

Sistema nervoso, neurotrasmissione e sistema nervoso autonomo periferico

Organizzazione del sistema nervoso centrale e periferico 64

Principi della neurotrasmissione 64

Recettori presinaptici e modulazione del rilascio del neurotrasmettitore 65

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO PERIFERICO (SNA) 66

Sistema nervoso simpatico e trasmissione noradrenergica 68

Sistema nervoso parasimpatico e trasmissione colinergica 72

Altri neurotrasmettitori nel sistema nervoso periferico 75

Amine 75

Aminoacidi 77

Peptidi 78

Purine 78

Imidazoline 79

c0020

u0075

u0080

u0085

u0090

u0095

u0100

u0105

u0110

u0115

u0120

u0125

u0130

p0155 Questo capitolo si occupa principalmente delle caratteristiche del sistema nervoso autonomo periferico; i principi generali concernenti il sistema nervoso centrale e quello somatico sono simili, ma i dettagli specifici sono trattati nei capitoli successivi.

■ Esso risponde inviando istruzioni attraverso le fibre efferenti autonome dei nervi simpatici e parasimpatici (per esempio, alle ghiandole, alla muscolatura liscia e al muscolo cardiaco) e gli efferenti motori somatici (alla muscolatura scheletrica).

s0010 **Organizzazione del sistema nervoso centrale e periferico**

p0160 Nell'organismo esistono due principali sistemi di controllo neuronali. Essi sono altamente integrati dal punto di vista funzionale e devono essere considerati in modo olistico. Tuttavia, per chiarezza didattica, essi sono trattati separatamente.

u0135 ■ Il *sistema nervoso centrale* (SNC) comprende le reti neuronali del cervello, del tronco cerebrale e del midollo spinale.

u0140 ■ Il *sistema nervoso periferico*, che connette l'SNC con gli organi del corpo, include:

u0145 ■ il sistema nervoso autonomo (automatico o involontario), del quale fanno parte i sistemi nervosi simpatico e parasimpatico e anche il sistema nervoso dell'intestino;

u0150 ■ il sistema nervoso somatico (volontario), che innerva i muscoli scheletrici e che è trattato nel Capitolo 27.

p0185 L'SNC integra ed elabora i messaggi sensoriali e risponde a essi.

u0155 ■ Esso riceve informazioni sensoriali da tutte le parti del corpo, compresi i nervi afferenti sensitivi viscerali (provenienti, per esempio, dai visceri, dalla muscolatura liscia e dal muscolo cardiaco) e gli afferenti sensitivi somatici (provenienti, per esempio, dalla muscolatura scheletrica).

Principi della neurotrasmissione

I potenziali d'azione che percorrono l'assone veicolano informazioni ad altri neuroni separati o a cellule non-neuronali (per esempio, cellule muscolari lisce) (Fig. 4.1). Le informazioni sono trasferite mediante il rilascio dalle terminazioni presinaptiche del neurone di neurotrasmettitori chimici, che poi si diffondono attraverso un ristretto spazio fisico, chiamato fessura sinaptica, e stimolano le cellule riceventi (postsinaptiche) attraverso proteine di riconoscimento (recettori) (vedi Fig. 4.1). Tali informazioni possono aumentare (risultando eccitatorie) o ridurre (risultando inibitorie) l'attività delle cellule riceventi.

La Figura 4.1 mostra schematicamente un'unità neuronale eccitatoria che innerva cellule postsinaptiche.

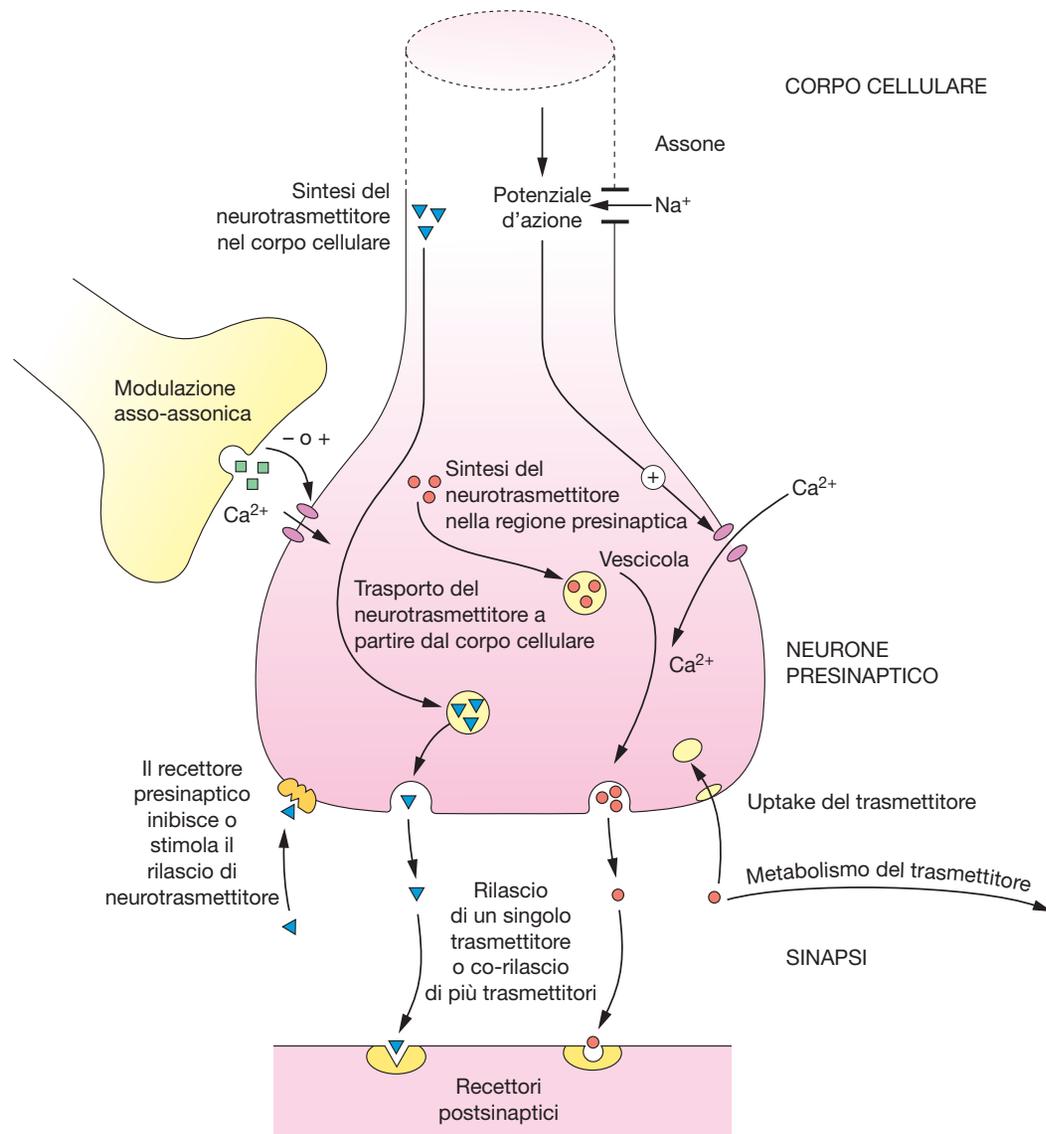
I neurotrasmettitori, che sono segnali chimici, possono essere sintetizzati all'interno della regione presinaptica (per esempio, noradrenalina) o trasportati dal corpo cellulare alla regione sinaptica (per esempio, peptidi). Tramite specifici trasportatori che si trovano all'interno della terminazione nervosa, il neurotrasmettitore è assunto dal citosol e immagazzinato nelle vescicole di membrana. All'interno delle vescicole il trasmettitore può formare un complesso con altre sostanze; per esempio, la noradrenalina forma un complesso con l'adenosina trifosfato (ATP), che riduce

s0015

p0200

p0205

p0210



f0010 **Figura 4.1** Illustrazione dei principi della neurotrasmissione nella sinapsi. I principi di base della sintesi, immagazzinamento, rilascio, azione e inattivazione di un neurotrasmettitore sono descritti nel testo. A livello di molte sinapsi si verifica la co-trasmissione di neurotrasmettitori differenti.

la concentrazione di noradrenalina libera all'interno della vescicola.

p0215 Il rilascio del neurotrasmettitore può essere finemente modulato dalle connessioni asso-assoniche e dai recettori presinaptici (che sono discussi oltre). Uno schema generale della neurotrasmissione è il seguente (vedi Fig. 4.1).

- o0010 a. Il corpo cellulare (soma) risponde a uno stimolo appropriato generando un potenziale di azione (PA).
- o0015 b. Il PA è condotto lungo l'assone mediante l'apertura dei canali del Na^+ voltaggio-operati e l'influsso di Na^+ ; quando il PA raggiunge la terminazione nervosa presinaptica causa un influsso di Ca^{2+} attraverso canali voltaggio-operati.
- o0020 c. Processi Ca^{2+} -dipendenti causano la fusione delle vescicole contenenti il neurotrasmettitore con la membrana presinaptica e il rilascio nello spazio sinaptico dei trasmettitori chimici immagazzinati.
- o0025 d. Il neurotrasmettitore rilasciato si lega agli appropriati recettori nelle membrane postsinaptiche, li stimola e genera (trasduce) modificazioni biochimiche nelle

cellule riceventi; questo può comportare modificazioni funzionali dell'attività cellulare (per esempio, contrazione della muscolatura liscia) o l'eccitazione o inibizione di un altro neurone (per esempio, trasmissione del PA alle fibre nervose postsinaptiche).

- e. Il neurotrasmettitore rilasciato può anche stimolare autorecettori sulle membrane presinaptiche, modulando così il suo ulteriore rilascio. o0030
- f. Il trasmettitore è distrutto da enzimi o ricaptato dal neurone presinaptico per essere usato nuovamente. o0035

I neuroni possono rilasciare un singolo trasmettitore, ma spesso può essere rilasciato più di un trasmettitore; vi sono molti esempi di *co-trasmissione*, che sono descritti oltre in questo libro. p0250

Recettori presinaptici e modulazione del rilascio del neurotrasmettitore

s0020

Un'importante caratteristica dei neuroni è la presenza di recettori presinaptici (vedi Figg. 4.2 e 4.4, Tab. 4.1). I recettori p0255

Tabella 4.1 Controllo del rilascio di neurotrasmettitori mediante meccanismi recettoriali presinaptici

Neurotrasmettitore	Recettori presinaptici inibenti il rilascio	Recettori presinaptici facilitanti il rilascio
Acetilcolina	M ₂ , α ₂ , D ₂ /D ₃ , 5HT ₃	N ₁ , NMDA
Dopamina	D ₂ /D ₃ , M ₂	N ₁ , NMDA
Acido γ-aminobutirrico (GABA)	GABA _B	–
Istamina	H ₃	–
Serotonina (5-HT)	5HT _{1D} , α ₂	5HT ₃
Noradrenalina	α ₂ , H ₃ , M ₂ , D ₂ , oppioidi	β ₂ , N ₁ , angiotensina II

NMDA = N-metil-D-aspartato.

presinaptici possono sia aumentare sia diminuire il rilascio del neurotrasmettitore e sono rispettivamente descritti come facilitatori e inibitori. Vi sono due fonti principali di ligandi per i recettori presinaptici:

- u0165 ■ un neurotrasmettitore rilasciato dalle vescicole, che può agire presinapticamente (autorecettori);
- u0170 ■ un neurotrasmettitore rilasciato da altri neuroni, generalmente mediante sinapsi asso-asoniche (vedi Fig. 4.1), e che è diverso dal neurotrasmettitore rilasciato dal neurone stesso (eterorecettori).

p0270 L'inibizione del rilascio di neurotrasmettitore è di solito ottenuta limitando l'ingresso nei neuroni di Ca²⁺ attraverso canali ionici voltaggio-operati.

