

La comunicazione tra le cellule

V. Taglietti, C. Casella. *Fisiologia e Biofisica delle cellule*. EdiSES

J. G. Nicholls, A. R. Martin, P. A. Fuchs, D.A. Brown, M.E. Diamond, D.A. Weisblat. *From neuron to brain*. Fifth Edition, Sinauer Associates, Inc.

E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell. *Principles of neural science*. McGraw-Hill Companies, Inc.

E. D'Angelo, A. Peres. *Fisiologia. Molecole, cellule, sistemi*. Edi-Ermes, Milano.

D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C. Hall, A.S. LaMantia, L.E. White. *Neuroscienze*. Zanichelli (quarta edizione italiana condotta sulla quinta edizione americana)

Recettori metabotropici

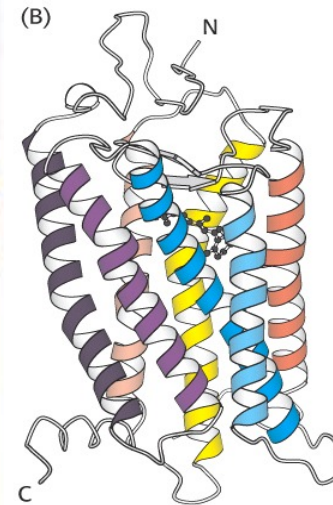
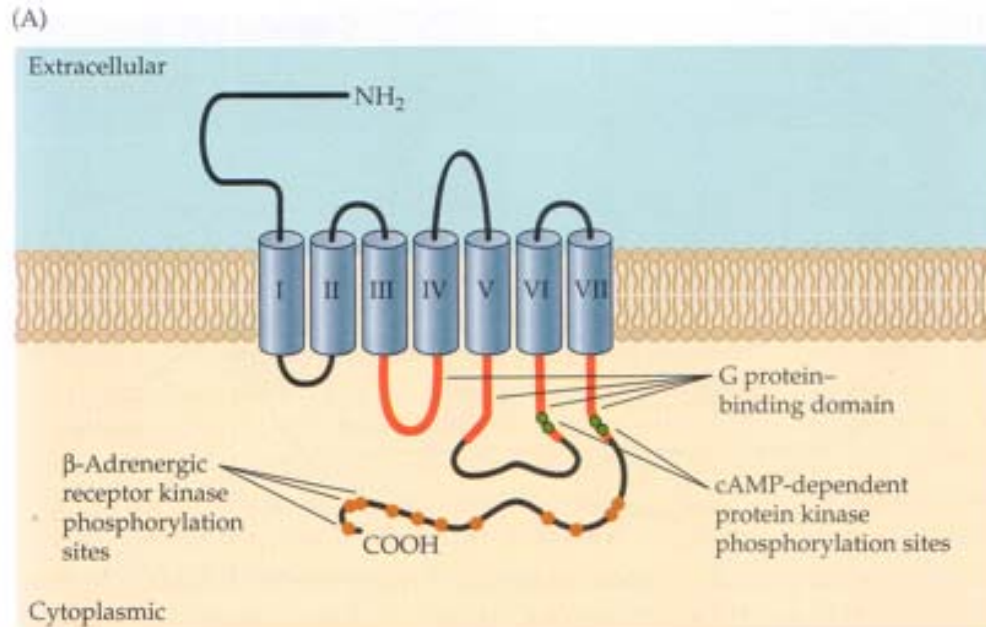
Sono proteine di membrana che in seguito all'interazione con il mediatore chimico evocano una risposta che coinvolge in varia misura le attività metaboliche cellulari.

Si possono suddividere in cinque grandi classi: recettori a sette passaggi transmembrana, recettori ad attività tirosinchinasica, recettori integrinici, recettori ad attività guanilatociclasica e recettori fosfatasici

La classe più numerosa è quella dei **recettori a sette passaggi transmembrana** che sono nella stragrande maggioranza **recettori accoppiati alle proteine G trimeriche**. Essi promuovono l'apertura o la chiusura di canali ionici o ne modulano le proprietà **attivando una proteina che lega GTP (proteina G)** che spesso dà inizio ad una cascata di reazioni che portano alla sintesi di secondi messaggeri.

**Recettori metabotropici accoppiati alle
proteine G (GPCR, G-protein coupled
receptors)**

Caratteristiche strutturali del recettore



I recettori accoppiati alle proteine G hanno sette domini transmembrana, il terminale NH₂ è extracellulare e quello COOH intracellulare. Il secondo e il terzo anello citoplasmatico e la coda intracellulare mediano il legame con la proteina G. Sul terzo anello citoplasmatico e sulla coda intracellulare sono presenti i siti di fosforilazione associati con la desensibilizzazione del recettore.

