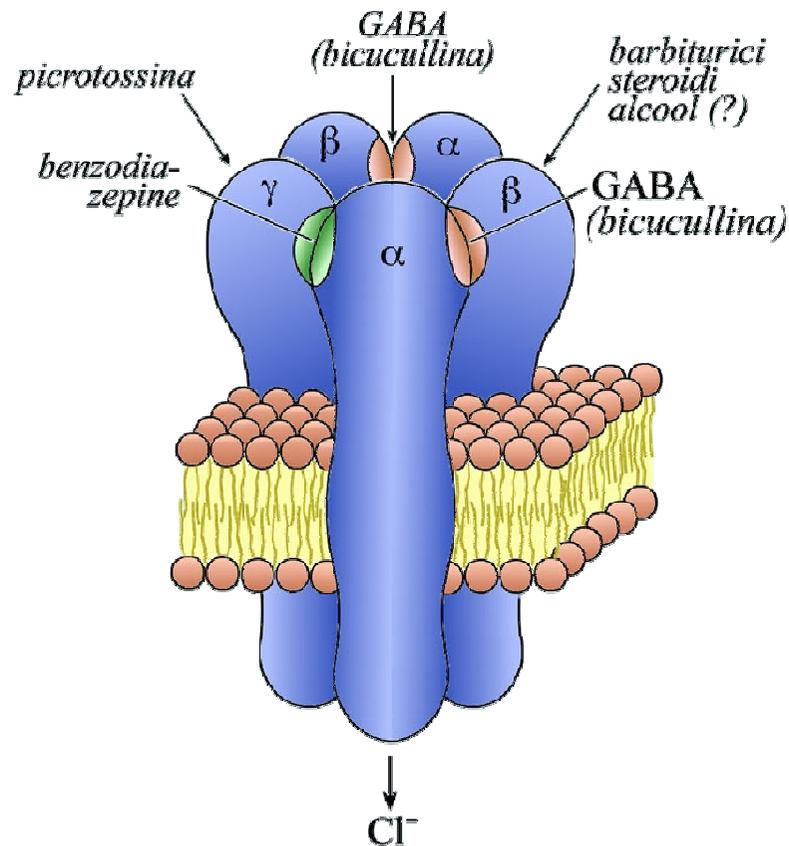
Canali ionici ligando-dipendenti: recettori dell'acido γ -aminobutirrico (GABA)



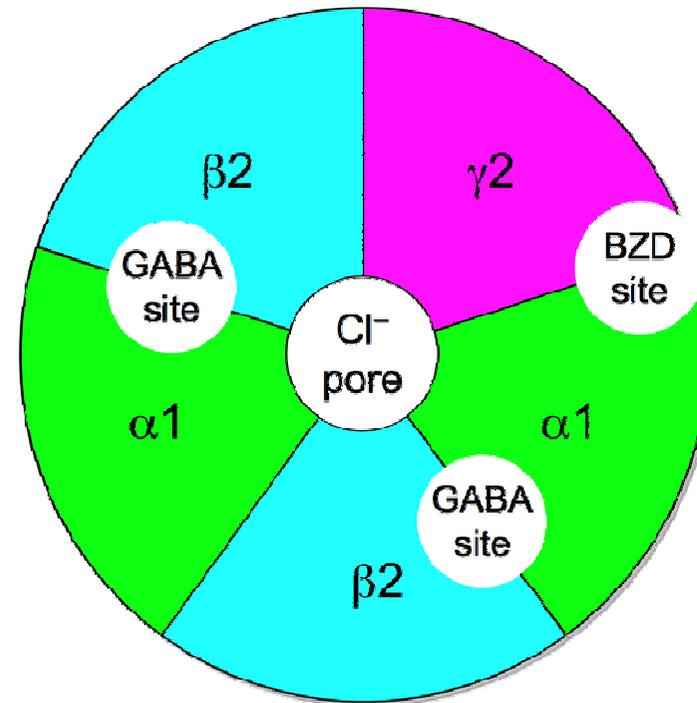
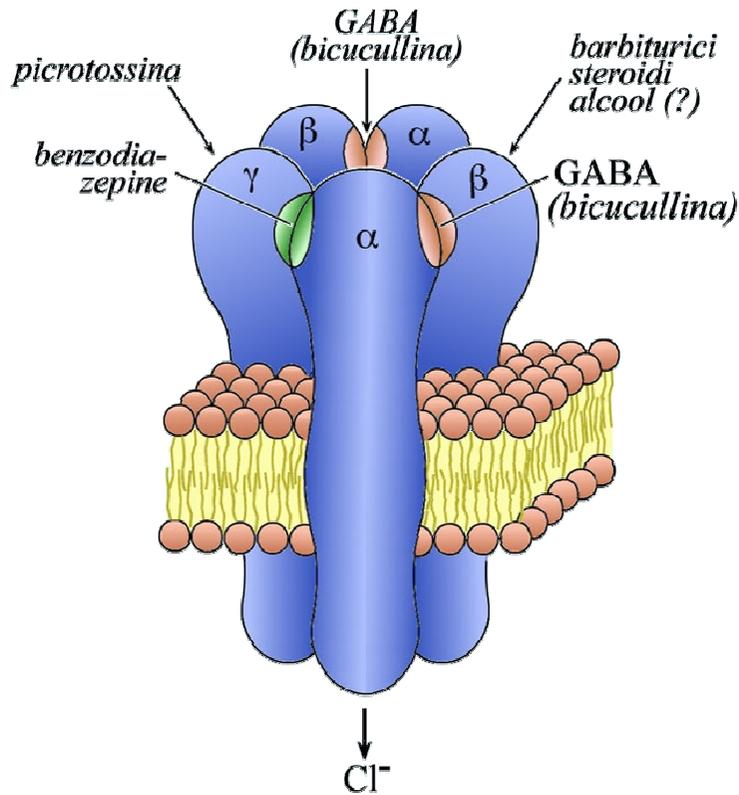
Il recettore ionotropico per il GABA si chiama $GABA_A R$ per distinguerlo da un altro recettore (*metabotropico*, chiamato " $GABA_B R$ ") per l'ac. γ -aminobutirrico.