p0275 La prima identificazione di un recettore presinaptico clinicamente importante è avvenuta con la scoperta che il farmaco antipertensivo clonidina riduce la pressione sanguigna attraverso la stimolazione degli adrenocettori α₂ presinaptici, con conseguente inibizione del rilascio di noradrenalina, che è vasocostrittrice. Ai recettori presinaptici (vedi Tab. 4.1) è sempre più riconosciuto un ruolo importante negli effetti clinici prodotti da molti farmaci.

s0025 Sistema nervoso autonomo periferico (SNA)

p0280 L'SNA è un importante sito d'azione per i farmaci perché:

- u0175 ■ l'SNA controlla o contribuisce al controllo dell'attività funzionale di quasi tutti i principali organi e apparati del corpo;
- u0180 ■ una disfunzione dell'SNA è presente in molte patologie;
- u0185 ■ una disfunzione dell'SNA può verificarsi come effetto indesiderato di un trattamento farmacologico;
- u0190 ■ l'SNA utilizza due differenti neurotrasmettitori principali e numerosi sottotipi recettoriali; ciò fornisce una molteplicità di siti per l'azione dei farmaci (Box 4.1), il che permette di modificare particolari funzioni organiche con un certo grado di selettività.

p0305 L'SNA periferico è suddiviso in due principali branche (Fig. 4.2, Box 4.2):

- u0195 ■ *sistema nervoso parasimpatico*, che utilizza l'acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) come neurotrasmettitore finale a livello dei recettori muscarinici presenti nelle cellule che sono stimulate (definite come cellule o organi innervati o effettori);

Box 4.1 Bersagli per l'azione dei farmaci entro l'SNA

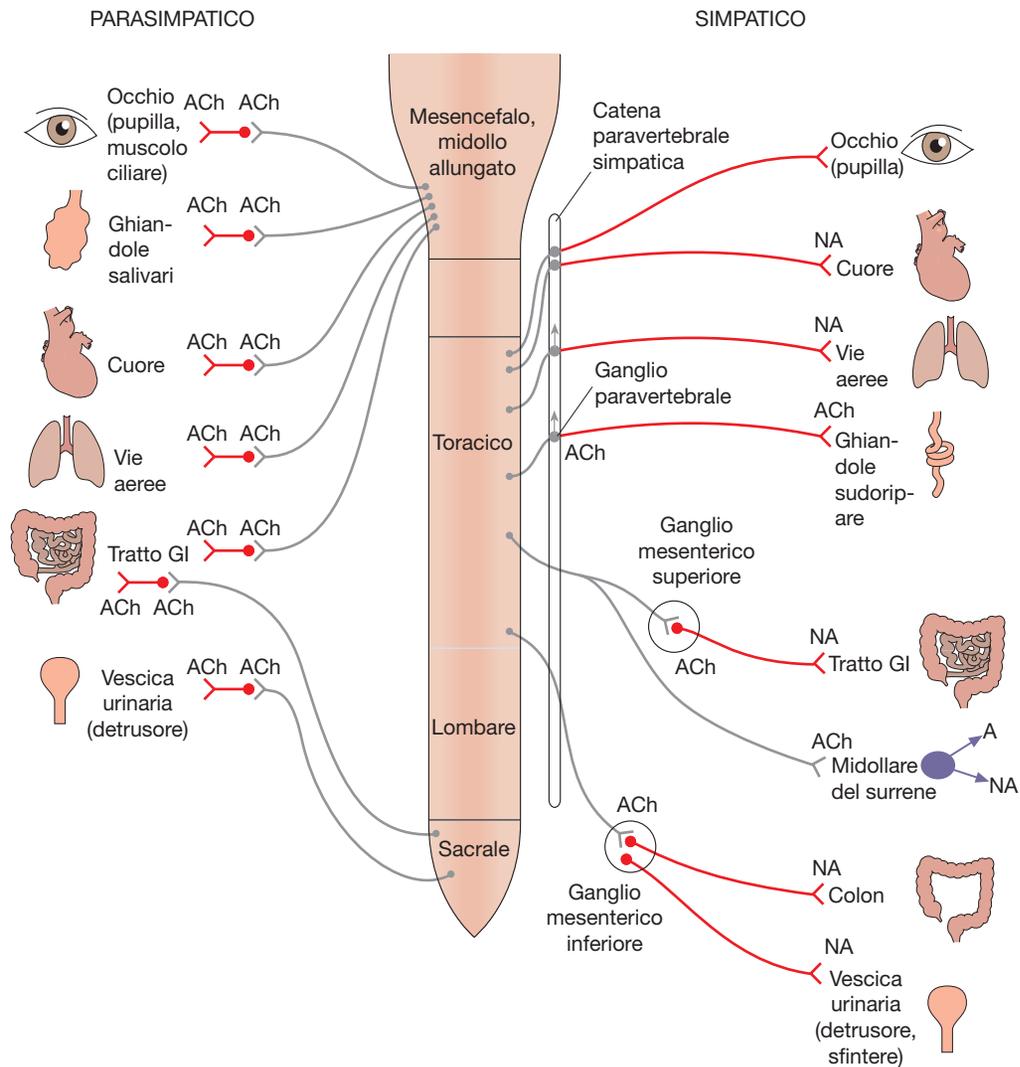
- Recettori muscarinici sulle terminazioni nervose postgangliari del sistema nervoso parasimpatico (sottotipi di recettori muscarinici) u0010
- Recettori adrenergici per la noradrenalina e l'adrenalina nel sistema nervoso simpatico (sottotipi di recettori α- e β-adrenergici) u0015
- Recettori presinaptici nei sistemi nervosi parasimpatico e simpatico u0020
- Modificazione della sintesi, dell'immagazzinamento, del rilascio e inattivazione dell'acetilcolina u0025
- Modificazione della sintesi, dell'immagazzinamento, del rilascio e inattivazione della noradrenalina u0030

SNA = sistema nervoso autonomo.

- *sistema nervoso simpatico*, che utilizza la noradrenalina come neurotrasmettitore a livello dei recettori adrenergici in molti, ma non in tutti, gli organi effettori; anche la secrezione di adrenalina e noradrenalina dalla midollare surrenale durante la stimolazione del sistema nervoso simpatico è una parte importante e integrante della risposta funzionale del sistema nervoso simpatico. u0200

Anatomicamente, in entrambe le branche dell'SNA, i neuroni efferenti che innervano gli organi effettori sono collegati ai neuroni dell'SNC attraverso gangli. La distribuzione e le connessioni neuronali differiscono tra le due branche (vedi Fig. 4.2). p0320

- Gli efferenti parasimpatici innervano gli organi in maniera localizzata; i gangli sono vicini agli organi innervati e hanno quindi lunghe fibre pregangliari; le connessioni tra gangli sono poche o mancano del tutto, cosicché gli organi bersaglio possono essere influenzati in maniera indipendente. u0205
- Gli efferenti simpatici, secondo la descrizione classica, sono coinvolti nella risposta "vola (fuggi) o combatti" e influenzano simultaneamente molti sistemi dell'organismo. Molti gangli sono vicini alla colonna vertebrale, nella catena gangliare simpatica paravertebrale posta lungo ognuno dei due lati della colonna vertebrale, e hanno molte connessioni; questi nervi hanno lunghe fibre postgangliari. Tutti i neuroni del sistema simpatico possono essere attivati simultaneamente grazie alle numerose connessioni neuronali u0210



f0015 **Figura 4.2** Organizzazione del sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico. L'attivazione del sistema nervoso simpatico causa un diffuso rilascio di noradrenalina cui si aggiunge il rilascio dalla midollare del surrene di adrenalina e noradrenalina nella circolazione. Invece la stimolazione del sistema nervoso parasimpatico è più localizzata in particolari organi. Le vie aeree hanno una scarsa innervazione simpatica e la loro dilatazione è causata principalmente dall'adrenalina circolante. I gangli che innervano alcuni organi non fanno parte della catena paravertebrale, ma sono raggruppati insieme a formare i gangli celiaco, mesenterico superiore e inferiore. Per tutti i gangli, il trasmettitore è l'acetilcolina e i recettori sono nicotinici di tipo 1. A = adrenalina; ACh = acetilcolina; GI = gastrointestinale; NA = noradrenalina.

Box 4.2 Organizzazione del sistema nervoso autonomo

- u0035 ■ I nervi parasimpatici e simpatici efferenti dal midollo spinale formano sinapsi nei gangli intermedi prima di formare sinapsi con gli organi effettori attraverso le terminazioni nervose postgangliari
- u0040 ■ L'acetilcolina e la noradrenalina sono i principali neurotrasmettitori dell'SNA, ma anche altri trasmettitori giocano un ruolo
- u0045 ■ La stimolazione del sistema nervoso simpatico ha un effetto molto ampio nell'organismo a causa delle connessioni tra le fibre efferenti, mentre il sistema nervoso parasimpatico è più organo-specifico (vedi Fig. 4.2)
- u0050 ■ I neurotrasmettitori sono sintetizzati nel neurone presinaptico, immagazzinati e rilasciati nella sinapsi in risposta alla depolarizzazione e all'influsso di Ca^{2+} causato dal potenziale d'azione
- u0055 ■ Per tutti i gangli, il neurotrasmettitore è l'acetilcolina, che agisce sui recettori N_1 e suscita quindi un potenziale d'azione nel nervo postgangliare
- u0060 ■ Gli efferenti parasimpatici hanno recettori muscarinici a livello delle sinapsi neuroeffettrici
- u0065 ■ La maggior parte degli efferenti simpatici ha recettori noradrenergici nelle sinapsi neuroeffettrici
- u0070 ■ L'adrenalina e la noradrenalina sono sintetizzate nella midollare surrenale e rilasciate in risposta alla stimolazione simpatica. Esse potenziano gli effetti del rilascio locale di noradrenalina

p0090 SNA=sistema nervoso autonomo.

t0015

Tabella 4.2 Effetti della stimolazione del sistema nervoso simpatico (attraverso i sottotipi dei recettori adrenergici) nei principali tessuti^a

Tessuto	Effetto	Tipo di recettore ^a
Frequenza cardiaca	Aumento	β_1 (β_2 nelle malattie cardiache)
Contrattilità	Aumento	β_1 (β_2 nelle malattie cardiache)
Conduzione AV	Aumento	β_1
Vasi sanguigni cutanei/intestinali	Costrizione	α_1, α_2^b
Vasi sanguigni nel muscolo scheletrico	Dilatazione ^c	β_2
Muscolatura liscia bronchiale	Dilatazione ^c	β_2
Motilità GI	Rilassamento	α_1, β_2
Tono degli sfinteri GI	Contrazione	α_1
Muscolatura liscia uterina	Contrazione Rilassamento	$\alpha_1,$ β_2
Detrusore della vescica urinaria	Rilassamento	β_2
Sfintere della vescica urinaria	Costrizione	α_1
Pene	Eiaculazione	α_1
Muscoli pilomotori	Costrizione	α_1
Ghiandole sudoripare	Secrezione	M
Pupilla (muscolo radiale)	La contrazione dilata la pupilla	α_1
Glicogenolisi epatica	Aumento	β_2, α
Glicogenolisi nel muscolo scheletrico	Aumento ^c	β_2
Lipolisi nelle cellule adipose	Aumento ^c	β_1, α, β_3
Secrezione pancreatica di insulina	Aumento	α
Piastrine	Aggregazione	α_2
Terminazione nervosa presinaptica (noradrenergica)	Inibizione del rilascio di NA Aumento del rilascio di NA	α_2 β_2
Terminazione nervosa presinaptica (muscarinica)	Inibizione del rilascio di ACh	α_2
Rilascio di renina dal rene (JGA)	Aumento	β_1

^a Sono mostrati soltanto i principali tipi di recettori.^b Distribuzione variabile.^c Risponde all'adrenalina circolante; scarsa innervazione noradrenergica.