(B) Receptor for amines, nucleotides, eicosanoids

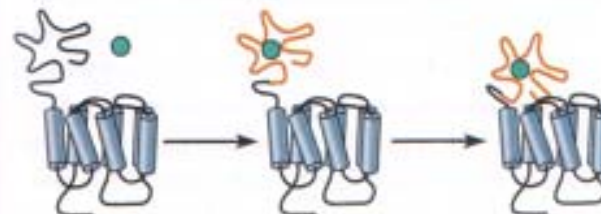


(C) Peptide hormone receptors

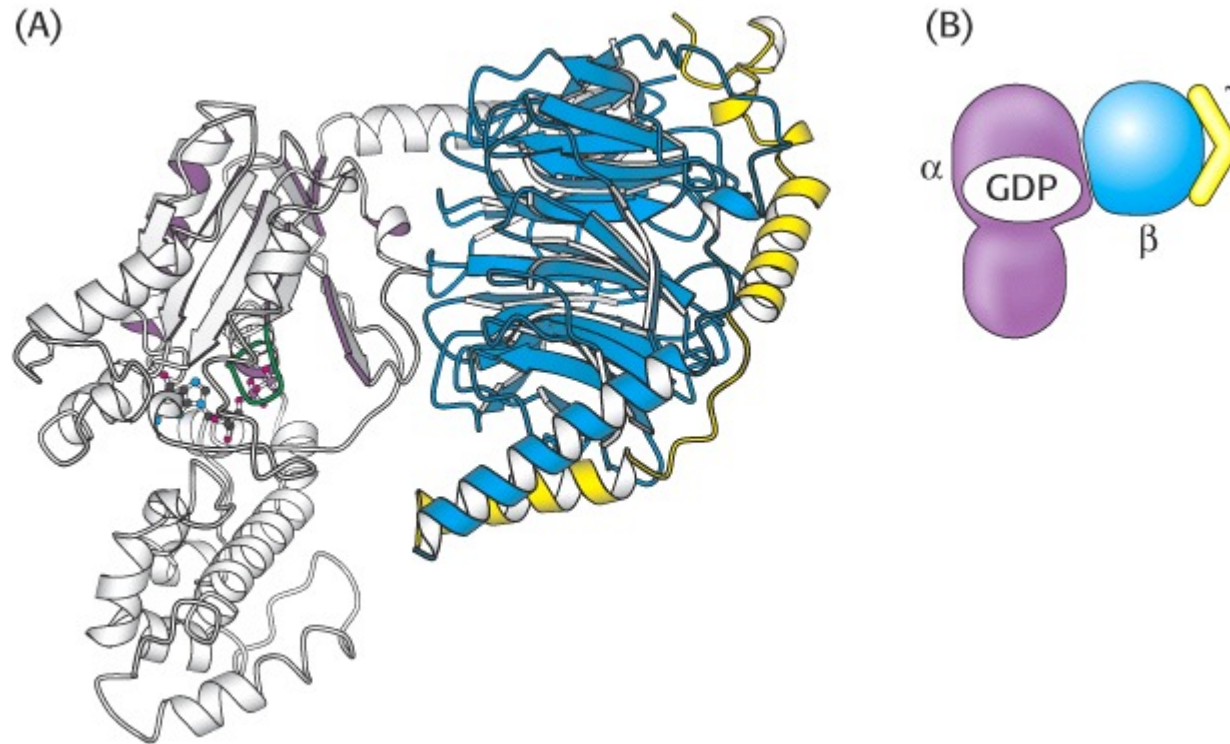


Il sito di interazione con il recettore è diverso per i diversi ligandi

(D) Neurotransmitter (glutamate, GABA) receptor

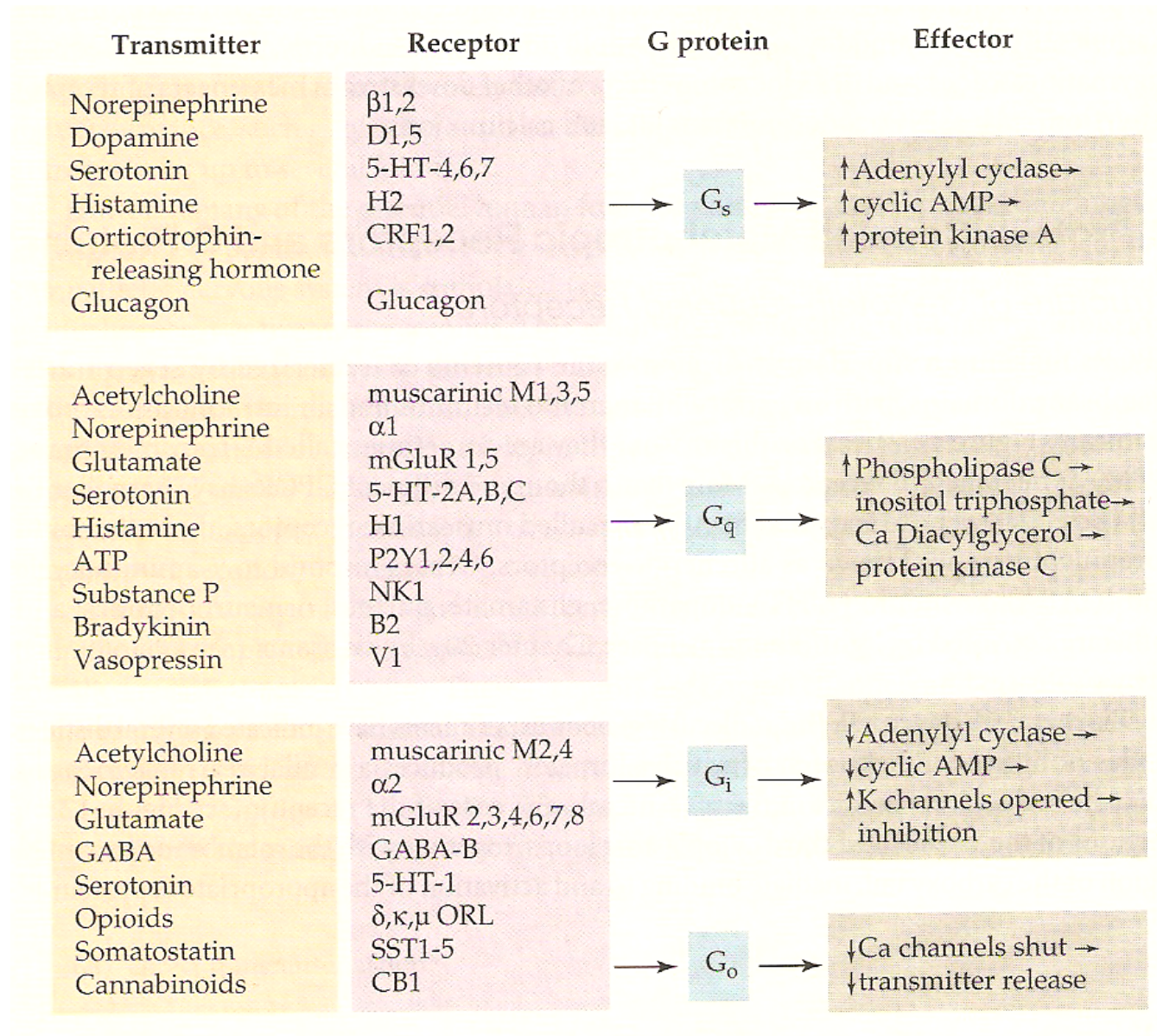


Struttura della proteina G

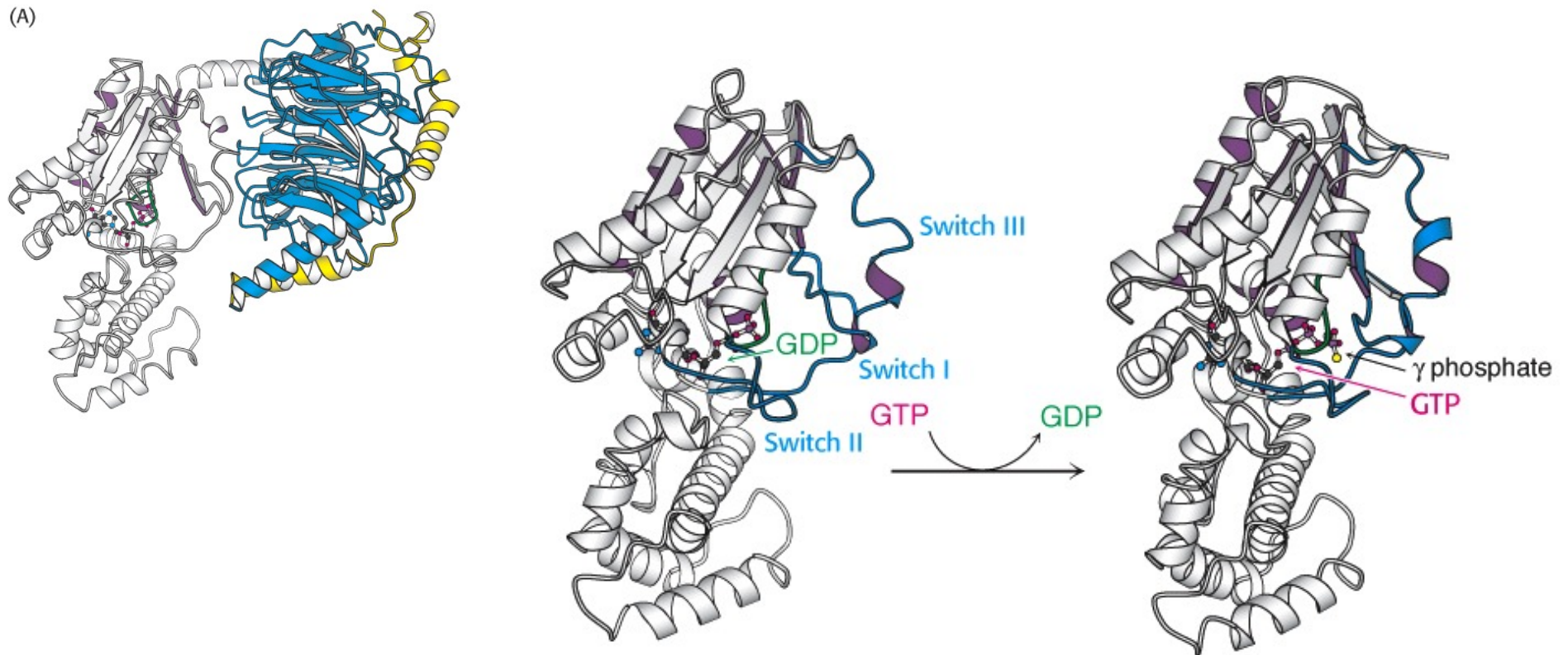


Le proteine G accoppiate ai recettori metabotropici sono **trimeri**, formati dalle subunità α (21 isoforme), β (6 isoforme) e γ (12 isoforme).