L'importanza dei $GABA_A R$ è dovuta al fatto che essi operano nel *90% delle sinapsi inibitorie* del SNC (e nella retina, $GABA_C R$). Spesso si trovano anche a livello *pre-sinaptico*.

I GABA_AR (p.m. ca. 275.000), sono formati dall'associazione di **5 subunità** denominate α , β , γ , δ ed ϵ . Ogni subunità si può presentare in **numeroso varianti** (sono stati identificati ad esempio 7 tipi della subunità- α , 4 della subunità- β e 4 della subunità- γ) le quali, come avviene negli (nAChR)_N, si possono **associare in modi svariati**. Ne deriva un'ampia gamma di proprietà farmacologiche e biofisiche.

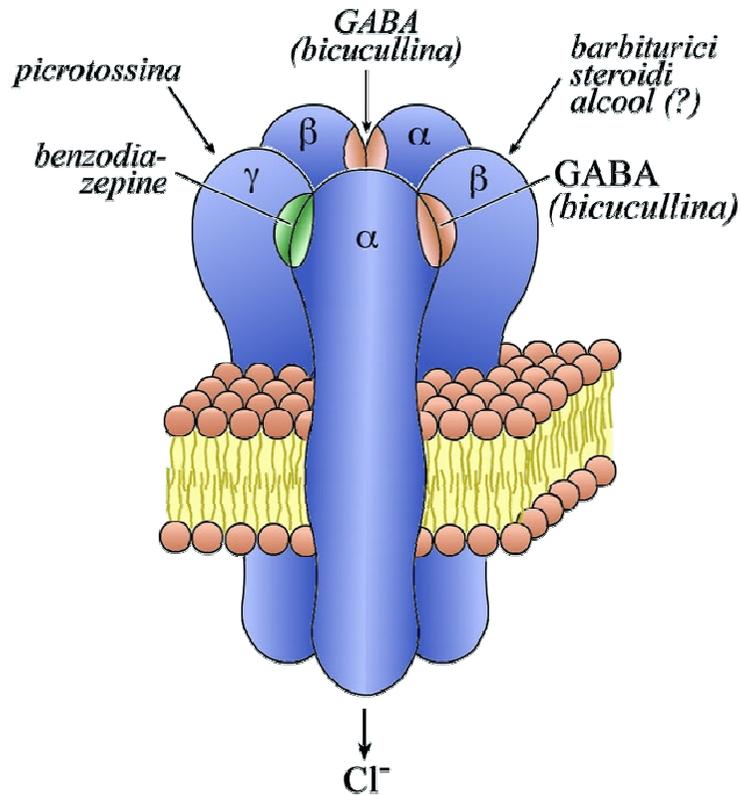


Nel sistema nervoso dei mammiferi, i GABA_AR sono prevalentemente costituiti dalle isoforme α_1 , β_2 e γ_2 , probabilmente associate nella configurazione $2\alpha_1, 2\beta_2, \gamma_2$. Nella retina (GABA_CR), la subunità- ϵ è sostituita da un sesto tipo di subunità, denominata ρ .