ACh = acetilcolina; AV = atrioventricolare; GI = gastrointestinale; JGA = apparato iuxtaglomerulare; M = recettore muscarinico; NA = noradrenalina.

entro la catena paravertebrale; inoltre alcuni assoni che passano attraverso la catena senza formare sinapsi possono connettersi con gangli quali il ganglio mesenterico inferiore e possono poi differenziarsi per innervare parecchi organi (vedi Fig. 4.2).

p0335 Molti organi sono innervati da entrambi i sistemi, parasimpatico e simpatico, che agiscono di concerto e possono avere effetti opposti sulla funzione degli organi. Il concetto di azioni opposte, anche se imperfetto, può essere utile per ricordare gli effetti che ciascuna parte del sistema nervoso ha sulle funzioni tissutali. Le Tabelle 4.2 e 4.3 mostrano gli effetti della stimolazione del sistema simpatico o parasimpatico sui principali tessuti e i recettori primari coinvolti. In condizioni di riposo, l'impulso principale per molti organi viene dal sistema nervoso parasimpatico.

p0340 Le funzioni fisiologiche richiedono spesso la coordinazione dell'attività simpatica e parasimpatica; per esempio, la minzione si attua mediante una ridotta influenza adrenergica sullo sfintere e un aumentato impulso muscarinico al muscolo detrusore (vedi vescica urinaria; vedi Tab. 4.2 e 4.3 e Cap. 15).

Gli studenti dovrebbero familiarizzare con l'SNA e i possibili siti d'azione dei farmaci (vedi Tab. 4.2 e 4.3). Tale conoscenza è fondamentale per comprendere i principali meccanismi d'azione di alcuni farmaci e l'origine degli effetti indesiderati di altri. p0345

Sistema nervoso simpatico e trasmissione noradrenergica

s0030

La noradrenalina e l'adrenalina sono membri di un gruppo di trasmettitori aminici chiamati catecolamine (un catecolo è un anello benzenico con due gruppi idrossilici adiacenti; Fig. 4.3A). Sia il gruppo catecolico sia quello aminico sono importanti per il legame recettoriale. I recettori stimolati dalla noradrenalina e adrenalina sono definiti adrenocettori (o recettori adrenergici) e gli effetti delle due catecolamine su questi recettori sono definiti noradrenergici e adrenergici. p0350

I nomi europei approvati della noradrenalina e adrenalina sono, rispettivamente, solo per l'impiego come farmaci, p0355

t0020 **Tabella 4.3 Effetti della stimolazione dei nervi parasimpatici (attraverso i sottotipi dei recettori muscarinici) nei principali tessuti**

Tessuto	Effetto	Tipo di recettore ^a
Frequenza cardiaca	Riduzione	M ₂
Contrattilità degli atri	Riduzione	M ₂
Velocità di conduzione AV	Riduzione	M ₂
Endotelio vascolare	Dilata i vasi sanguigni – Rilascio di NO	M ₁ , M ₃
Muscolatura liscia bronchiale	Costrizione	M ₂ , M ₃
Motilità intestinale	Contrazione, rilassamento	M ₂ , M ₃
Tono degli sfinteri intestinali	Aumentato	M ₃
Secrezioni intestinali	Aumentate	M ₃
Detrusore della vescica urinaria	Contrazione	M ₃
Sfintere della vescica urinaria	Rilassamento	M ₃
Pene	Erezione	M ₃
Muscolo sfintere della pupilla	Contrazione (miosi)	M ₃
Muscolo ciliare	Contrazione (accomoda per la visione da vicino)	M ₃
Secrezione pancreatica di insulina	Aumentata	M ₁ , M ₃
Ghiandole salivari	Secrezione	M ₁ , M ₃
Emesi	Aumentata	M ₃

^a Sono mostrati soltanto i principali tipi di recettori. Altri sottotipi possono avere un ruolo funzionale in particolari condizioni. AV = atrioventricolare; M = recettore muscarinico; NO = ossido d'azoto.

norepinefrina ed epinefrina; tuttavia, quando si descrivono le loro azioni fisiologiche, si impiegano i termini noradrenalina e adrenalina. In Europa molte preparazioni di adrenalina e noradrenalina hanno etichette con entrambi i termini. Di contro, negli Stati Uniti i termini epinefrina e norepinefrina sono usati sia per le descrizioni fisiologiche sia per quelle terapeutiche, ma i testi americani usano anche il termine adrenocettore, e pertanto la norepinefrina agisce sugli adrenocettori!

catalizzata da un enzima citosolico, la decarbossilasi degli aminoacidi L-aromatici (generalmente conosciuta come dopa decarbossilasi), che è in grado di decarbossilare vari aminoacidi aromatici. L'amina prodotta, la dopamina, è quindi trasportata all'interno delle vescicole da uno specifico trasportatore. Nei neuroni che usano la dopamina come loro trasmettitore principale, la via sintetica termina a questo punto. La dopamina è un neurotrasmettitore di vitale importanza in alcune parti del sistema nervoso periferico e anche diffusamente nell'SNC (Capp. 7, 21 e 24).

s0035 **SINTESI DELLE CATECOLAMINE: NORADRENALINA, ADRENALINA E DOPAMINA**

p0360 I neurotrasmettitori catecolaminici sono sintetizzati da precursori inattivi (Fig. 4.3B). Lo scheletro carbonioso di base delle catecolamine deriva dalla fenilalanina o dalla tirosina, che sono aminoacidi aromatici. La fenilalanina ha un anello benzenico senza sostituzioni, mentre la tirosina ha un gruppo 4-idrossilico (fenolico). Sia la fenilalanina sia la tirosina sono usate per la sintesi delle proteine. La conversione della tirosina a una catecolamina richiede l'ossidazione dell'anello aromatico (per produrre un catecolo, che ha due gruppi idrossilici nelle posizioni raffigurate) e la decarbossilazione del gruppo aminoacidico (per produrre un'amina).

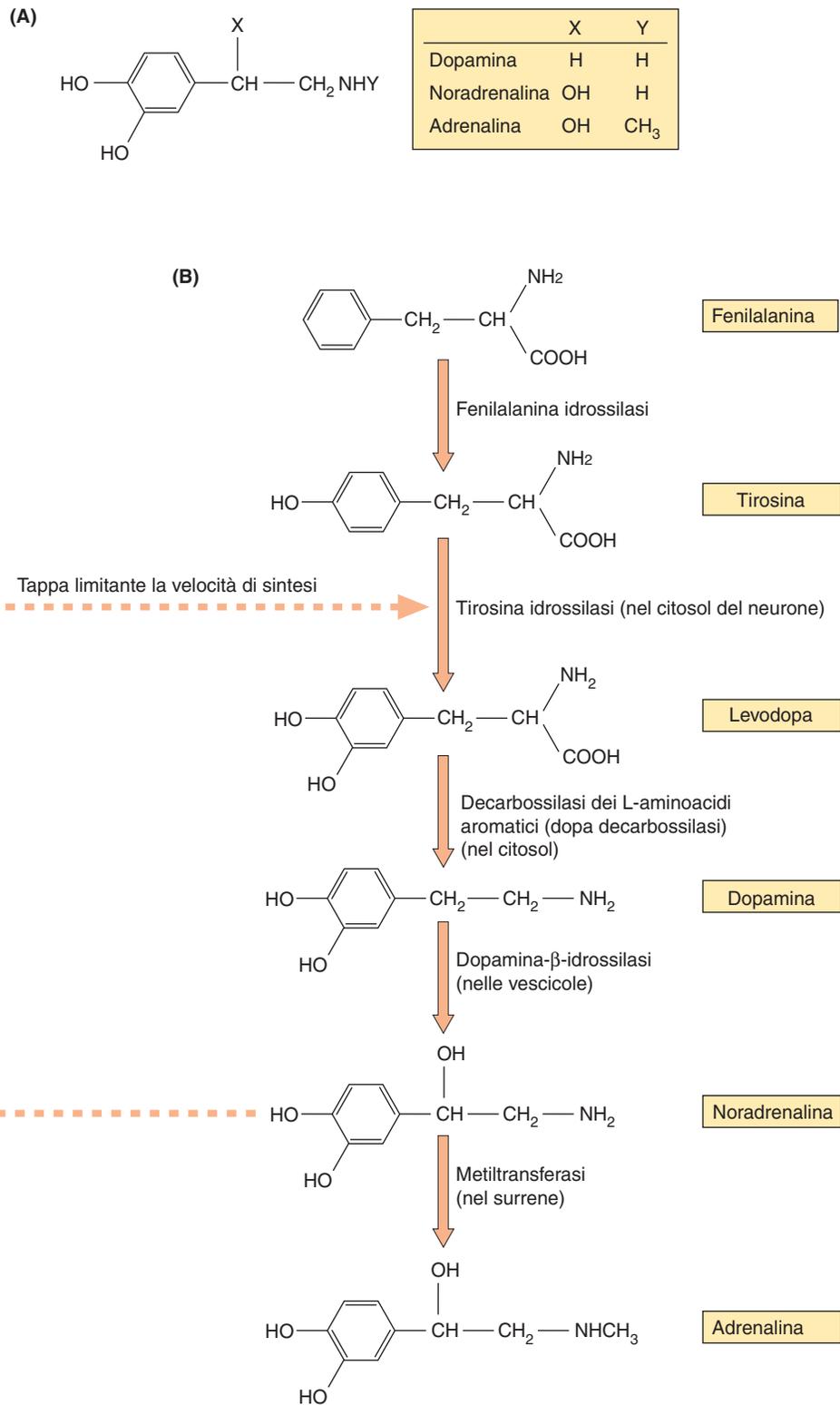
Le vescicole presenti nei neuroni noradrenergici contengono l'enzima dopamina-β-idrossilasi, che ossida il carbonio β (cioè quello prossimo al gruppo CH₂NH₂). Questo enzima è presente in larga misura nelle membrane delle vescicole, ma in seguito a esocitosi è in parte disperso nella sinapsi, con successiva diffusione nella corrente sanguigna e lento allontanamento. La dopamina-β-idrossilasi ematica può essere usata come un indicatore del rilascio periferico di noradrenalina. Nei neuroni noradrenergici, questa rappresenta il prodotto finale della via sintetica.

La midollare del surrene contiene un ulteriore enzima (feniletanolamina-N-metiltransferasi), che converte la noradrenalina ad adrenalina aggiungendo un gruppo metilico all'atomo di azoto (vedi Fig. 4.3B).

p0365 La sequenza della sintesi di adrenalina (attraverso la dopamina e la noradrenalina) è mostrata nella Figura 4.3B. L'ossidazione da parte della tirosina idrossilasi della tirosina a levodopa, che avviene all'interno del neurone, fa sì che la molecola diventi un neurotrasmettitore. Questa tappa è soggetta a un feedback negativo da parte delle catecolamine prodotte successivamente, regolando quindi la disponibilità di catecolamine. La conversione della levodopa a dopamina è

IMMAGAZZINAMENTO DELLA NORADRENALINA

s0050 p0380 La noradrenalina (o la dopamina) è immagazzinata nelle vescicole sotto forma di un complesso con ATP e proteoglicani. Vi è un trasportatore specifico delle catecolamine che trasferisce la noradrenalina (Fig. 4.4) (o la dopamina) dal citoplasma alle vescicole.