Classificazione delle proteine G



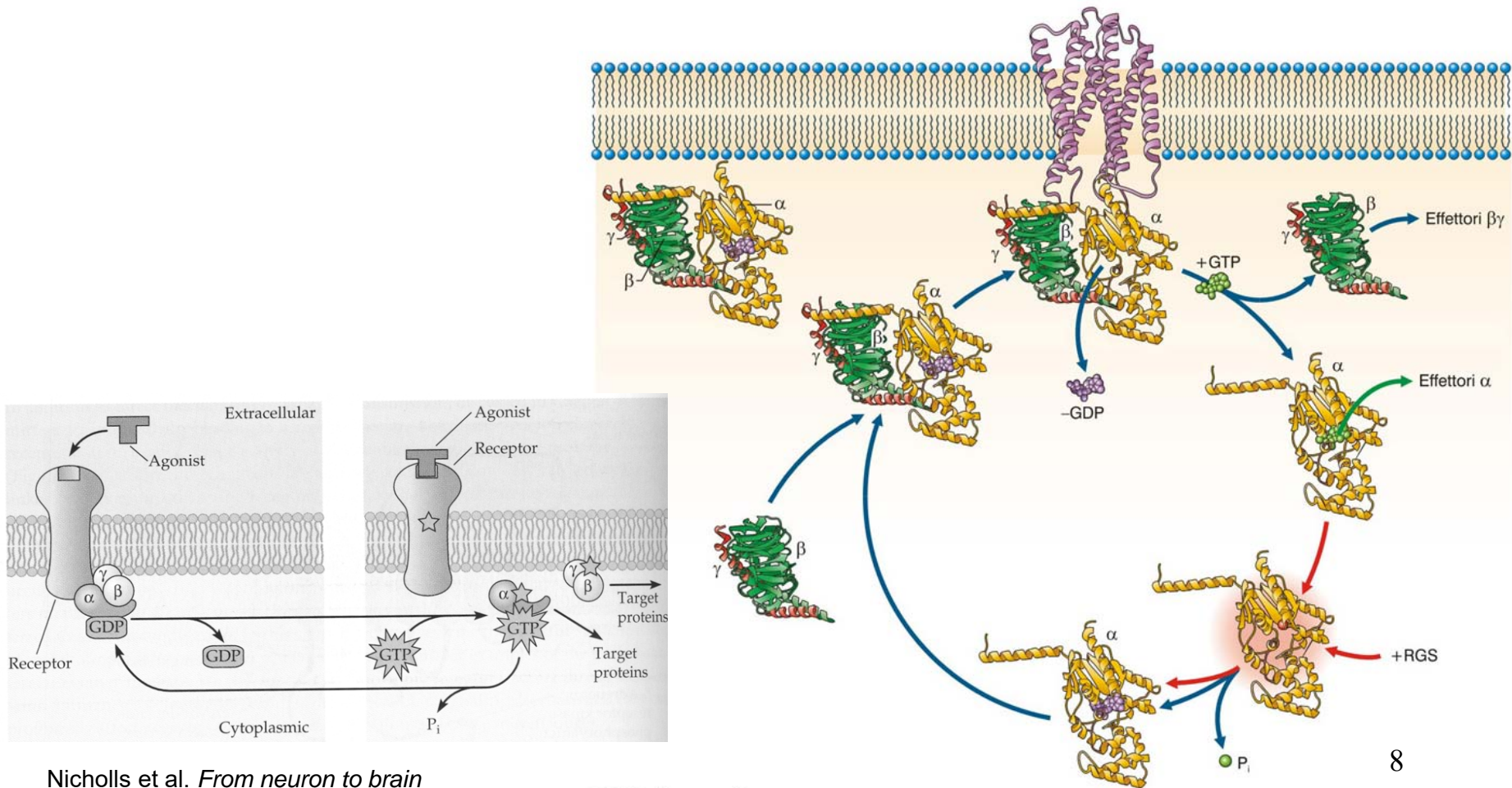
Attivazione della proteina G



L'attivazione della proteina G consiste nella sostituzione di GDP con GTP che porta alla dissociazione del dimero $\beta\gamma$ dalla subunità α -GTP.

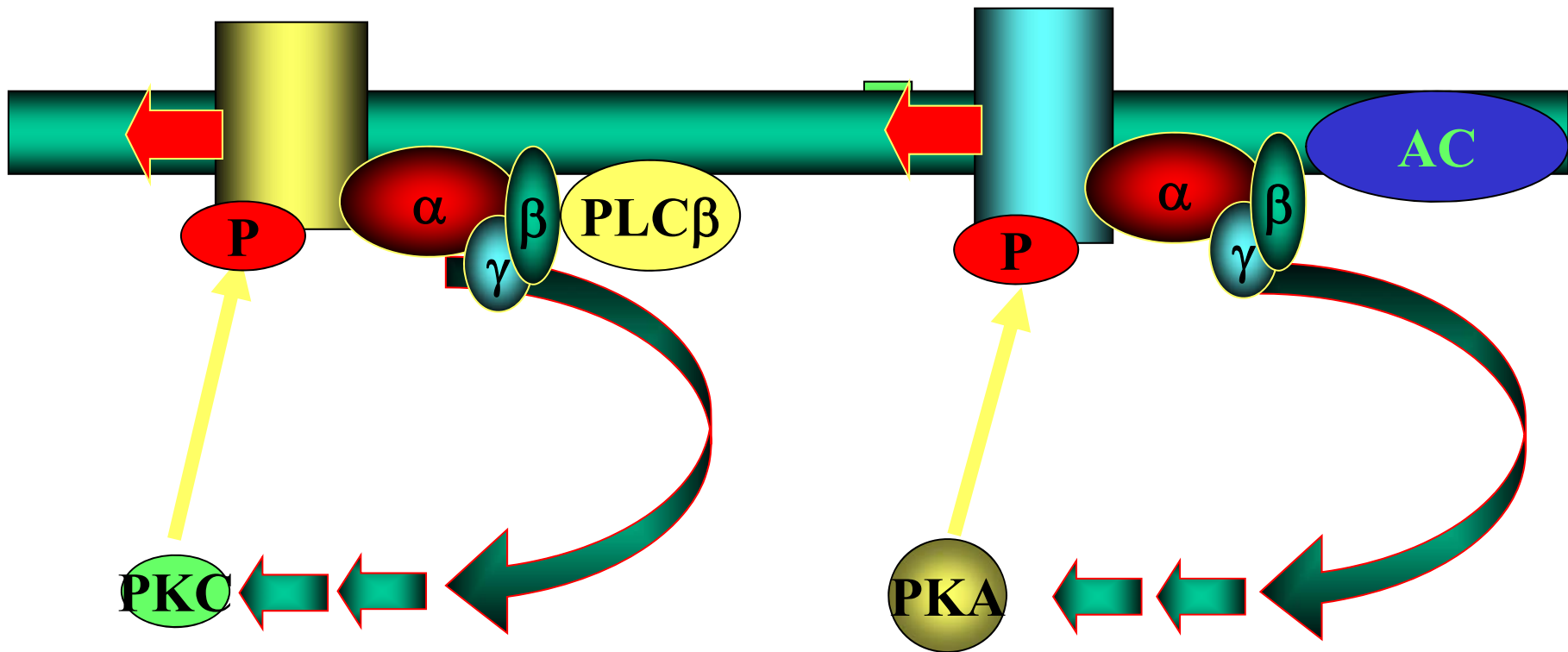
Ciclo della proteina G

La proteina G viene attivata quando il mediatore chimico interagisce con il recettore metabotropico. Le due forme attivate (α -GTP e **dimero** $\beta\gamma$) interagiscono con le proteine bersaglio. L'idrolisi di GTP a GDP e P_i da parte della subunità α determina la cessazione della risposta e la ricomposizione del trimero. L'attività GTP-asi è potenziata da **proteine RGS** (regulator of G protein signaling), che aumentano fino a 1000 volte la velocità di idrolisi.



