

Pistoia 31 Maggio 2013

4° Convegno nazionale sui centri diurni Alzheimer

**Commento alla relazione: Filippo
Pacini e la prima scoperta di un
recettore di senso.**

***“Dai recettori di Pacini ai recettori
molecolari”***

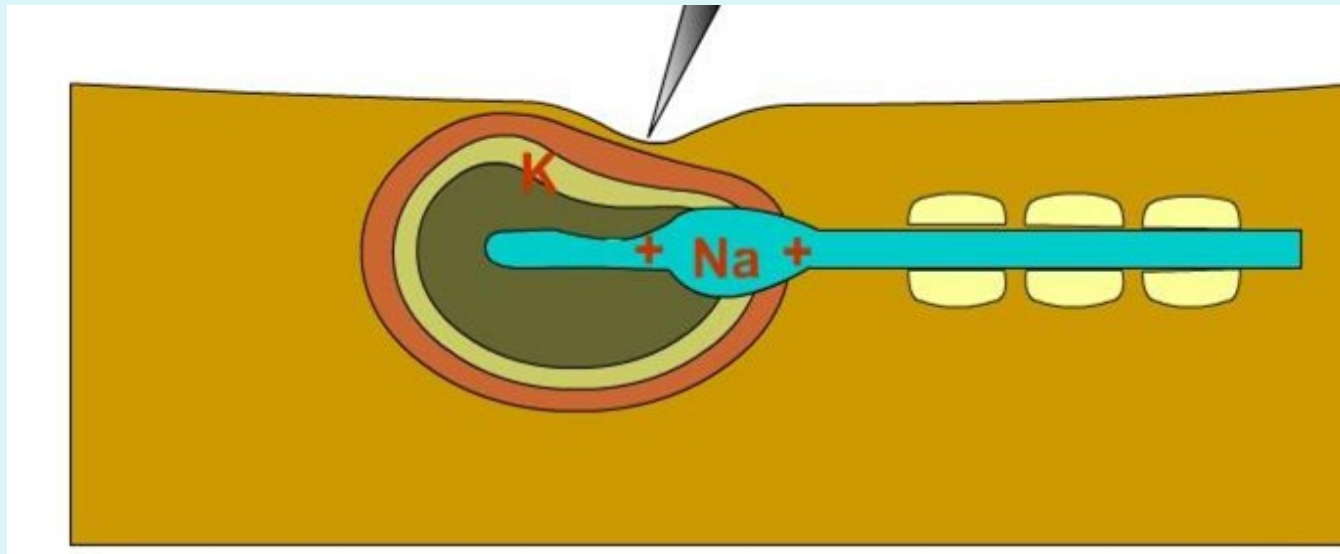
Giancarlo Pepeu
Professore Emerito
Università di Firenze

Come viene trasformata l'energia meccanica in energia elettrica dai recettori tattili?

Prendiamo come esempio un *corpuscolo di Pacini*

1^a fase: lo stimolo meccanico (pressione) deforma la membrana del corpuscolo

2^a fase: si aprono dei canali cationici, il Na^+ entra e si depolarizza il recettore



DEFINIZIONE DI RECETTORE

- 1. *Fisiologia* Una cellula specializzata o un gruppo di terminazioni nervose che rispondono ad uno stimolo sensoriale.
- 2. *Biochimica* Una struttura molecolare o un sito sulla superficie o nell'interno di una cellula che si lega con sostanze quali ormoni, antigeni, farmaci o neurotrasmettitori.