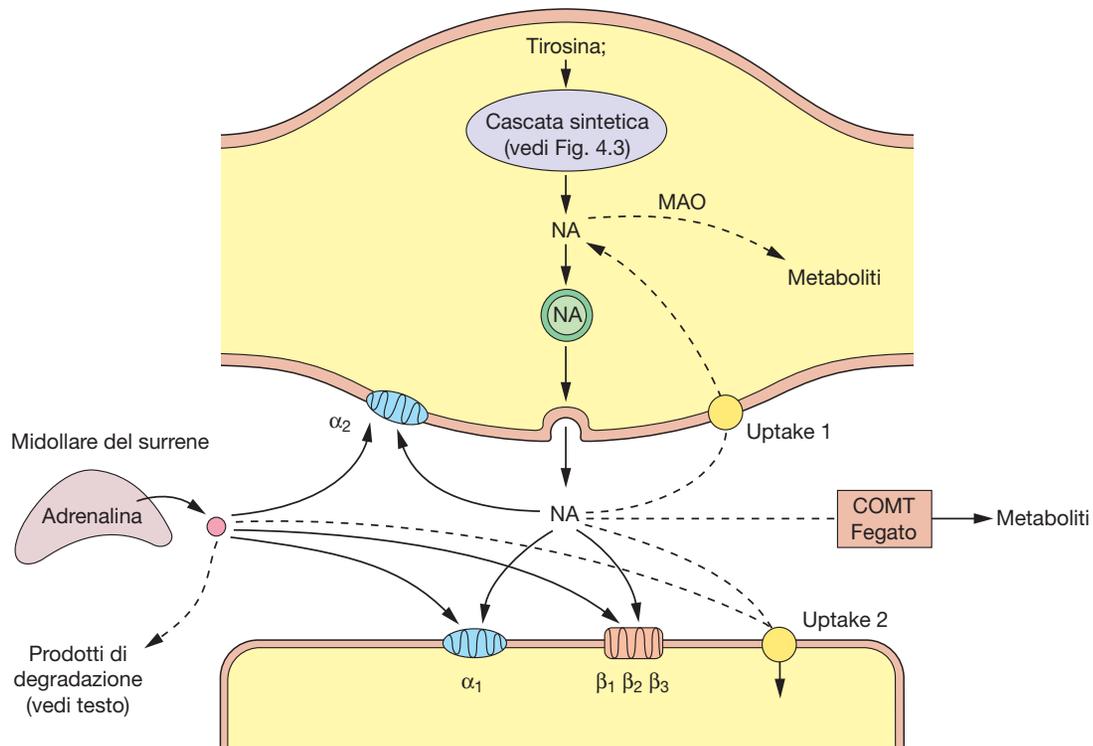
f0020 **Figura 4.3** Struttura delle principali catecolamine fisiologiche (A) e loro sintesi dagli aminoacidi precursori (B).

s0055 **RILASCIO DELLA NORADRENALINA**

p0385 Il rilascio, in risposta a un impulso nervoso, è causato da un afflusso di Ca²⁺ e dalla conseguente fusione Ca²⁺-mediata delle vescicole contenenti noradrenalina con la membrana citoplasmatica.

La noradrenalina presente nel citoplasma del neurone presinaptico può essere rilasciata anche dalle cosiddette “amine simpaticomimetiche ad azione indiretta”, che sono composti basici a basso peso molecolare – per esempio, componenti del cibo (come la tiramina), farmaci di uso terapeutico (come

p0390



f0025 **Figura 4.4** Una terminazione nervosa noradrenergica (varicosità) con i processi coinvolti nella sintesi e nella inattivazione della noradrenalina e dell'adrenalina. Le linee intere illustrano i siti d'azione della noradrenalina e dell'adrenalina rilasciate, mentre le linee tratteggiate mostrano le maniere attraverso le quali le azioni della noradrenalina sono bloccate. COMT = catecol-O-metiltransferasi; MAO = monoamino ossidasi; NA = noradrenalina.

l'efedrina) e alcuni composti d'abuso (come l'amfetamina e la metamfetamina). Questi agenti sono trasportati nel citosol presinaptico dal trasportatore uptake 1 (vedi Fig. 4.4), e vanno nelle vescicole dalle quali spiazzano la noradrenalina. Di conseguenza aumenta la quantità di noradrenalina citoplasmatica disponibile per il rilascio. L'aumentato rilascio di noradrenalina nella sinapsi è responsabile degli effetti biologici prodotti dall'ingestione di composti quali la tiramina, l'efedrina e l'amfetamina.

s0060 **REUPTAKE E METABOLIZZAZIONE DELLA NORADRENALINA RILASCIATA**

p0395 Il principale meccanismo per la rimozione (per circa il 70-90%) della noradrenalina dalla sinapsi è il reuptake nel neurone presinaptico attraverso un trasportatore specifico ad alta affinità chiamato uptake 1; esso non trasporta l'adrenalina (vedi Fig. 4.4). Parte della noradrenalina residua e la maggior parte dell'adrenalina eventualmente rilasciata in circolo come co-trasmittitore sono metabolizzate. Esistono distinti trasportatori di tipo uptake 1 per la serotonina (*5-hydroxytryptamine*, 5-HT) e la dopamina rilasciate dai rispettivi neuroni. Agenti terapeutici che bloccano selettivamente i trasportatori uptake 1 della noradrenalina o della 5-HT e aumentano le loro concentrazioni nella sinapsi sono impiegati nel trattamento della depressione (Cap. 22). Anche la cocaina blocca il reuptake della noradrenalina da parte del trasportatore uptake 1.

p0400 I principali enzimi coinvolti nelle fasi iniziali del metabolismo della noradrenalina sono due: la monoamino ossidasi (*monoamine oxidase*, MAO) e la catecol-O-metiltransferasi (*catechol-O-methyltransferase*, COMT).

Monoamino ossidasi

s0065
p0405 La MAO si trova sulla superficie dei mitocondri del neurone presinaptico, dove ossida la noradrenalina libera citoplasmatica. Essa è presente in molti altri siti, quali l'epitelio gastrointestinale e il fegato. La rimozione ossidativa del gruppo amminico della noradrenalina attraverso la MAO è la principale via del metabolismo della noradrenalina e di altri neurotrasmettitori aminerfici e converte il gruppo amminico primario ($-CH_2NH_2$; vedi Fig. 4.3B) in un'aldeide ($-CHO$). La perdita del gruppo amminico impedisce il legame al recettore postsinaptico e rappresenta quindi un processo di inattivazione. In periferia, il metabolismo causa la formazione di acido vanillilmandelico, che è il principale metabolita urinario. Nell'SNC, l'aldeide è ridotta a un alcol (CH_2OH), che è coniugato con solfato (vedi Cap. 2) prima di essere escreto nelle urine. Esistono due tipi principali di MAO, la MAO-A e la MAO-B (Tab. 4.4), che differiscono nella loro distribuzione nell'organismo e nell'affinità per il substrato. Gli impieghi e gli effetti indesiderati degli inibitori degli isoenzimi MAO-A e/o MAO-B sono discussi nei Capitoli 22 (depressione) e 24 (malattia di Parkinson).

Catecol-O-metiltransferasi

s0070
p0410 La COMT è presente solo in piccole quantità nei neuroni noradrenergici, ma si trova in molti altri tessuti, tra i quali le ghiandole surrenali e il fegato. L'enzima catalizza il trasferimento di un gruppo metilico sul gruppo fenolico in posizione 3 dell'anello aromatico (vedi Fig. 4.3B) per convertire il gruppo $-OH$ in $-OCH_3$. Ciò elimina il centro catecolico e impedisce il legame al recettore postsinaptico. La COMT è una via minore di inattivazione sia della dopamina sia della noradrenalina. Gli

Tabella 4.4 Monoamino ossidasi (MAO) e suoi inibitori

Isoenzima	Localizzazione nei tessuti umani	Substrati principali	Esempi di inibitori	
			Irreversibile	Reversibile
MAO-A	Tratto gastrointestinale, placenta	Serotonina, noradrenalina		Moclobemide
MAO-B	Cervello ^a , fegato ^a , piastrine	Fenilettilamina, tiramina	Selegilina, rasagilina	
MAO-A o MAO-B		Tiramina, dopamina, adrenalina	Isocarbossazide, fenelzina, tranilcipromina	

^a Entrambi gli isoenzimi sono presenti in questi organi, ma nell'uomo la quantità di MAO-B è superiore a quella di MAO-A. MAO=monoamino ossidasi.

inibitori della COMT sono impiegati come trattamento aggiuntivo alla terapia con levodopa della malattia di Parkinson (Cap. 24).

I principali metaboliti della noradrenalina escreti nelle urine sono:

- acido 3,4-diidrossimandelico (formato dall'ossidazione del $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ a $-\text{CHO}$ e poi a $-\text{COOH}$) e acido vanillil-mandelico (analogo 3-O-metilico del precedente);
- 3,4-diidrossifenilglicole (formato dall'ossidazione del $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ a $-\text{CHO}$ e successiva riduzione a $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3-metossi-4-idrossifenilglicole (il suo analogo 3-O-metilico) e i loro solfoconiugati.

RECETTORI DEL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

Tutti i gangli usano come neurotrasmettitore l'ACh, che agisce prevalentemente sui recettori nicotinici di tipo 1 (*nicotinic type 1*, N_1) per suscitare un potenziale d'azione nell'assone postgangliare. Nel sistema nervoso simpatico, i recettori presenti su molte terminazioni nervose postgangliari sono di tipo adrenergico (adrenocettori).

Sulla base degli effetti di diversi, appropriati, agonisti e antagonisti, la famiglia degli adrenocettori è stata divisa in due tipi, α e β ; in aggiunta è stata ben presto riconosciuta l'esistenza di diversi sottotipi, suddivisi in sottotipi α (α_1 e α_2) e β (β_1 , β_2 e β_3) (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1 e la Tab. 4.2). Oggi è chiaro che esistono forme molteplici di alcuni di questi sottotipi principali (per esempio, α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , e α_{2A} , α_{2B} e α_{2C}) ed esse sono discusse, ove clinicamente rilevanti, nei capitoli successivi. I differenti sottotipi recettoriali (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1) mostrano differenti affinità per le catecolamine endogene noradrenalina e adrenalina:

α_1 : noradrenalina \geq adrenalina

α_2 : adrenalina $>$ noradrenalina

β_1 : noradrenalina \geq adrenalina

β_2 : adrenalina $>$ noradrenalina

β_3 : noradrenalina = adrenalina.

La stimolazione selettiva o il blocco di singoli sottotipi di adrenocettori sono alla base di importanti aree della farmacologia e della terapia e sono trattate nei capitoli pertinenti.

Sistema nervoso parasimpatico e trasmissione colinergica

SINTESI DELL'ACETILCOLINA

L'ACh $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3]$ è sintetizzata nel citosol del neurone colinergico a partire dalla colina $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]$ e dall'acetil-CoA (Fig. 4.5). La colina

è un composto aminico quaternario, altamente polare, che è presente anche nei fosfolipidi (per esempio, fosfatidilcolina); essa è ricavata in gran parte dalla dieta. A causa della sua carica positiva fissa, non attraversa facilmente le membrane cellulari ed esistono specifici trasportatori che ne permettono l'uptake nel neurone presinaptico (vedi Fig. 4.5), dal tratto gastrointestinale e attraverso la barriera emato-encefalica (Cap. 2). L'acetilazione del gruppo idrossilico della colina per formare ACh è catalizzata dall'enzima colina acetiltransferasi. La velocità di sintesi dell'ACh è strettamente regolata ed è correlata al suo turnover, cosicché il rapido rilascio delle riserve di ACh è associato a un aumento della sintesi del neurotrasmettitore.