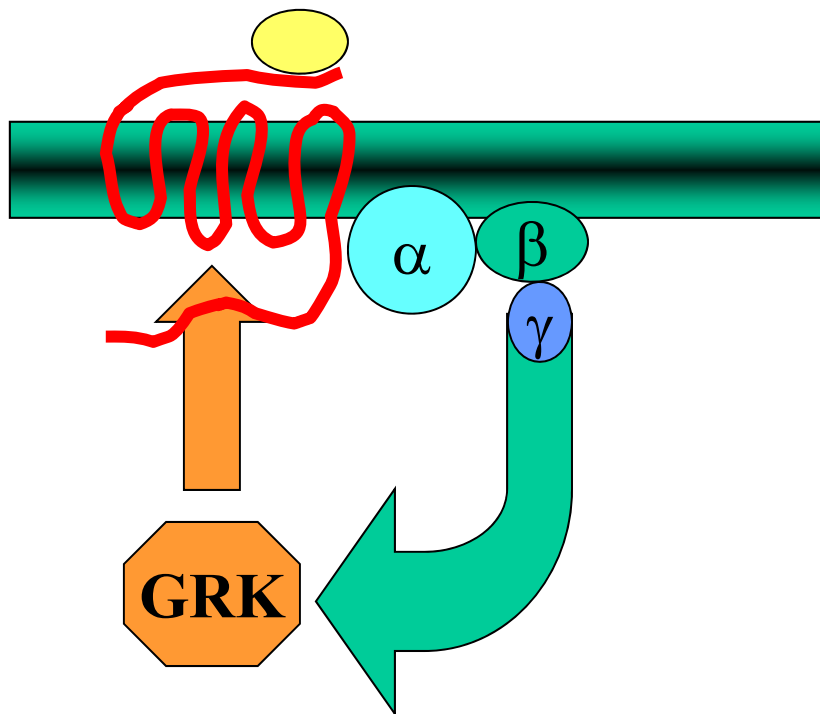
Desensibilizzazione eterologa

Desensibilizzazione attraverso disaccoppiamento recettore-proteine G in risposta alla **fosforilazione del recettore tramite PKA e/o PKC**

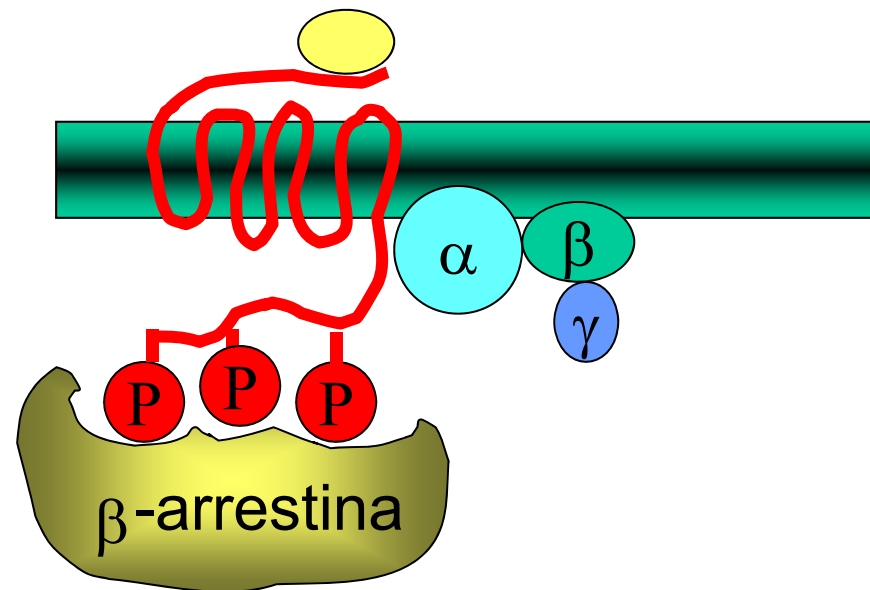


Desensibilizzazione omologa

Disaccoppiamento recettore-proteine G in risposta alla **fosforilazione del recettore tramite le GRK** (G protein-coupled receptor kinase) promossa dal dimero $\beta\gamma$



La fosforilazione tramite GRK spesso non è sufficiente per inattivare completamente i recettori; la completa inattivazione richiede un componente aggiuntivo, **l'arrestina**