I siti di legame per la molecola del GABA sono due “tasche” molecolari, situate all’interfaccia tra una subunità- α ed una subunità- β . Anche in questo caso, è probabile che per attivare il recettore-canale sia necessario il legame contemporaneo (cooperativo ?) di *due molecole* di neurotrasmettitore.

La caratteristica più rilevante dei GABA_AR è la loro *selettiva permeabilità agli ioni Cl^-* . Ad ambedue le imboccature del canale, infatti, sono presenti aa portatori di *cariche positive*. Quando il recettore è attivato dal GABA ed il canale è aperto, gli ioni Cl^- , spinti dal loro gradiente elettrochimico, superano la membrana postsinaptica “in entrata”, producendovi un’*iperpolarizzazione* (un *IPSP*) che la allontana dalla soglia d’innesco dei potenziali d’azione.



Per sottolineare l'importanza pratica dei GABAAR, basti pensare che essi sono il bersaglio di due classi di *farmaci neuro-psicotropi* di larghissimo impiego terapeutico:

- a) le **benzodiazepine**
- b) i **barbiturici**.

L'azione di questi farmaci è genericamente **sedativa** sui centri nervosi, ma molto variegata. Generalmente è

- **tranquillante ed ansiolitica** per le benzodiazepine.

- **ipnotica ed antiepilettica** per i barbiturici.

Queste azioni hanno in comune lo stesso meccanismo: **facilitare il legame del GABA coi GABAAR**, quindi di **privilegiare l'azione delle sinapsi inibitorie** in particolari regioni del sistema nervoso centrale

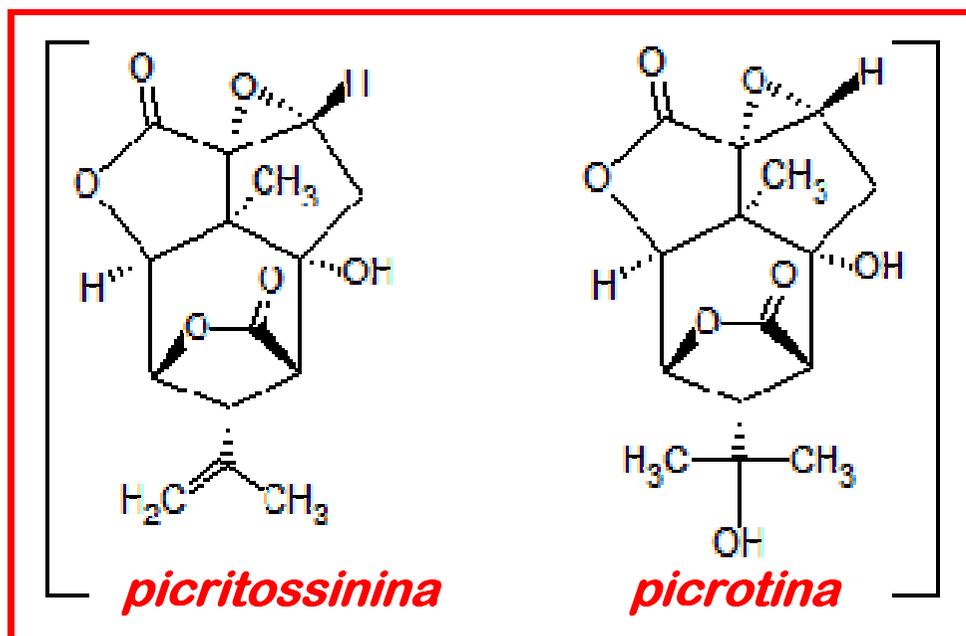
Anche i metaboliti di molti **ormoni steroidei** (progesterone, corticosterone ecc.) e forse l'**alcool** hanno un effetto facilitante sui GABAAR. (**depressione?**)

Esistono anche molte sostanze che **deprimono o bloccano** l'attivazione dei GABAAR, ad esempio:

- la **picrotossina** (contenuta nei semi della "coccola di Levante", usata come **antidoto negli avvelenamenti da barbiturici**); probabilmente agisce sulla "gate" del canale;
- la **bicucullina**, che agisce da **inibitore competitivo** del GABA a livello dei siti di legame.

Ad elevate concentrazioni, l'azione di queste sostanze diviene **convulsivante**, perché libera i motoneuroni dai freni inibitori che normalmente ne moderano l'attività.