IMMAGAZZINAMENTO DELL'ACETILCOLINA

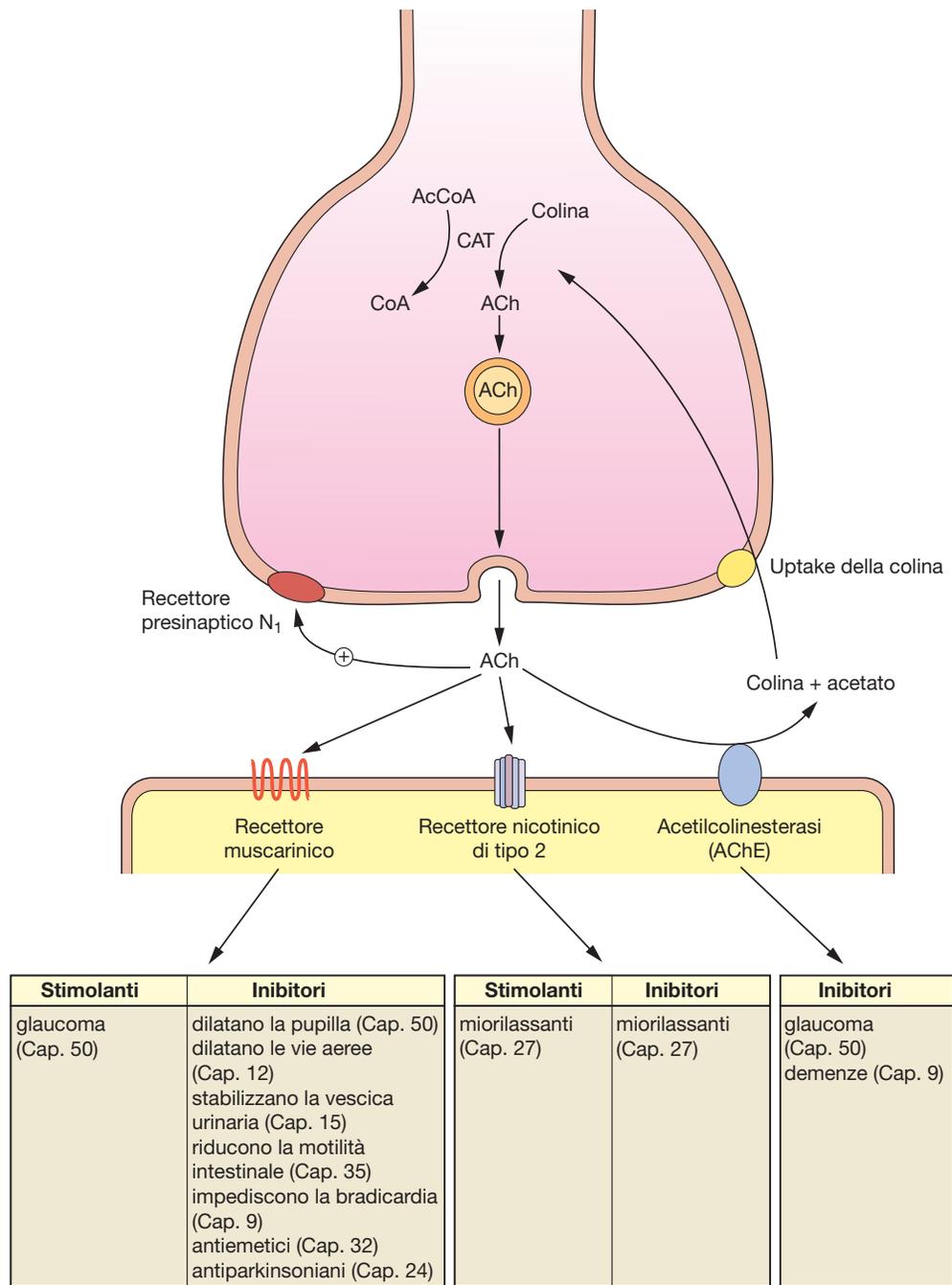
L'ACh citosolica è trasportata dentro vescicole della membrana da uno specifico trasportatore transmembrana ed è immagazzinata nelle vescicole in associazione ad ATP e a proteoglicani acidi (che sono rilasciati durante l'esocitosi delle vescicole). Ogni vescicola contiene da 1000 a 50.000 molecole di ACh e le giunzioni neuromuscolari (Cap. 27) contengono circa 300.000 vescicole.

RILASCIO DELL'ACETILCOLINA

Il rilascio avviene attraverso la fusione Ca^{2+} -mediata della vescicola di membrana con la membrana citoplasmatica e l'esocitosi (vedi Fig. 4.5). Questo processo può essere inibito dalla tossina botulinica e stimolato dalla tossina del ragno vedova nera. Il numero di vescicole in cui avviene il rilascio dipende dal sito della sinapsi, con un numero di vescicole che vanno incontro a esocitosi che può andare da 30 a 300 circa, e con il rilascio di 30.000 fino a oltre 3 milioni di molecole di ACh nella fessura sinaptica. I neuroni dell'SNC sono più sensibili al rilascio di ACh e richiedono la liberazione di un numero minore di molecole di ACh per stimolare l'assone ricevente in comparazione con la giunzione neuromuscolare, che richiede il rilascio di milioni di molecole affinché avvenga la contrazione del muscolo scheletrico.

METABOLISMO E INATTIVAZIONE DELL'ACETILCOLINA RILASCIATA

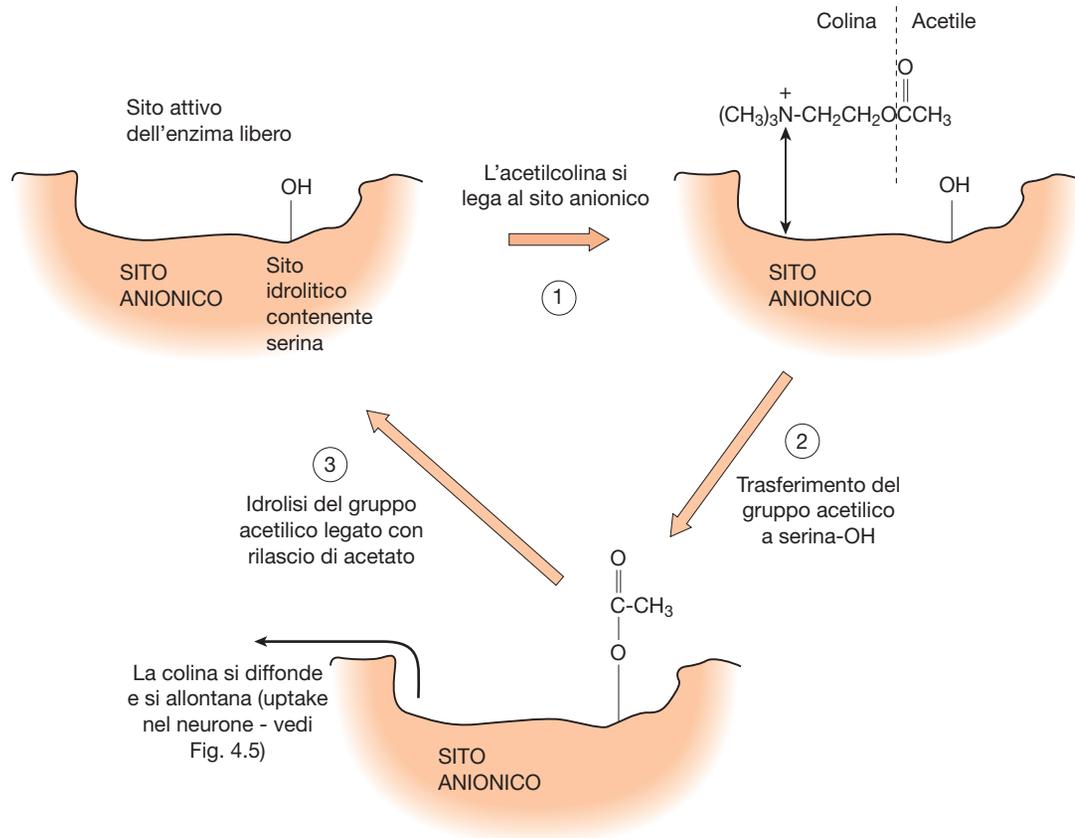
Sia le membrane presinaptiche sia quelle postsinaptiche sono ricche di acetilcolinesterasi (*acetylcholinesterase*, AChE) e l'ACh rilasciata è idrolizzata molto rapidamente (di solito in meno di 1 msec) a colina e acetato. La rapida idrolisi e l'altrettanto rapido equilibrio tra ACh legata al recettore e ACh libera nella sinapsi fanno sì che la "fase recettoriale" del



f0030 **Figura 4.5** Illustrazione dei meccanismi coinvolti nella sintesi, rilascio e inattivazione dell'acetilcolina. Sono mostrate le azioni degli agonisti e degli inibitori dei recettori muscarinici e nicotinici di tipo 2 (N₂) e dell'acetilcolinesterasi, con riferimenti ai capitoli pertinenti che espongono in dettaglio la loro farmacologia. ACh = acetilcolina; AcCoA = acetil-CoA; CAT = colina acetiltransferasi.

processo di trasmissione dura soltanto 1-2 msec (le modificazioni postsinaptiche possono essere più prolungate; vedi oltre).
 p0490 L'AChE è un importante bersaglio per l'azione di farmaci e per gli effetti tossici di alcune sostanze chimiche; il sito attivo dell'enzima esterasi ha due caratteristiche di fondamentale importanza per il metabolismo dell'ACh (Fig. 4.6):
 u0250 ■ un sito anionico, che forma un legame ionico con l'azoto quaternario della parte dell'ACh costituita dalla colina;
 u0255 ■ un sito idrolitico, che contiene una porzione serinica; il gruppo idrossilico della serina accetta il gruppo acetilico (CH₃CO-) dall'ACh e lo trasferisce molto rapidamente all'acqua per completare la reazione di idrolisi.

L'inibizione dell'AChE impedirà la scissione dell'ACh e porterà p0505 a una prolungata occupazione del recettore, le cui conseguenze dipendono dalla natura del recettore e dalla cellula/tessuti innervati.
 Gli inibitori dell'AChE possono essere suddivisi in tre tipi. p0510
 ■ *Inibitori dell'AChE che si legano al sito anionico.* L'enzima u0260 può essere inibito da un agente che si lega reversibilmente al sito anionico, per esempio l'edrofonio (Cap. 28).
 ■ *Inibitori dell'AChE che carbamiltono il gruppo serinico.* Alcuni u0265 inibitori si legano al sito anionico e trasferiscono, anziché un gruppo acetilico un gruppo carbamilico [(CH₃)NCO-] dal farmaco al gruppo idrossilico della serina. Il gruppo

f0035 **Figura 4.6** Il meccanismo dell'idrolisi dell'acetilcolina da parte dell'acetilcolinesterasi.

carbamilico è staccato dalla serina più lentamente del gruppo acetilico e, come risultato, si ha una prolungata e intensa (ma reversibile) inibizione dell'enzima; ciò avviene, per esempio, con la neostigmina e la piridostigmina. Esse sono impiegate nel trattamento della miastenia grave e per annullare il blocco neuromuscolare indotto dai rilassanti neuromuscolari di tipo non depolarizzante (Capp. 27 e 28).

u0270 ■ **Inibitori dell'AChE che fosforilano il gruppo ossidrilico della serina.** Alcuni inibitori reagiscono con il gruppo idrossilico della serina (con o senza legame al sito anionico) producendo un enzima fosforilato. L'enzima fosforilato è resistente all'idrolisi e, pertanto, inibitori come i composti organofosforici, che inibiscono l'AChE con questo meccanismo, causano un'inibizione irreversibile (o comunque molto lenta e solo parzialmente reversibile) dell'enzima. Tali modificazioni permanenti dell'attività enzimatica hanno scarse applicazioni cliniche. Il farmaco ecotiopato agisce mediante la fosforilazione dell'AChE e ha un limitato uso clinico in oculistica. I composti appartenenti a tale gruppo possono avere una rilevanza clinica in individui intossicati, accidentalmente o intenzionalmente, da composti organofosforici. Tali composti rappresentano importanti sostanze chimiche ambientali per il loro impiego come pesticidi e nel corso degli ultimi anni vi sono state preoccupazioni per l'esposizione dei lavoratori agricoli a tali agenti, per esempio nel corso di disinfestazione delle pecore. Gli organofosforici sono stati impiegati anche come gas nervini per la guerra chimica. Il gruppo attivo idrossilico della serina può essere rigenerato se si interviene presto dopo l'esposizione

somministrando il farmaco pralidossima, che è un antidoto per l'intossicazione da organofosforici. Tuttavia alcune ore dopo l'esposizione l'enzima fosforilato subisce modificazioni, conosciute come invecchiamento. A seguito di questo processo la pralidossima non può più riattivare l'enzima.