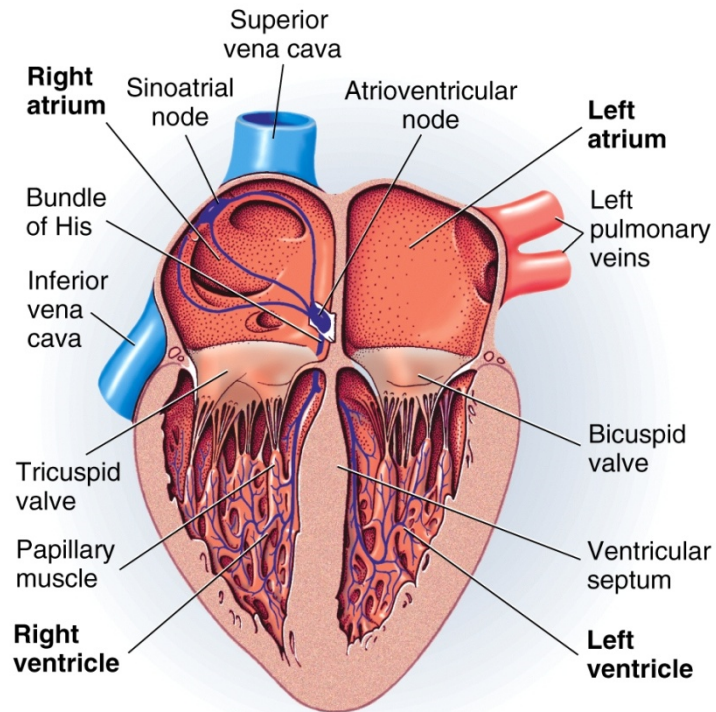


Identificazione delle risposte mediate da proteine G

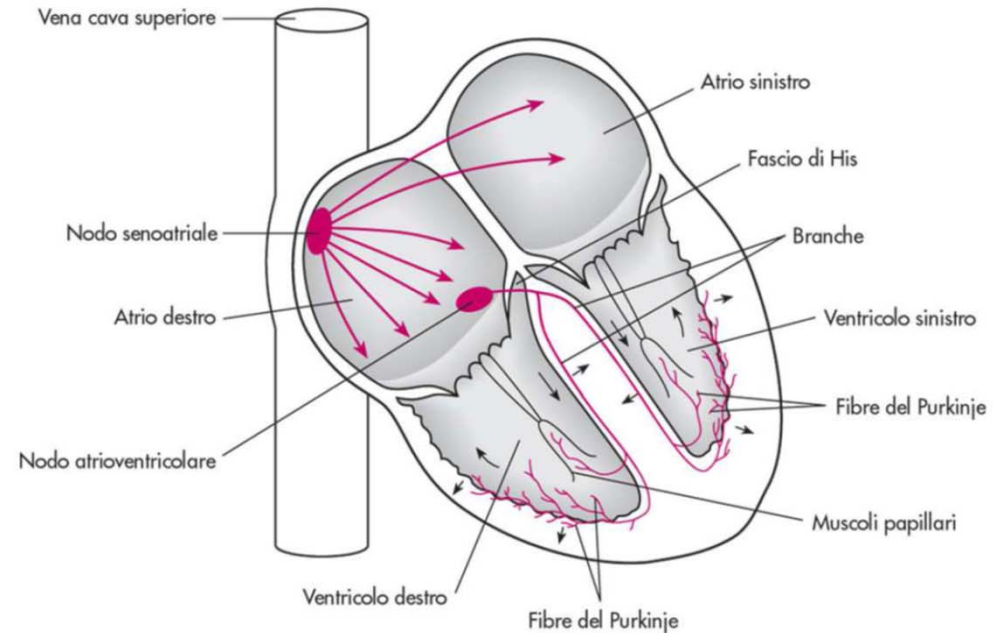
- 1) Perfusione con **soluzioni prive di GTP**: si impedisce l'attivazione della proteina G
- 2) Uso di analoghi **non idrolizzabili** di GTP, come il **GTP γ S** e il **Gpp(NH)p**: si attiva la subunità α permanentemente
- 3) Uso di analoghi di GDP, come il **GDP β S**, **non sostituibili** da GTP: si impedisce l'attivazione della proteina G
- 4) Uso della **tossina colerica** per attivare irreversibilmente le proteine G_s (inibisce l'attività GTPasica)
- 5) Uso della **tossina della pertosse** per inibire irreversibilmente le proteine G_i e G_o (inibisce il legame con il recettore)

Azione diretta della proteina G

Azione diretta della proteina G: **attivazione dei canali del K⁺ nel cuore (1)**



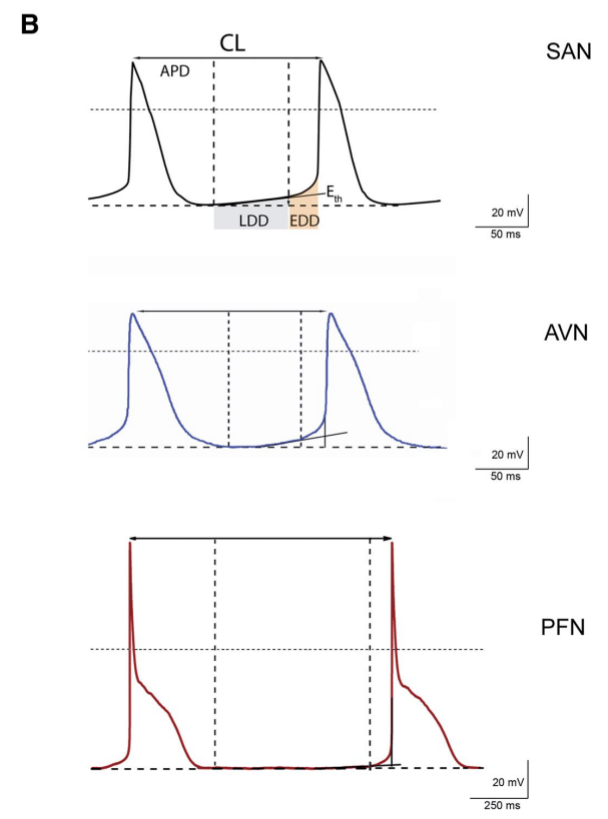
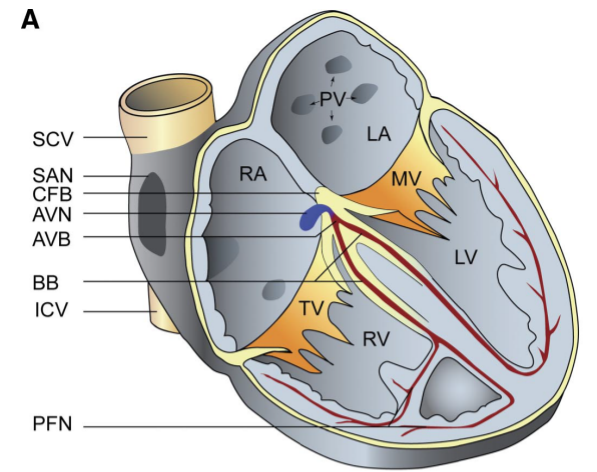
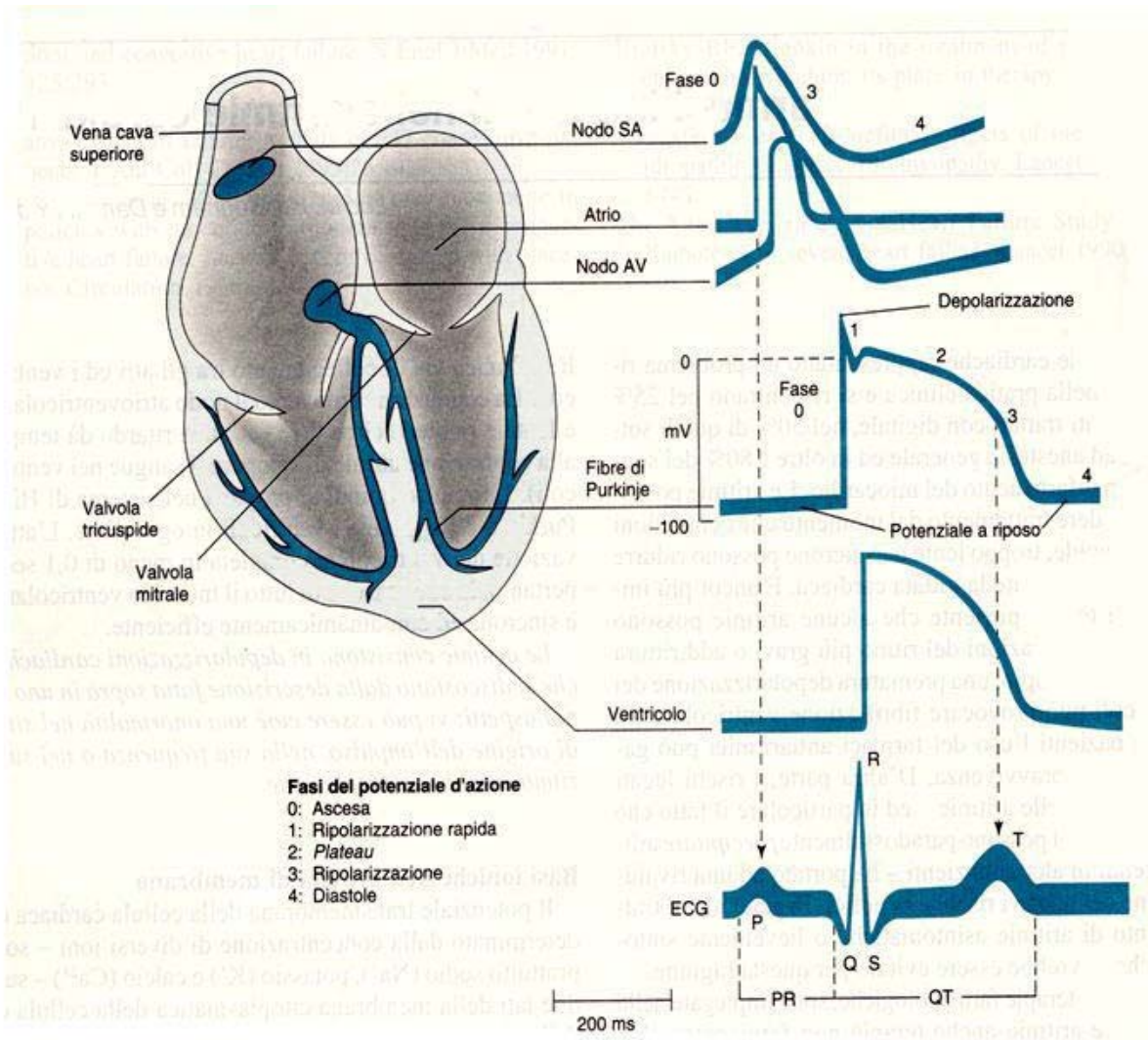
Tessuto pace-maker nel cuore



Nel cuore di mammifero il tessuto **pace-maker** è localizzato nel **nodo seno-atriale**, nel **nodo atrio-ventricolare** e nelle **fibre di Purkinje**.