L' "INVENZIONE" DEI RECETTORI

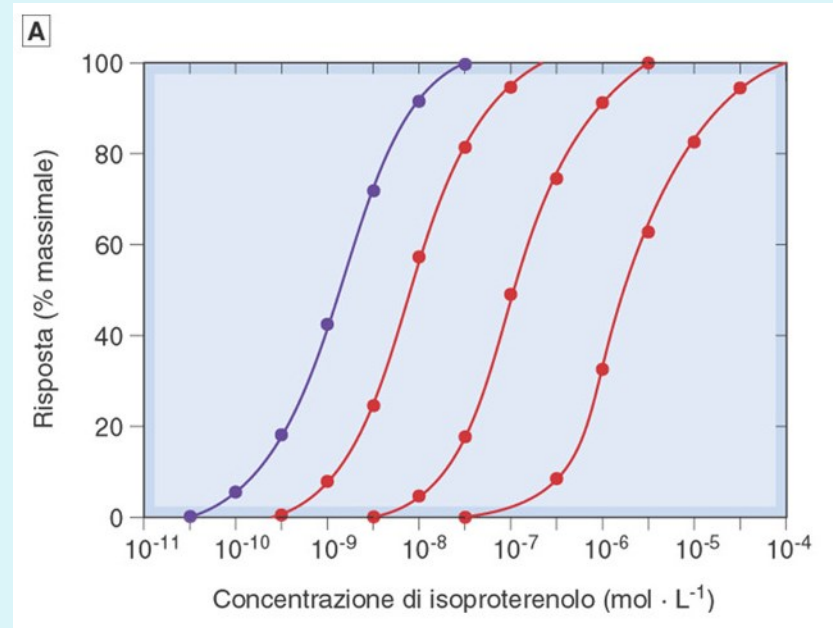
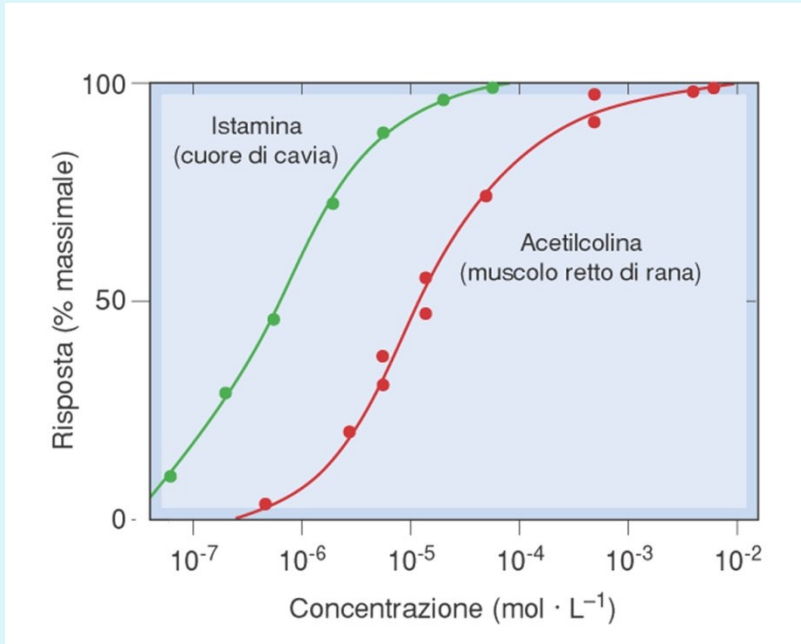
Teoria dei Recettori

- **1900 Paul Ehrlich** (1854 – 1915) Premio Nobel 1908, introduce il termine “recettore “ per definire la funzione delle “catene laterali” cui si legano le tossine batteriche.
- **1905 John Newport Langley** (1852 – 1925) introduce il termine di sostanza recettrice per spiegare l'azione della nicotina e dei curari.

On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. J Physiol, 33: 374-413, 1905.