Picrotossina: consiste in due sostanze la *picrotossinina* e la *picrotina* contenute nei semi della *Anamirta cocculus* ed agisce come antagonista non competitivo del recettore ionotropico del GABA.



Anamirta cocculus (Coccola di Levante)

Essendo un potente stimolante del sistema nervoso centrale ad azione convulsivamente, rappresenta un antidoto da intossicazione da barbiturici.

Tabella riassuntiva dei *recettori ionotropici* (*recettori-canale*)

Recettore →					non-NMDA			
	nAChR	GABA(A)	Glicina	Serotonina	NMDA	AMPA	Cainato	Purine
Subunità ↕	α_{1-9}	α_{1-7}	α_{1-4}	5-HT ₃	NR1	GluR1	GluR5	P2X ₁₋₇
	β_{1-4}	β_{1-4}	β		NR2A	GluR2	GluR6	
	γ	γ_{1-4}			NR2B	GluR3	GluR7	
	δ	δ			NR2C	GluR4	KA1(<i>acc.</i>)	
	ϵ	ϵ			NR2D		KA2(<i>acc.</i>)	
		ρ_{1-3}						

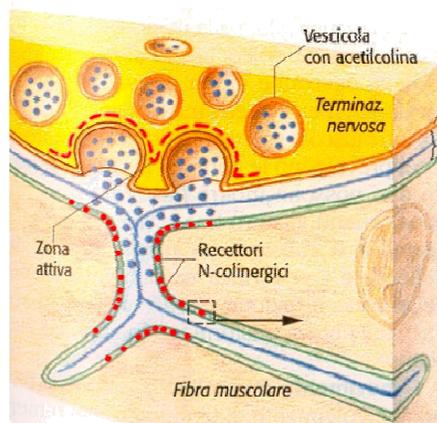
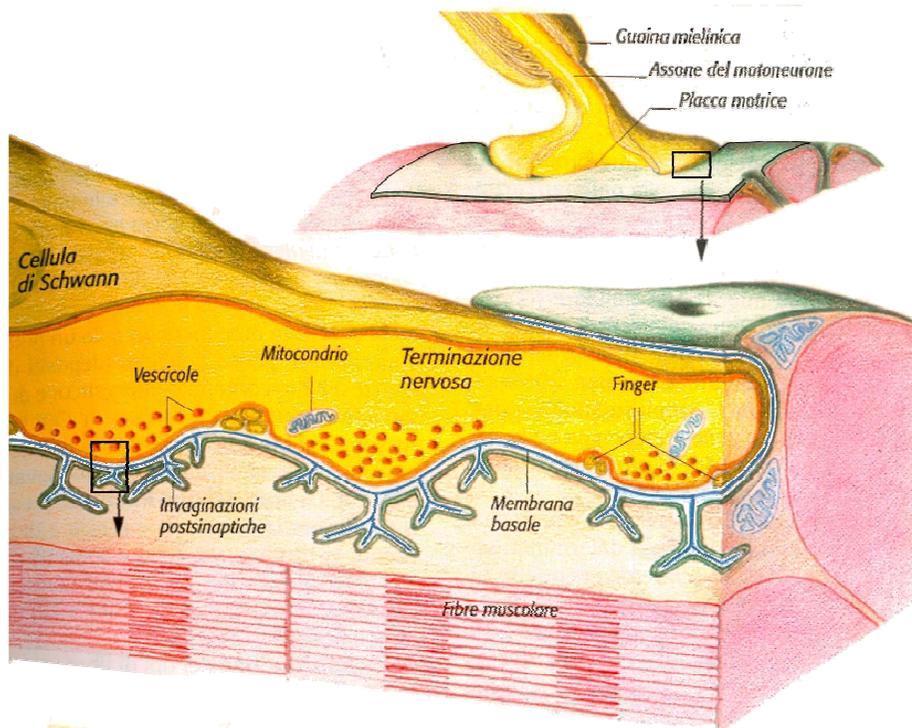
↑
↑

recettori con 5 subunità
recettori con 4 subunità

CFTII: backstage!



Il recettore nicotino "muscolare" (nAChR)_M e "nervosi" (nAChR)_N – Esistono due tipi di recettori nicotinici dell'acetilcolina



NB nelle sinapsi nicotiniche è anche presente l'AchE ...

Oltre che dall' α -bungarotossina, l'(nAChR)_M è bloccato selettivamente dalla *d*-Tubocurarina, il noto principio attivo del *Curaro*