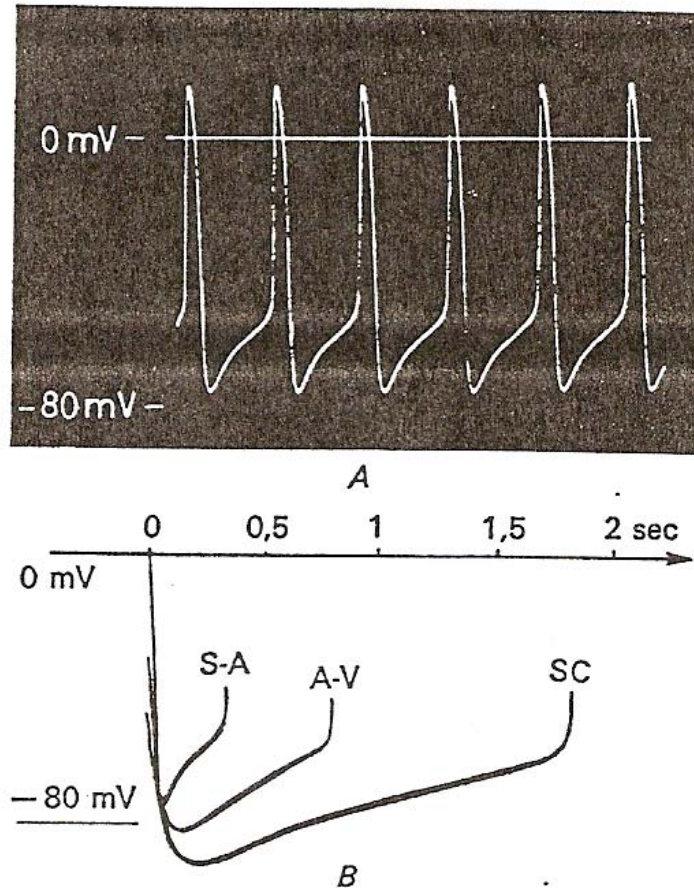
Azione diretta della proteina G: attivazione dei canali del K⁺ nel cuore (2)

Il potenziale d'azione cardiaco assume forme diverse a seconda del tipo di cellula miocardica (pacemaker o di lavoro)

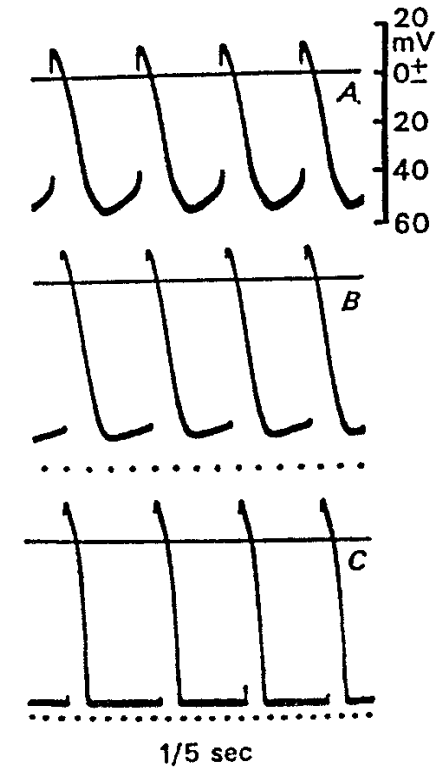


Azione diretta della proteina G: attivazione dei canali del K^+ nel cuore (3)

Il **pace-maker fisiologico cardiaco** è il **nodo seno-atriale** le cui cellule hanno la frequenza spontanea più elevata.



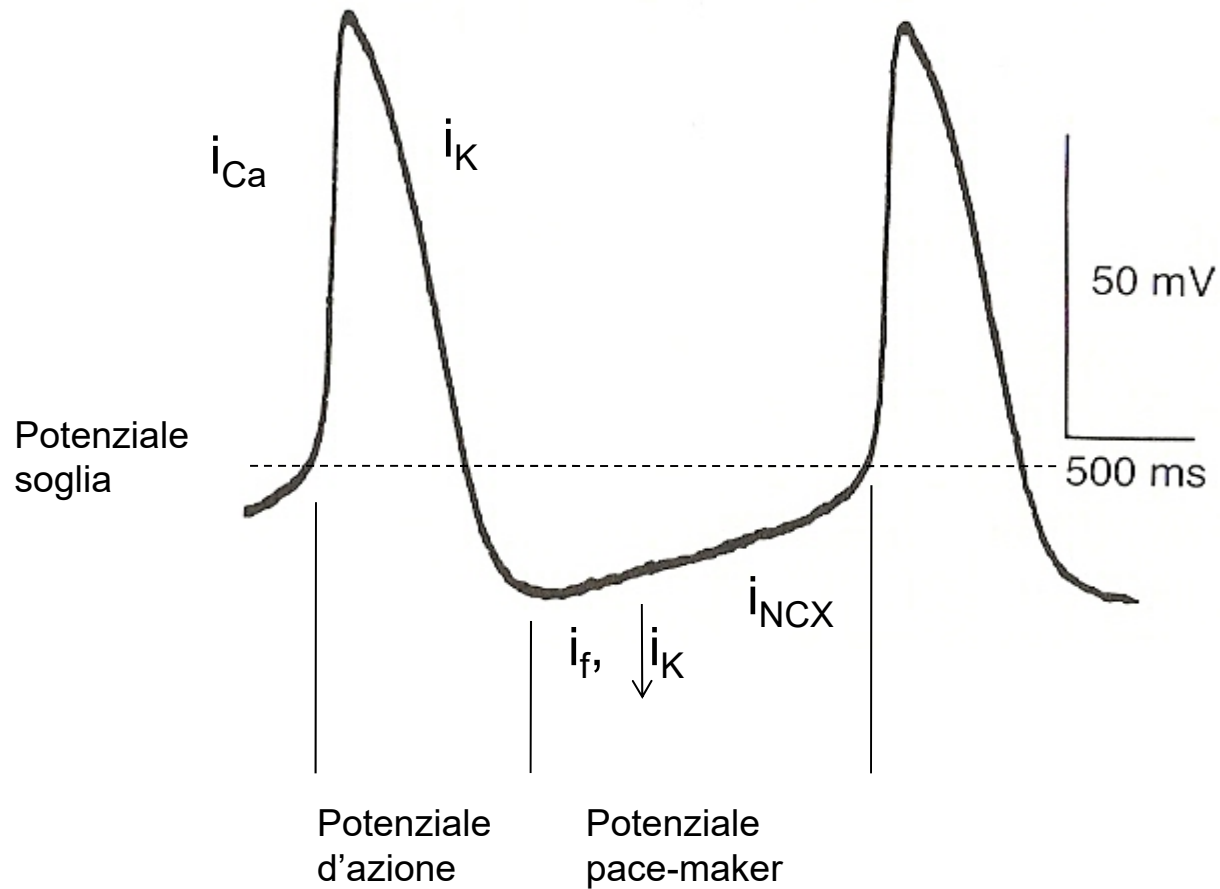
La sovrapposizione della porzione negativa dei potenziali d'azione del nodo seno-atriale (S-A), del nodo atrio-ventricolare (A-V) e delle fibre di Purkinje (SC) mette in evidenza la differente velocità della depolarizzazione diastolica nei tre distretti.