Teoria dei recettori 1900 - 1950

AJ Clark 1885 - 1941 Farmacologia quantitativa



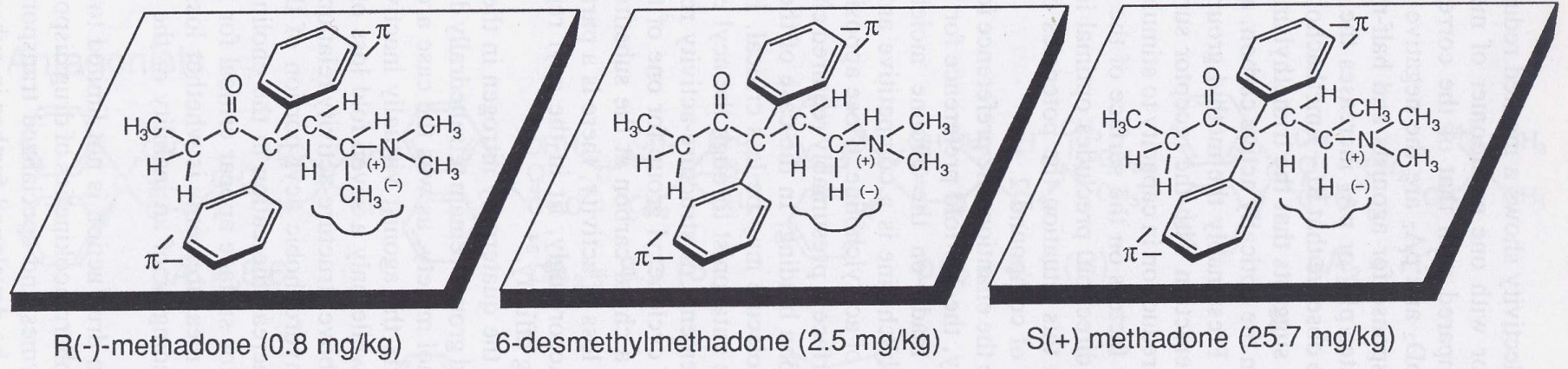
Curve concentrazione -effetto

Rang HP et al, Pharmacology
III Ed

Antagonismo competitivo fra
isoproterenolo e noradrenalina su atri di
cavia

Teoria dei recettori 1900 - 1950

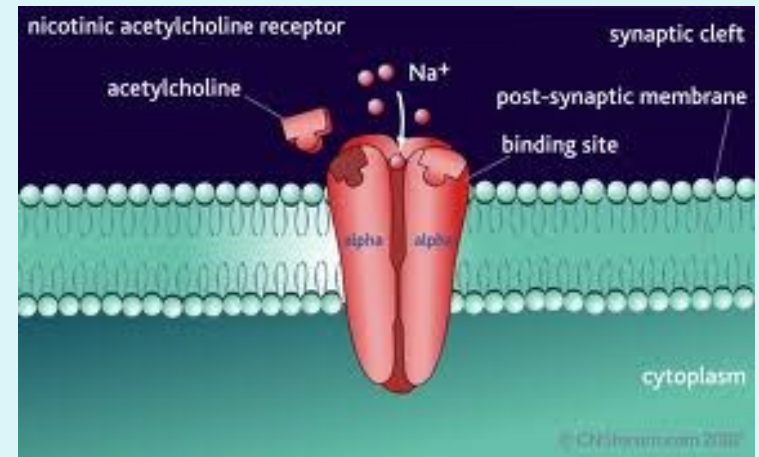
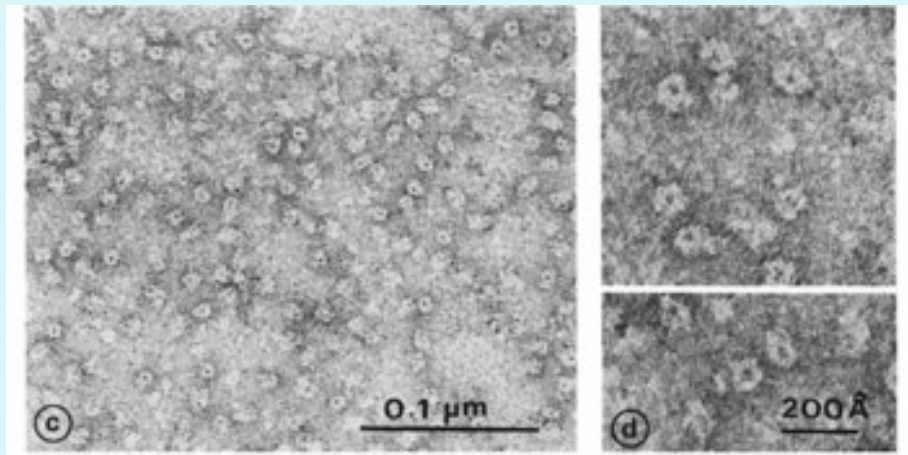
Relazioni struttura - azione



Interazioni di R(-)-metadone, S(+)-metadone e 6-desmetilmetadone con i recettori oppioidi μ . I numeri indicano le dosi analgesiche equivalenti

IL RECETTORE NICOTINICO: IL PRIMO RECETTORE ISOLATO E VISUALIZZATO

Meunier J-C et al (1972) Some physical properties of the cholinergic receptor protein from *Electrophorus electricus* revealed by a tritiated α -toxin from *Naja nigricollis* venom. *Biochemistry* 11:1200-1210