A differenza di molti altri neurotrasmettitori, l'ACh non è inattivata da uno specifico processo di reuptake, ma poiché la colina è una risorsa limitata, esiste uno specifico meccanismo di reuptake che permette alla colina di rientrare nel neurone presinaptico e di essere impiegata di nuovo, anziché essere semplicemente allontanata per diffusione. Un processo simile non avviene per l'acetato, in quanto esso è reso prontamente disponibile dal metabolismo intermedio. L'uptake presinaptico della colina può essere inibito da analoghi strutturali, quali l'emicolinio, ma tali farmaci non hanno impiego clinico a causa delle conseguenze diffuse e aspecifiche indotte dall'alterazione dell'uptake, sintesi e rilascio dell'ACh.

RECETTORI COLINERGICI

I recettori colinergici possono essere di tipo nicotinico e muscarinico. Sono stati caratterizzati due sottotipi nicotinici e cinque sottotipi muscarinici (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1). Tali recettori presero originariamente nome a partire dai composti basici contenenti azoto (alcaloidi) presenti in alcune piante (*nicotina*) o nei funghi (*muscarina*). La Figura 4.5 mostra gli effetti generali degli stimolanti e inibitori dei recettori muscarinici e nicotinici di tipo 2 e degli inibitori dell'acetilcolinesterasi, e identifica il capitolo(i) che descrive la rilevanza clinica delle loro azioni.

s0120 **Recettori nicotinici (N_1)**
 p0540 Si trovano nell'SNC e sulle membrane postsinaptiche di tutti i gangli delle branche sia simpatiche sia parasimpatiche dell'SNA.

s0125 **Recettori nicotinici (N_2)**
 p0545 Sono localizzati alla giunzione tra i nervi motori somatici e i muscoli scheletrici (la giunzione neuromuscolare; vedi Cap. 27).
 p0550 Il recettore nicotinico è un canale ionico ligando-operato formato da cinque subunità (vedi Fig. 1.1), con legami incrociati disolfuro tra subunità adiacenti; esistono differenti tipi di subunità (α , β , γ e δ), le cui diverse combinazioni danno origine ai recettori neuronali N_1 o ai recettori N_2 della giunzione neuromuscolare. Le differenze tra recettori N_2 e N_1 nelle proprietà di legame dell'agonista/antagonista sono clinicamente molto importanti, in quanto permettono di ottenere il blocco neuromuscolare (paralisi) senza importanti effetti sull'SNA.

s0130 **Recettori muscarinici (M)**
 p0555 Sono recettori accoppiati a proteine G ampiamente distribuiti nell'SNC e nelle giunzioni tra fibre postgangliari e organo effettore della branca parasimpatica dell'SNA. Questi recettori sono presenti anche su molte ghiandole sudoripare (fatta eccezione per quelle dei palmi delle mani), che sono tuttavia innervate dalla branca simpatica dell'SNA. La Tabella 4.3 mostra gli effetti della stimolazione dei recettori muscarinici nei principali tessuti e il principale sottotipo di recettore muscarinico coinvolto. L'impiego di metodi di biologia molecolare ha permesso di identificare cinque sottotipi di recettore muscarinico (M_1 - M_5) (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1). La distribuzione e le funzioni dei recettori M_1 , M_2 e M_3 sono state ben caratterizzate (vedi Tab. 4.3).

p0560 Recettori di tipo N_1 e M sono stati ritrovati, oltre che su siti postsinaptici, anche a livello presinaptico; dati recenti suggeriscono che il ruolo principale dei recettori N_1 nell'SNC potrebbe essere nella neuromodulazione presinaptica.

p0565 È necessario considerare che gli inibitori dell'AChE aumentano le concentrazioni di Ach a livello di tutti i siti recettoriali nicotinici e muscarinici e, di conseguenza, producono una gamma di differenti effetti. Per esempio, quando si impiega un inibitore dell'AChE per superare un blocco neuromuscolare reversibile (vedi Cap. 27), esso aumenta anche gli effetti mediati dall'ACh prodotti dal sistema nervoso parasimpatico, per esempio sul tratto gastrointestinale e sul cuore. Tali effetti indesiderati possono essere bloccati mediante la somministrazione concomitante di un agente antimuscarinico (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1).

s0135 **Altri neurotrasmettitori nel sistema nervoso periferico**

p0570 Oltre all'ACh e alla noradrenalina, vi sono altri mediatori che hanno un ruolo nella neurotrasmissione e nella funzione del sistema nervoso periferico. Molti di questi sono di considerevole importanza anche nel sistema nervoso centrale. I diversi mediatori sono trattati nei capitoli che descrivono la loro importanza clinica e includono:

- u0275 ■ amine, per esempio dopamina, istamina, serotonina;
- u0280 ■ aminoacidi, per esempio glutammato, glicina, acido γ -aminobutirrico (*gamma-aminobutyric acid*, GABA);
- u0285 ■ peptidi, per esempio oppioidi, sostanza P;
- u0290 ■ purine, per esempio adenosina, ATP.

L'ossido d'azoto, il peptide correlato al gene della calcitonina, il peptide vasoattivo intestinale (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), il neuropeptide Y, la grelina e altri sono descritti oltre nel libro.

Amine

Dopamina

La dopamina è un neurotrasmettitore molto importante sia nell'SNC sia in periferia, e le sue azioni sono trattate esaurientemente nei capitoli successivi (Capp. 7, 21, 24 e 32).

SINTESI

La sintesi della dopamina è stata descritta nel paragrafo dedicato alla noradrenalina (vedi Fig. 4.3A).

IMMAGAZZINAMENTO

L'immagazzinamento è stato descritto nel paragrafo dedicato alla noradrenalina.

RILASCIO

La stimolazione nervosa causa il rilascio della dopamina presente nelle vescicole (vedi noradrenalina). I neuroni dopaminergici non hanno un ruolo importante nelle risposte cliniche ai simpaticomimetici ad azione indiretta, sebbene certe risposte comportamentali alle amfetamine siano legate all'attività dei recettori dopaminergici D_2 . Il farmaco antivirale amantadina, che è di una certa utilità nella malattia di Parkinson, provoca rilascio di dopamina.

ELIMINAZIONE DELL'ATTIVITÀ DELLA DOPAMINA RILASCIATA

La dopamina è rimossa mediante meccanismi simili a quelli descritti sopra per la noradrenalina, con il reuptake che rappresenta la via principale. Il metabolismo produce principalmente acido 3,4-diidrossifenilacetico e il suo 3-metil analogo (acido omovanillico).

RECEPITORI

È attualmente riconosciuta l'esistenza di diversi tipi di recettori per la dopamina e sono disponibili agenti terapeutici relativamente selettivi per alcuni di questi (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1). I recettori per la dopamina sono classificati in quelli che aumentano il cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) (D_1 e D_5) e quelli che lo riducono (D_2 , D_3 e D_4). Il recettore D_4 mostra un'espressione polimorfica; i sottotipi D_2 e D_4 sono associati alla schizofrenia e loro antagonisti relativamente selettivi sono preziosi farmaci antipsicotici provvisti di alcune differenti proprietà biologiche (Cap. 21).

Serotonina (5-HT)

La 5-HT (Fig. 4.7A) è un neurotrasmettitore nell'SNC e in periferia che mostra caratteristiche simili a quelle delle catecolamine.

SINTESI

La 5-HT è sintetizzata dall'aminoacido triptofano attraverso due reazioni simili a quelle usate nella conversione della tirosina a dopamina. La prima reazione è l'ossidazione

s0140
s0145
p0600

s0150
p0605

s0155
p0610

s0160
p0615

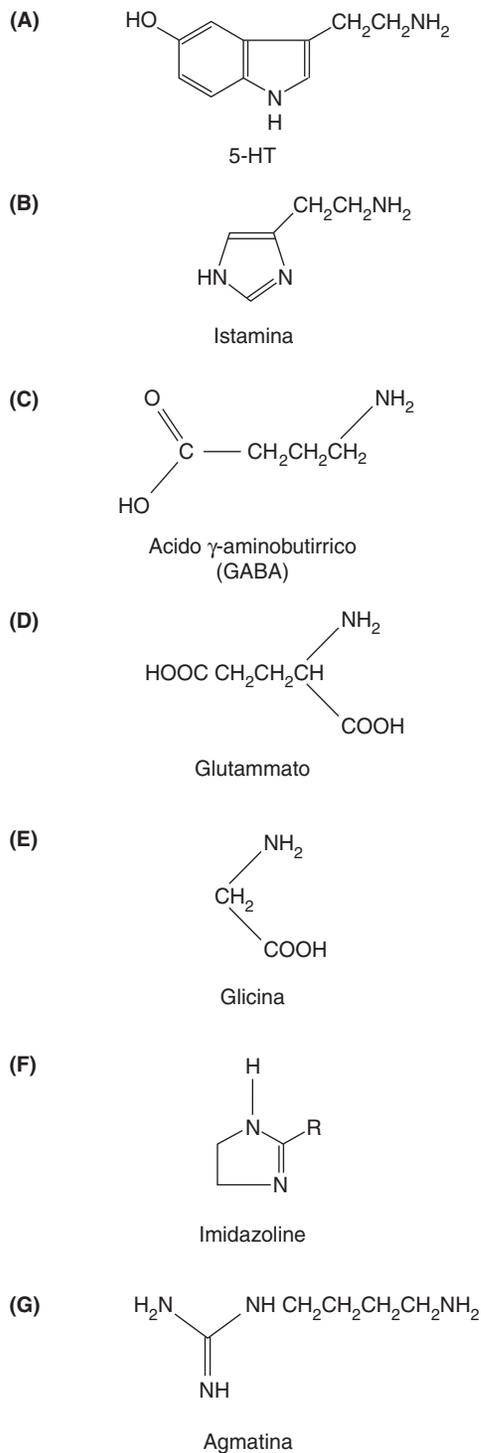
s0165

p0620

s0170
p0625

s0175
p0630

s0180
p0635



f0040 **Figura 4.7** Struttura di alcuni dei diversi neurotrasmettitori aminici, aminoacidici e imidazolinici.

dell'anello benzenico del triptofano per formare il 5-idrossitriptofano; tale reazione è catalizzata dall'enzima triptofano idrossilasi (che è l'enzima limitante della velocità di sintesi e si trova solo nelle cellule che producono 5-HT). La conversione della funzione aminoacidica in un'ammina è catalizzata dalla decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (vedi sintesi della noradrenalina).

p0640 La 5-HT è presente in dieta, ma va incontro a un metabolismo di primo passaggio praticamente completo a opera

delle MAO presenti nella parete intestinale e nel fegato. La 5-HT non è sintetizzata dalle piastrine ematiche, ma queste possiedono un trasportatore molto efficiente, che permette loro di accumulare dalla circolazione elevate concentrazioni di 5-HT, che possono essere rilasciate quando vi è aggregazione piastrinica e anche durante gli attacchi di emicrania.