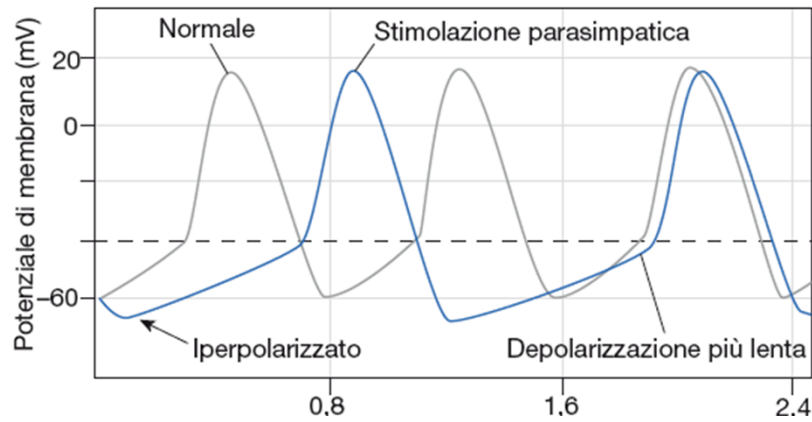
Registrazioni dei pdA da tre diversi distretti dell'atrio: A: cellule pace-maker principali, il pdA nasce dalla depolarizzazione diastolica (dd) quando viene raggiunta la soglia; B: cellule pace-maker secondarie, il pdA nasce durante la dd, prima che questa abbia raggiunto la soglia, "guidato" dalle cellule pace-maker principali; C: cellule miocardiche di lavoro, il pdA dipende dalla propagazione del pdA che ha inizio nelle cellule pace-maker.

Azione diretta della proteina G: attivazione dei canali del K^+ nel cuore (4)

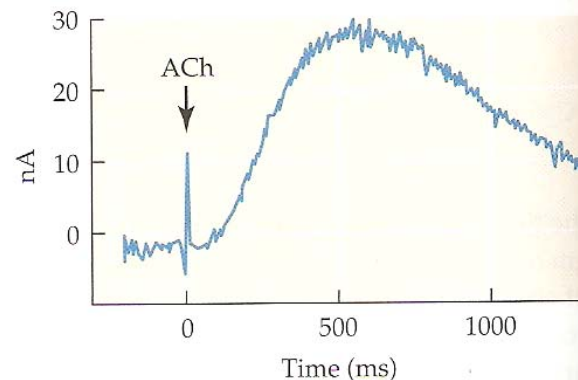
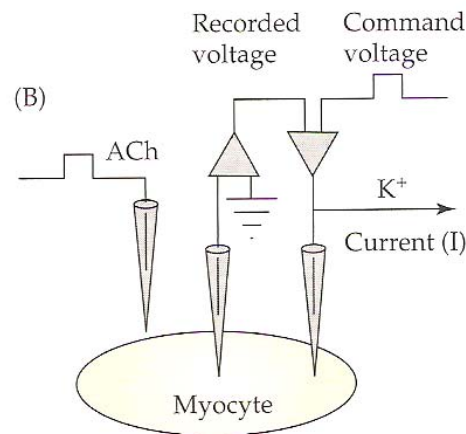
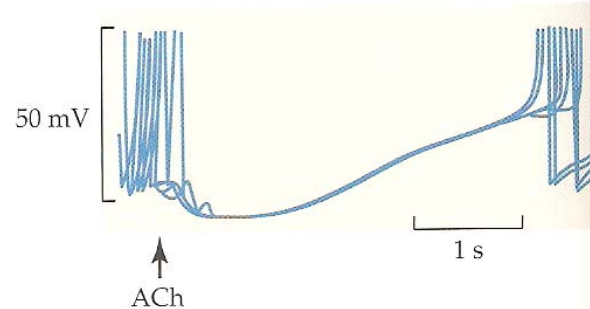
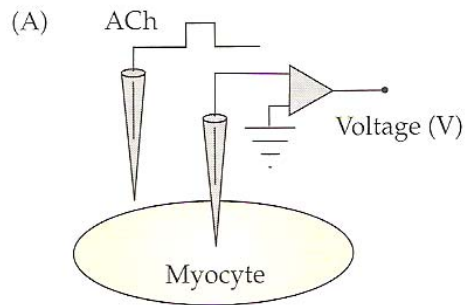
Il potenziale d'azione nelle cellule pace-maker cardiache



Azione diretta della proteina G: attivazione dei canali del K⁺ nel cuore (5)



La stimolazione del nervo vago **rallenta** la frequenza del battito cardiaco. Questa azione è mediata dall'**ACh** che promuove l'iperpolarizzazione della membrana delle cellule pacemaker.



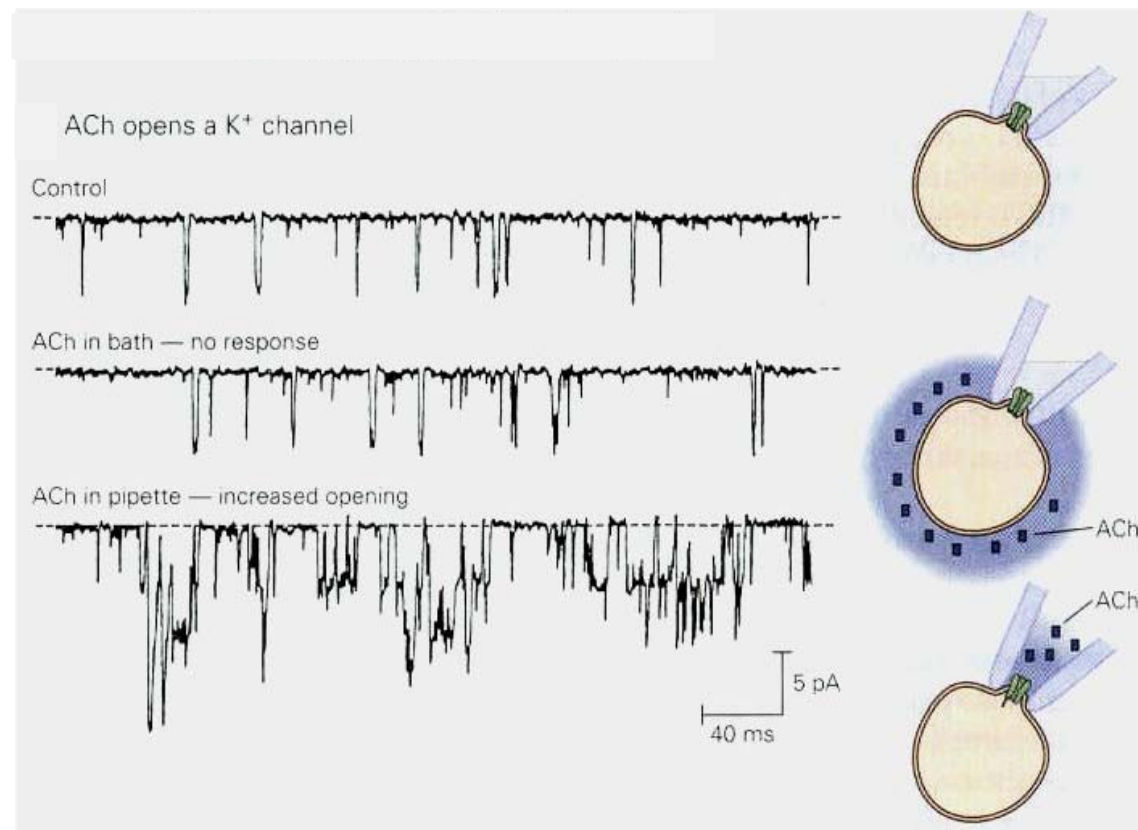
- A. L'applicazione ionoforetica di ACh **iperpolarizza** temporaneamente la **membrana cellulare** e blocca per 3 s la nascita dei potenziali d'azione spontanei in cellule del nodo seno-atriale.
- B. In condizioni di blocco del voltaggio una simile applicazione di ACh provoca una corrente in uscita di K⁺, che inizia dopo circa 50 ms e permane per circa 1.5 s.