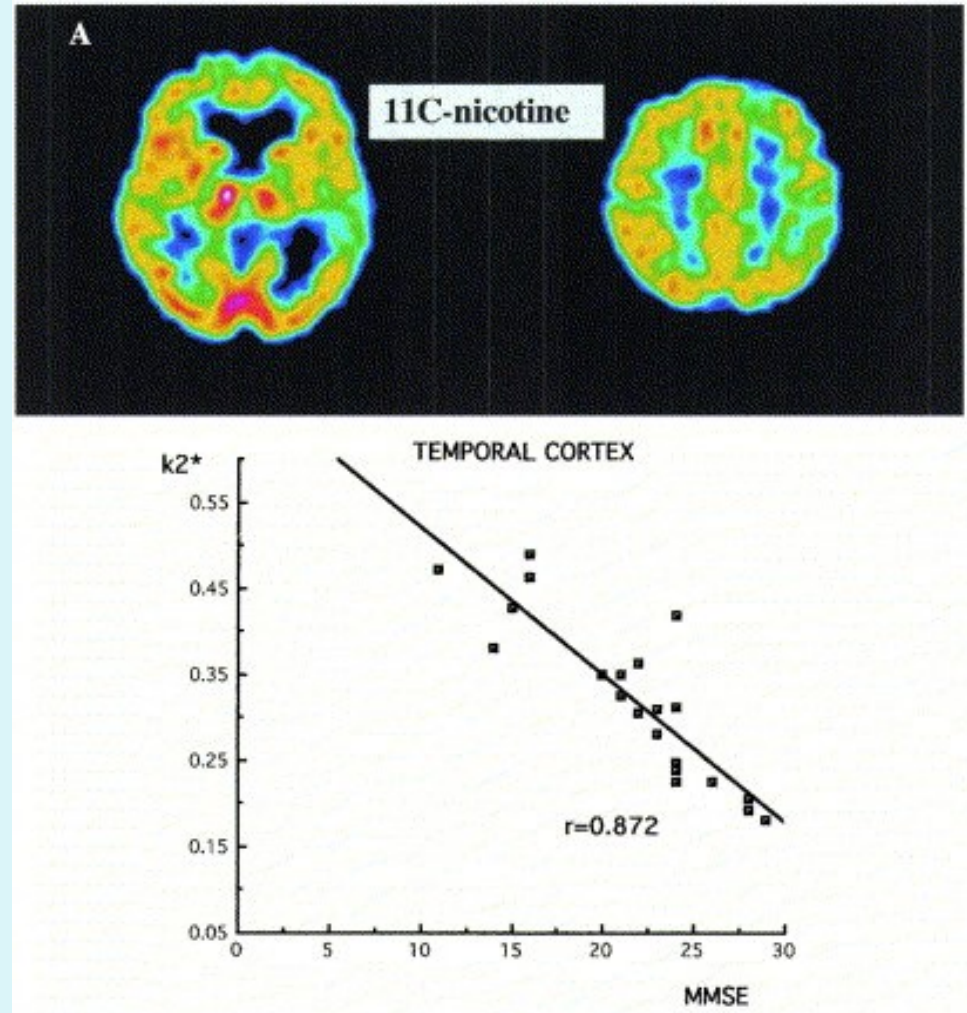
Prima osservazione strutturale del recettore nicotinic (Cartaud J et al *FEBS Lett.* 33: 109 – 113, 1973) e sua rappresentazione schematica

Nordberg A Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications.

Biol Psychiatry 2001; 49: 200 - 210

PET images of [^{11}C]nicotine receptors in the basal ganglia (left) and the frontal cortex (right) in an AD patient with mild dementia. Red, high uptake; yellow, medium uptake; green, low uptake. The patient shows left-side cortical deficits in [^{11}C]nicotine.