IMMAGAZZINAMENTO

s0185

I principali siti di immagazzinamento della 5-HT nell'organismo sono le cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale e le piastrine. Nel cervello sono ampiamente distribuiti neuroni che utilizzano la 5-HT. Nei neuroni presinaptici la 5-HT è immagazzinata in vescicole sotto forma di un complesso con ATP e vi è un processo di uptake attivo che trasferisce la 5-HT citoplasmatica nelle vescicole di deposito.

p0645

RILASCIO

s0190

Il rilascio di 5-HT dalle vescicole avviene tramite un processo di esocitosi Ca^{2+} -mediata. Un aumento della pressione intraluminale nel tratto gastrointestinale stimola il rilascio di 5-HT dalle cellule cromaffini. Il rilascio di 5-HT dalle cellule cromaffini contribuisce alla nausea che insorge dopo chemioterapia antineoplastica con farmaci citotossici, mediante la stimolazione dei recettori sensoriali nel tratto gastrointestinale e della chemoreceptor trigger zone (CTZ, vedi Cap. 32). Nell'emicrania vi è un significativo rilascio di 5-HT piastrinica (Cap. 26).

p0650

METABOLISMO E INTERRUZIONE DELL'ATTIVITÀ

s0195

Il principale meccanismo di inattivazione della 5-HT rilasciata è il suo reuptake nel nervo presinaptico. Tale processo mostra un'alta affinità per la 5-HT ed è differente da quello presente nei neuroni adrenergici, il che ha permesso lo sviluppo di suoi inibitori selettivi. Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) sono utili agenti antidepressivi (Cap. 22).

p0655

Il metabolismo della 5-HT all'interno del neurone avviene tramite la MAO, che converte il gruppo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ a un'aldeide ($-\text{CHO}$), che è poi ossidata in un acido carbossilico ($-\text{COOH}$), formando il prodotto di escrezione acido 5-idrossiindolacetico (*5-hydroxyindoleacetic acid*, 5-HIAA). Vi è un considerevole turnover della 5-HT nelle cellule cromaffini e nervose e il 5-HIAA è un normale costituente dell'urina umana.

p0660

RECETTORI

s0200

Esiste una famiglia di recettori per la 5-HT, che ha permesso lo sviluppo di farmaci selettivi (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1). Finora i differenti recettori per la 5-HT comprendono 13 distinti recettori di tipo 7TM accoppiati a proteine G e un canale ionico ligando-operato, i quali sono divisi in sette classi (da 5HT_1 a 5HT_7) in base alle loro caratteristiche strutturali e funzionali. Non tutti i sottotipi di recettori hanno ruoli fisiologici riconosciuti. I recettori del gruppo 5HT_1 sono in gran parte presinaptici e inibiscono l'adenilato ciclasi, mentre quelli del gruppo 5HT_2 sono principalmente postsinaptici in periferia e attivano la fosfolipasi C. L'identificazione delle funzioni dei sottotipi recettoriali e la disponibilità di inibitori o stimolanti selettivi hanno favorito i progressi nel trattamento di alcune malattie (per esempio, emicrania Cap. 26, depressione Cap. 22).

p0665

s0205 **Istamina**

p0670 L'istamina (Fig. 4.7B) è un importante neurotrasmettitore, sia nell'SNC sia in periferia, ed è anche un mediatore rilasciato dai mastociti e dai basofili.

s0210 **SINTESI**

p0675 L'aminoacido istidina è convertito a istamina mediante decarbossilazione da parte della istidina decarbossilasi. L'istamina è sintetizzata e immagazzinata nei mastociti e nei basofili e, in aggiunta, è continuamente sintetizzata, rilasciata e inattivata per via metabolica nei tessuti in crescita e durante la cicatrizzazione delle ferite.

s0215 **IMMAGAZZINAMENTO**

p0680 Vi è stata soprattutto un'attenzione per i processi di immagazzinamento dell'istamina nelle cellule che rilasciano il mediatore, quali i mastociti, i basofili e le cellule enterocromaffini intestinali (Capp. 12 e 33). In queste cellule l'istamina è presente sotto forma di granuli, associata con l'eparina. Sebbene siano stati studiati meno approfonditamente, la presenza dell'istidina decarbossilasi e l'immagazzinamento dell'istamina nei neuroni dell'SNC sembrano essere associati principalmente con l'ipotalamo, da dove hanno origine proiezioni verso molte aree cerebrali. L'istamina ha un ruolo nello stato di veglia, nella memoria, nell'appetito e in molte altre funzioni.

s0220 **RILASCIO**

p0685 Il rilascio di istamina dai mastociti e dai basofili è stato estensivamente studiato in relazione alle reazioni allergiche (Capp. 12 e 39). Il rilascio di istamina dai neuroni potrebbe essere simile a quello di altri neurotrasmettitori aminergici, ma ciò non è stato inequivocabilmente dimostrato.

s0225 **INTERRUZIONE DELL'ATTIVITÀ**

p0690 L'istamina è rapidamente inattivata mediante ossidazione del gruppo aminico ($-CH_2NH_2$) ad aldeide e poi a un acido ($-COOH$), l'acido imidazolacetico. L'istamina non è un substrato per la MAO e l'ossidazione è catalizzata dalla diaminossidasi (o istaminasi). Una seconda, minore, via metabolica è la metilazione del gruppo $-NH$ ciclico da parte dell'istamina-N-metiltransferasi e il prodotto della reazione è poi metabolizzato dalla MAO ad acido N-metilimidazolacetico. L'istamina è eliminata anche come coniugato N-acetilico.

s0230 **RECETTORI**

p0695 Esistono quattro recettori per l'istamina (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1). I recettori H_1 sono stati estensivamente studiati in relazione all'infiammazione e all'allergia (Capp. 12 e 39). La scoperta che i recettori H_2 modulano il rilascio di acido nello stomaco ha portato allo sviluppo di importanti inibitori selettivi che riducono la secrezione acida gastrica e contribuiscono al trattamento della dispepsia e alla cicatrizzazione delle ulcere (Cap. 33). Nel cervello si trovano neuroni istaminergici, in particolare nel tronco cerebrale, con proiezioni alla corteccia cerebrale. I recettori H_1 hanno probabilmente un ruolo importante in queste vie, poiché la sedazione costituisce un serio problema dato dagli antagonisti del recettore H_1 (Cap. 39) che sono in grado di oltrepassare la barriera emato-encefalica (Cap. 2). Gli antistaminici cosiddetti di seconda generazione hanno un minore effetto sedativo. I

recettori H_1 sono coinvolti anche nel vomito (Cap. 32). Nel cervello sono presenti recettori H_2 , che sono probabilmente responsabili dello stato confusionale associato all'uso dell'antagonista del recettore H_2 cimetidina (Cap. 33).

Aminoacidi

Acido γ -aminobutirrico

Il GABA ($HOOCCH_2CH_2CH_2NH_2$) è un importante neurotrasmettitore inibitorio responsabile di circa il 40% dell'attività inibitoria complessiva nell'SNC (Fig. 4.7C).

SINTESI

Il GABA è sintetizzato mediante decarbossilazione del glutammato da parte dell'enzima glutammato decarbossilasi, che è presente nei neuroni GABAergici.

IMMAGAZZINAMENTO

Il GABA è immagazzinato in vescicole di membrana nel cervello e in interneuroni del midollo spinale (in particolare nelle lamine II e III).

RILASCIO

Il GABA è rilasciato mediante esocitosi Ca^{2+} -mediata. Insieme al GABA nelle vescicole sono immagazzinati co-trasmettitori, quali la glicina, la metencefalina e il neuropeptide Y, che sono rilasciati con il GABA.

INTERRUZIONE DELL'ATTIVITÀ

Il principale meccanismo di rimozione del GABA dalla fessura sinaptica è l'uptake. Il farmaco antiepilettico tiagabina può agire inibendo l'uptake del GABA (Cap. 23).

Il GABA è metabolizzato mediante transaminazione con α -chetoglutarato a semialdeide succinica e acido glutammico. Il farmaco antiepilettico vigabatrin inibisce la transaminazione del GABA.

RECETTORI

Vi sono due principali recettori per il GABA, con differenti meccanismi d'azione (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1). La stimolazione di entrambi i recettori causa iperpolarizzazione della membrana cellulare; il $GABA_A$ induce un'inibizione rapida, mentre il $GABA_B$ produce una risposta più lenta e prolungata. Il recettore $GABA_A$ è costituito da più subunità. Esistono diverse forme di ciascuna subunità e numerose combinazioni possibili (vedi Fig. 20.1); pertanto il recettore $GABA_A$ dovrebbe essere considerato come una famiglia di recettori. L'iperpolarizzazione indotta dalla stimolazione del recettore $GABA_A$ è dovuta all'apertura dei canali per il Cl^- e al conseguente influsso di Cl^- . I recettori $GABA_B$ sono legati alle proteine G che iperpolarizzano la cellula indirettamente chiudendo i canali per il Ca^{2+} e aprendo quelli per il K^+ . Inoltre vi è un terzo recettore, il $GABA_C$, che è correlato alle modificazioni nella conduttanza del Cl^- associate alla funzione retinica, ma la sua importanza fisiologica e clinica non è ancora chiara. Recettori $GABA_A$ e $GABA_B$ si trovano a livello presinaptico e inibiscono il rilascio di neurotrasmettitore iperpolarizzando la cellula (attraverso l'apertura dei canali per il Cl^- o il K^+) e riducendo il rilascio di vescicole dalla cellula presinaptica (attraverso la chiusura dei canali per il Ca^{2+}). Molti farmaci

s0235

s0240

p0700

s0245

p0705

s0250

p0710

s0255

p0715

s0260

p0720

p0725

s0265

p0730

importanti agiscono inibendo la decomposizione metabolica del GABA oppure potenziandone l'attività a livello del suo recettore (Capp. 20 e 23).

s0270 **Glutammato**

p0740 Il glutammato (Fig. 4.7D) è un importante neurotrasmettitore eccitatore aminoacidico con azioni a largo raggio in condizioni fisiologiche e patologiche. Le funzioni del glutammato sono descritte nei capitoli successivi. L'aspartato (che è simile al glutammato, ma ha soltanto un gruppo CH_2) agisce sugli stessi recettori. La somministrazione di glutammato o aspartato causa eccitazione dell'SNC, tachicardia, nausea e cefalea e, a dosi molto elevate, convulsioni. È stato ipotizzato che un'iperattività a livello dei recettori del glutammato sia uno dei fattori causali dell'epilessia (Cap. 23).

s0275 **SINTESI**

p0745 Il glutammato (acido glutammico) è un aminoacido formato nella maggior parte delle cellule e ampiamente distribuito nell'SNC.

s0280 **IMMAGAZZINAMENTO**

p0750 Il glutammato è immagazzinato in vescicole presinaptiche nei neuroni.

s0285 **RILASCIO**

p0755 Come si verifica con altri neurotrasmettitori, l'esocitosi delle vescicole è mediata dall'influsso di Ca^{2+} nella terminazione nervosa presinaptica. Alcuni farmaci antiepilettici, per esempio la lamotrigina e il valproato (Cap. 23), inibiscono il rilascio di glutammato.

s0290 **INTERRUZIONE DELL'ATTIVITÀ**

p0760 La fine dell'azione sinaptica del glutammato è mediata da un trasportatore specifico, che trasporta il glutammato nel neurone e nelle cellule gliali circonvicine.

s0295 **RECETTORI**

p0765 Esistono due tipi principali di recettori del glutammato, che sono descritti come metabotropici oppure ionotropi e che hanno un'ampia gamma di azioni biologiche (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1).

s0300 **Glicina**

p0770 La glicina è un aminoacido ampiamente disponibile (Fig. 4.7E), che agisce come un neurotrasmettitore inibitorio. È rilasciata in risposta alla stimolazione nervosa e agisce nel midollo spinale, nel tronco cerebrale inferiore e nella retina.

s0305 **SINTESI**

p0775 La glicina è presente in tutte le cellule ed è accumulata dai neuroni.

s0310 **IMMAGAZZINAMENTO**

p0780 La glicina è immagazzinata nei neuroni in vescicole.

s0315 **RILASCIO**

p0785 Il rilascio delle vescicole accompagna un potenziale di azione, come descritto sopra per altri neurotrasmettitori. La tossina

tetanica impedisce il rilascio di glicina e la riduzione dell'inibizione mediata dalla glicina causa ipereccitabilità riflessa.