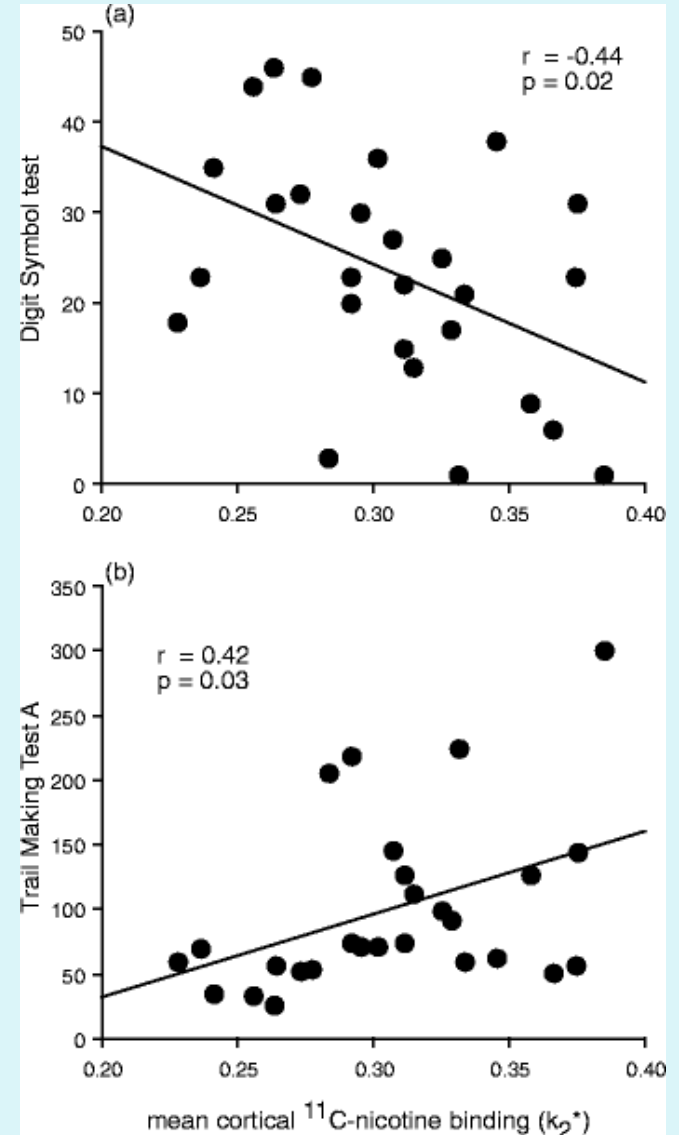
(Bottom) Correlation between cognitive function (MMSE score) and nicotinic receptor binding (k_2^* rate constant) in the temporal cortex of Alzheimer's patients. $p < .001$.



Il numero dei recettori nicotinici nella corteccia è correlato con la capacità di attenzione dei soggetti AD

Correlation between mean cortical ^{11}C -nicotine binding (k^*2) and attention test results in patients with mild AD. **a** Digit Symbol test: Higher scores indicate better cognitive function. **b** TMT-A (s): Lower scores indicate better cognitive function. Lower (k^*2) values indicate more ^{11}C -nicotine binding. All values are absolute

Kadir A. et al PET imaging of cortical ^{11}C -nicotine binding with the cognitive function of attention in Alzheimer disease. Psychopharmacol. 2006; 188: 509-520



COME STIMOLIAMO I RECETTORI COLINERGICI IN UN PAZIENTE ?

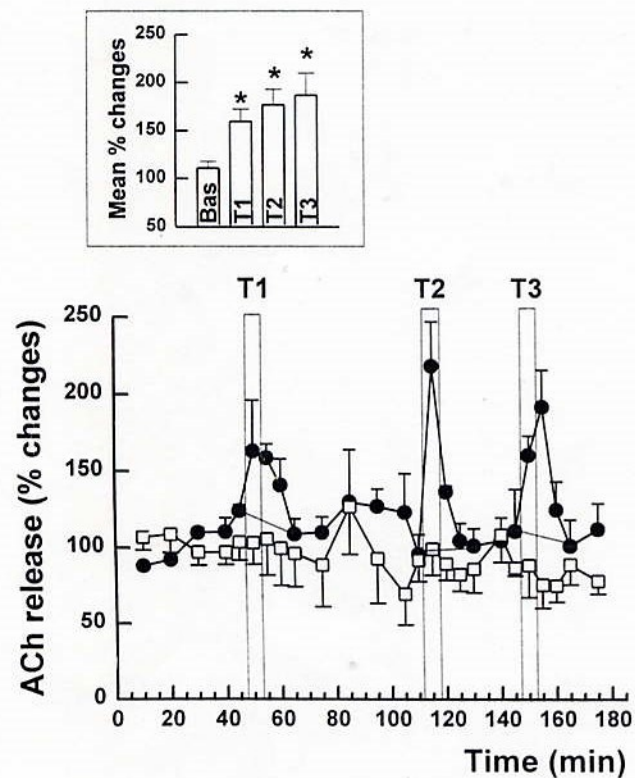
Con gli inibitori delle colinesterasi, ma hanno le ben note limitazioni.

Con la nicotina, ma fa male.

Con nuovi stimoli ambientali, come si può vedere anche nei ratti.

Research report

Acetylcholine release from the frontal cortex during exploratory activity

Maria Grazia Giovannini, Luciano Bartolini, Silvia R. Kopf¹, Giancarlo Pepeu^{*}

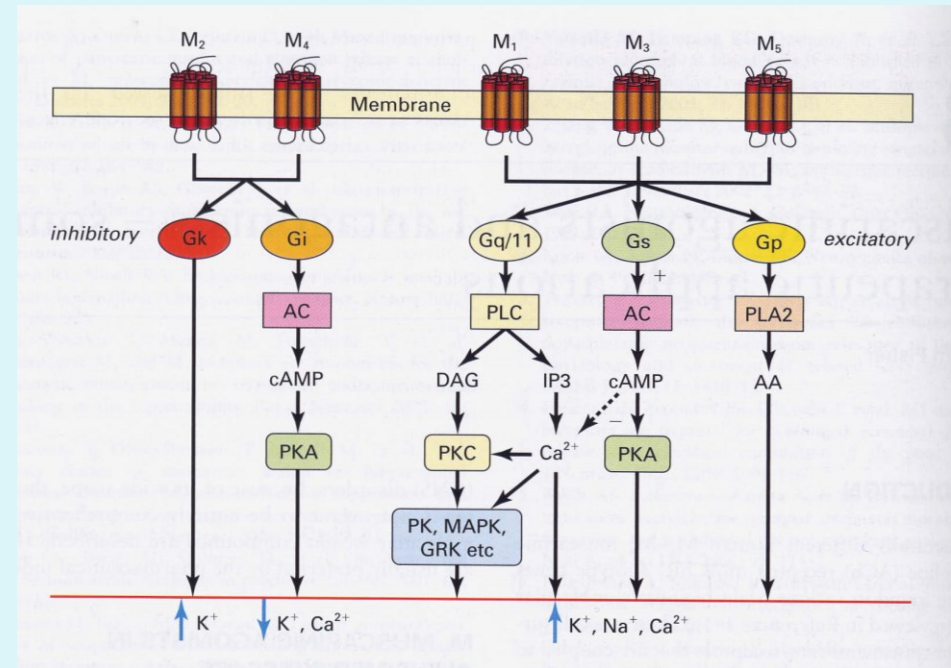
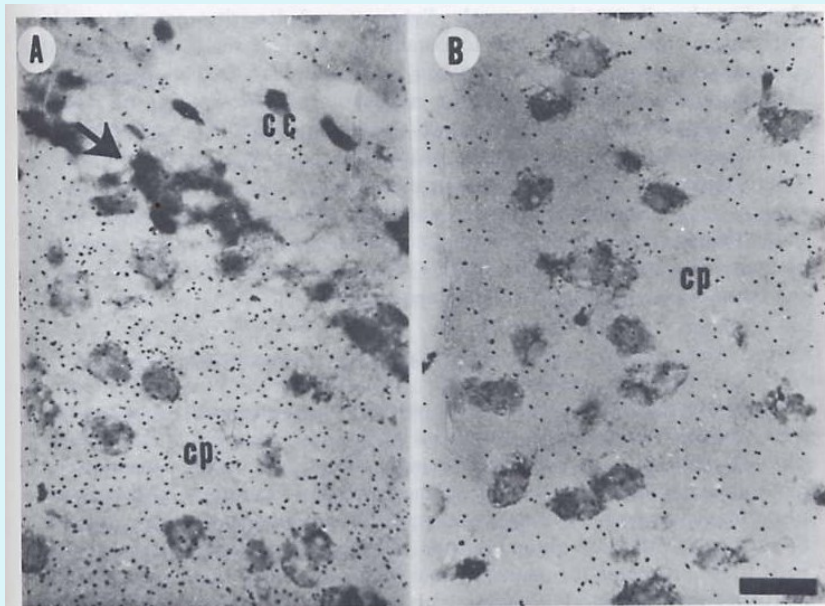
VI RINGRAZIO DELL'ATTENZIONE E
BUON LAVORO.

ESEMPIO DI ATTENZIONE





VISUALIZZAZIONE, SOTTOTIPI, MECCANISMI DI TRASDUZIONE DEI RECETTORI MUSCARINICI



Localizzazione autoradiografica dei recettori muscarinici nel caudato di ratto.
Ligante [³H] QNB (Kuhar MJ, Yamamura HI
Nature 253: 560 -561, 1975)

Sottotipi e secondi messaggeri dei recettori muscarinici . A Fisher in The Brain Cholinergic System Giacobini E, Pepeu, G. Eds (2006)