INTERRUZIONE DELL'ATTIVITÀ

La glicina rilasciata è inattivata da un processo di uptake ad alta affinità. s0320 p0790

RECETTORI

I recettori della glicina sono canali per il Cl^- ligando-operati strutturalmente simili ai canali GABA_A ; essi sono presenti principalmente negli interneuroni del midollo spinale. La stricnina causa convulsioni perché blocca i recettori della glicina. La glicina è importante per l'attività dei recettori NMDA (*N-methyl-D-aspartate*, N-metil-D-aspartato) (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1). s0325 p0795

Peptidi

L'importanza dei peptidi come neurotrasmettitori è stata riconosciuta negli ultimi anni, grazie soprattutto allo sviluppo di sonde dotate di elevata specificità e sensibilità, combinate con tecniche istochimiche, che hanno permesso l'individuazione e la misurazione dei peptidi. A differenza di altre classi di neurotrasmettitori, i peptidi sono sintetizzati nel corpo cellulare come precursori che sono trasportati giù, lungo l'assone, fino al sito di deposito. Vi sono recettori specifici per differenti peptidi (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1). Un potenziale d'azione induce il rilascio del peptide dal suo precursore; l'inattivazione avviene probabilmente attraverso l'idrolisi da parte di una peptidasi locale. s0330 p0800

I neurotrasmettitori peptidici si trovano spesso immagazzinati nelle terminazioni nervose insieme ad altri neurotrasmettitori (descritti sopra) e sono rilasciati simultaneamente a essi (co-trasmissione). p0805

I peptidi non attraversano facilmente la barriera emato-encefalica. Un problema cruciale che si pone ai fini dello sfruttamento delle nostre sempre crescenti conoscenze sull'importanza dei peptidi è quello di trovare maniere per far arrivare i nuovi prodotti derivati dalla biologia molecolare ai siti cerebrali dove essi possono agire. p0810

La *sostanza P* è rilasciata dalle fibre C (Cap. 19) mediante un meccanismo Ca^{2+} -dipendente ed è un importante neurotrasmettitore per le afferenze sensitive nelle corna dorsali. Essa è presente anche nella *substantia nigra*, associata a neuroni dopaminergici, e può essere implicata nel controllo del movimento. p0815

I peptidi *oppioidi* sono una serie di peptidi che costituiscono i ligandi endogeni dei recettori oppioidi (conosciuti in precedenza come recettore per la "morfina"); il recettore era stato scoperto nel cervello e nel tratto gastrointestinale molti anni prima che fosse identificato il ligando endogeno. Essi sono trattati nel Capitolo 19. p0820

Numerosi altri peptidi sono presenti nell'SNC, in particolare nell'ipotalamo e/o nell'ipofisi (per esempio, neurotensina, ossitocina, somatostatina, vasopressina; vedi Capp. 43 e 45) o nel tratto gastrointestinale (per esempio, la colecistochinina e il peptide vasoattivo intestinale). p0825

Purine

L'adenosina e la guanosina sono purine endogene e nell'organismo si trovano nella forma libera, legate al ribosio o al s0335 p0830

desossiribosio (come nucleosidi) e come nucleotidi mono-, bi- o trifosforilati. Le purine intracellulari sono di solito incorporate in nucleotidi, che sono coinvolti nell'energetica dei processi biochimici (per esempio, ATP), che agiscono da segnali intracellulari (per esempio, cAMP e cGMP [*cyclic guanosine monophosphate*] – Cap. 1) e che prendono parte alla sintesi dell'RNA e del DNA. L'ATP si trova nelle vescicole presinaptiche di alcuni altri neurotrasmettitori ed è rilasciato insieme al neurotrasmettitore principale; dopodiché esso può agire sui recettori postsinaptici (co-trasmissione). L'ATP extracellulare è rapidamente idrolizzato ad adenosina difosfato (*adenosine diphosphate*, ADP) e poi ad adenosina. L'adenosina stessa è rapidamente metabolizzata e inattivata.

p0835 Esiste una famiglia di recettori per le purine che mostra selettività individuale per le diverse purine e dà risposte differenti (vedi la Tabella dei recettori dei farmaci alla fine del Cap. 1). I recettori per l'adenosina (A_1 - A_3) mostrano un'affinità molto alta per l'adenosina stessa. L'adenosina è impiegata in clinica per porre termine alla tachicardia sopraventricolare. I recettori purinergici P_2 (P_2 *purinergic receptors*, P_2) sono specifici per gli adenosina fosfati e l'ADP causa aggregazione piastrinica tramite recettori di tipo P_2 . L'effetto dell'ADP può essere inibito dal clonidogrel, che ha importanti azioni antiaggreganti (Cap. 11).

s0340 **Imidazoline**

p0840 La constatazione dell'esistenza di un ulteriore, non riconosciuto, gruppo di neurotrasmettitori/recettori coinvolti nel controllo della pressione sanguigna è emersa dalle ricerche sugli agonisti del recettore α_2 -adrenergico. Gli effetti indesiderati causati dal farmaco clonidina, uno dei primi agonisti imidazolinici dell'adrenocettore α_2 , portarono allo sviluppo della moxonidina e della rimenidina. Queste imidazoline possedevano un minor numero di effetti indesiderati, ma non tutte le loro azioni potevano essere spiegate dalla loro attività sull'adrenocettore α_2 . Nella medulla ventro-laterale rostrale fu identificato un sito di legame specifico per le imidazoline e fu suggerito che vi fosse un ligando endogeno che poteva spiazzare la clonidina da questo sito (vedi Cap. 6).

p0845 Ciò condusse all'ipotesi che esista un recettore per le imidazoline con un'alta affinità per i composti imidazolinici (Fig. 4.7F). Vi sono tre recettori imidazolinici (I_1 , I_2 e I_3). L'agmatina (Fig. 4.7G), che è un metabolita dell'arginina, è un ligando endogeno per i recettori I_1 , ma è anche un ligando per l'adrenocettore α_2 . L'agmatina si trova in alcuni sinaptosomi e si comporterebbe come un neurotrasmettitore naturale.

p0850 I siti di legame di tipo I_1 sono presenti nel tronco cerebrale, nei reni, nel fegato e nella prostata. Il contributo dei recettori I_1 al controllo complessivo della pressione sanguigna è ancora da definire chiaramente. Il sito di legame I_2 è associato con la MAO ed è una regione di modulazione allosterica dell'enzima, non un recettore per neurotrasmettitori. Il sito I_3 modulerebbe l'azione dei canali K_{ATP} ed è legato al rilascio di insulina dal pancreas.

bi0010 **Lecture consigliate**

bib0010 Abrams P, Andersson K-E, Buccafusco J et al (2006) Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 148, 565–578

bib0015 Barnes NM, Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38, 1083–1152

Berg KA, Maayani S, Clarke WP (1998) Interactions between effectors linked to serotonin receptors. *Ann NY Acad Sci* 861, 111–120

Bloom FE, Morales M (1998) The central 5-HT₃ receptor in CNS disorders. *Neurochem Res* 23, 653–659

Bousquet P, Dontenwill M, Greney H, Feldman J (1998) I1-Imidazoline receptors: an update. *J Hypertens* 16(suppl), S1–S5

Bousquet P, Monassier L, Feldman J (1998) Autonomic nervous system as a target for cardiovascular drugs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25, 446–448

Bowery NG, Bettler B, Froestl W et al (2002) International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors: structure and function. *Pharmacol Rev* 54, 247–264

Buckley NJ, Bachfischer U, Canut M et al (1999) Repression and activation of muscarinic receptor genes. *Life Sci* 64, 495–499

Burgen AS (2000) Targets of drug action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40, 1–16

Buscher R, Herrmann V, Insel PA (1999) Human adrenoceptor polymorphisms: evolving recognition of clinical importance. *Trends Pharmacol Sci* 20, 94–99

Cartmell J, Schoepp DD (2000) Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem* 75, 889–907

Dajas-Bailador F, Wonnacott S (2004) Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 25, 317–324

Docherty JR (1998) Subtypes of functional alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 361, 1–15

Eglen RM, Reddy H, Watson N, Challiss RAJ (1994) Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in smooth muscle. *Trends Pharmacol Sci* 15, 114–119

Eglen RM, Choppin A, Dillon MP, Hegde S (1999) Muscarinic receptor ligands and their therapeutic potential. *Curr Opin Chem Biol* 3, 426–432

Frishman WH, Kotob F (1999) Alpha-adrenergic blocking drugs in clinical medicine. *J Clin Pharmacol* 39, 7–16

Grace AA, Gerfen CR, Aston-Jones G (1998) Catecholamines in the central nervous system. Overview. *Adv Pharmacol* 42, 655–670

Green AR, Hainsworth AH, Jackson DM (2000) GABA potentiation: a logical pharmacological approach for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neuropharmacology* 39, 1483–1494

Hieble JP (2000) Adrenoceptor subclassification: an approach to improved cardiovascular therapeutics. *Pharm Acta Helv* 74, 163–171

Hoyer D, Hannon JB, Martin GR (2002) Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 71, 533–554

Insel PA (1996) Adrenoceptors – evolving concepts and clinical implications. *N Engl J Med* 334, 580–585

Kennedy C (2000) The discovery and development of P2 receptor subtypes. *J Auton Nerv Syst* 81, 158–163

Kirstein SL, Insel PA (2004) Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. *Pharmacol Rev* 56, 31–52

Mayersohn M, Guentert TW (1995) Clinical pharmacokinetics of the monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. *Clin Pharmacokinet* 29, 292–332

Noll G, Wenzel RR, Binggeli C, Corti C, Luscher TF (1998) Role of sympathetic nervous system in hypertension and effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J* 19(suppl), F32–F38

Piascik MT, Perez DM (2001) Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther* 298, 403–410

Rana BK, Shiina T, Insel PA (2001) Genetic variations and polymorphisms of G protein-coupled receptors: functional and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41, 593–624

Rangachari PK (1998) The fate of released histamine: reception, response and termination. *Yale J Biol Med* 71, 173–182

Robidoux J, Martin TL, Collins S (2004) Beta-adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: a family affair. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44, 297–323

Romanelli MN, Gualtieri F (2003) Cholinergic nicotinic receptors: competitive ligands, allosteric modulators, and their potential applications. *Med Res Rev* 23, 393–426

Rudolph U, Crestani F, Möhler H (2001) GABAA receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol Sci* 22, 188–194

Satchell D (2000) Purinergic nerves and purinoceptors: early perspectives. *J Auton Nerv Syst* 81, 212–217

Shaikh S, Kerwin RW (2002) Receptor pharmacogenetics: relevance to CNS syndromes. *Br J Clin Pharmacol* 54, 344–348

Sherwin AL (1999) Neuroactive amino acids in focally epileptic human brain: a review. *Neurochem Res* 24, 1387–1395

Simons FE, Simons KJ (1999) Clinical pharmacology of new histamine H₁ receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 36, 329–352

Small KM, McGraw DW, Liggett SB (2003) Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43, 381–411

Takana K (2000) Functions of glutamate transporters in the brain. *Neurosci Res* 37, 15–19

- bib0195 Thibonnier M, Coles P, Thibonnier A, Shoham M (2001) The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41, 175–202
- bib0200 Vanden Broeck J, Torfs H, Poels J et al (1999) Tachykinin-like peptides and their receptors. A review. *Ann NY Acad Sci* 897, 374–387
- bib0205 Wallukat G (2002) The beta-adrenergic receptors. *Herz* 27, 683–690
- bib0210 Williams M (2000) Purines: from promise to promise. *J Auton Nerv Syst* 81, 285–288
- Yanai K, Tashiro M (2007) The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther* 113, 1–15
- Youdim MBH, Edmondson D, Tipton K (2006) The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci* 7, 295–309
- Zhang D, Pan Z-H, Awobuluyi M, Lipton SA (2001) Structure and function of GABA_C receptors: a comparison of native versus recombinant receptors. *Trends Pharmacol Sci* 22, 121–132
- bib0215
- bib0220
- bib0225