L'ACh apre i canali del K⁺ nelle cellule seno-atriali del cuore di coniglio

Azione diretta della proteina G: attivazione dei canali del K⁺ nel cuore (6)

Il recettore attivato dall'ACh è il **recettore muscarinico M2**

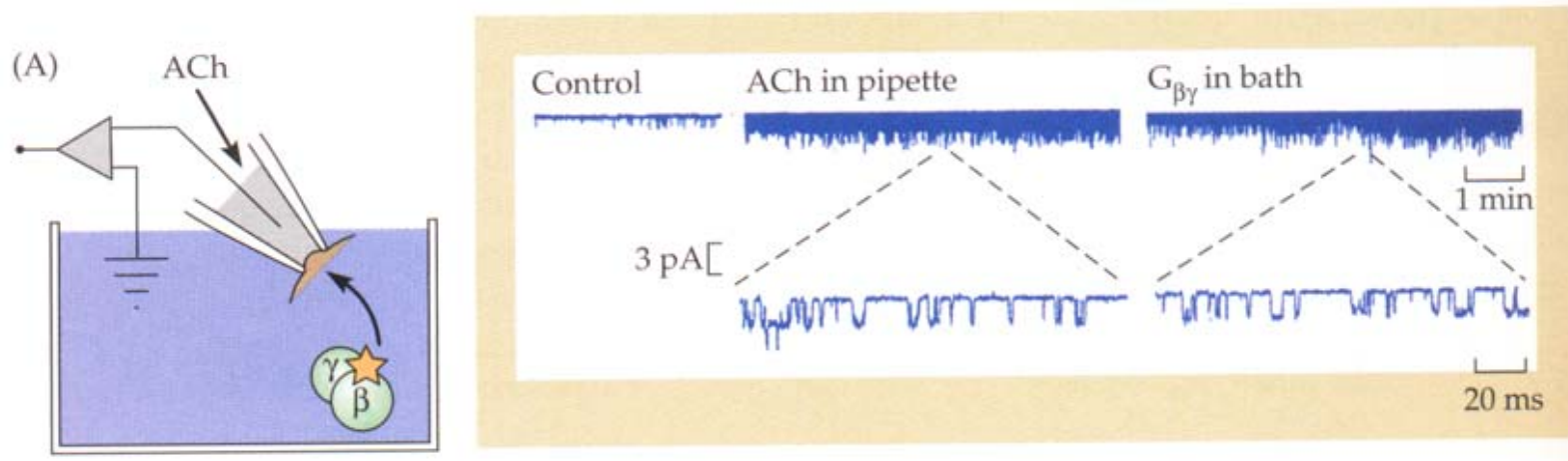
La risposta è mediata da una proteina G: è necessaria la presenza di GTP intracellulare, l'applicazione di analoghi non idrolizzabili del GTP prolunga l'azione dell'ACh, l'attivazione del canale del K⁺ non si osserva in presenza della tossina della pertosse.



L'attività dei canali del K⁺ aumenta quando l'ACh è aggiunta alla soluzione della pipetta (in un esperimento di patch clamp in configurazione cell-attached) e non quando viene aggiunta al bagno.

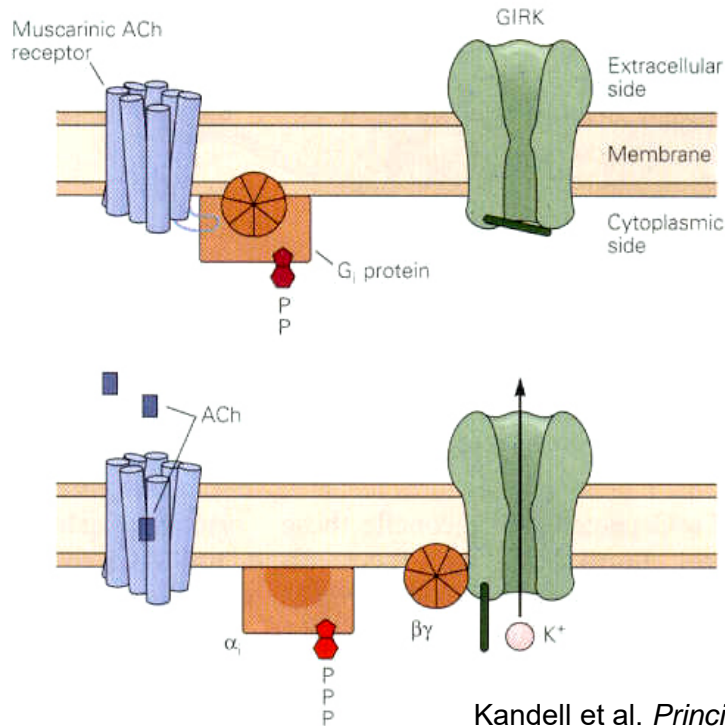
L'azione della proteina G sui canali del K⁺ è diretta e non implica la sintesi di un secondo messaggero intracellulare.

Azione diretta della proteina G: attivazione dei canali del K⁺ nel cuore (7)



Nicholls et al. *From neuron to brain*

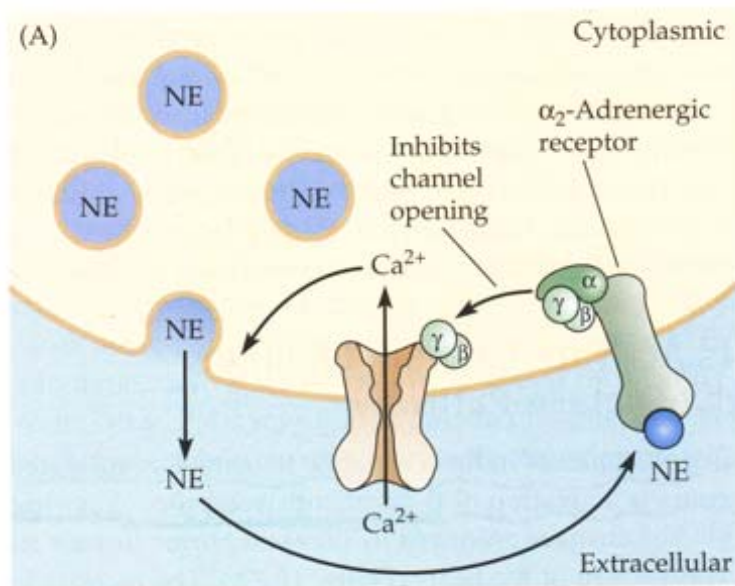
A Model of G protein activation of a K⁺ channel



Kandell et al. *Principles of neural science*

L'apertura dei canali del K⁺ in seguito all'attivazione dei mAChR è promossa dalla subunità βγ della proteina G.

Azione diretta della proteina G: **autoinibizione dei canali N del Ca^{2+}** (1)



I neuroni dei gangli simpatici della rana liberano **nor-adrenalina** (NE) che agisce non solo sui recettori post-sinaptici degli organi effettori, ma anche su **autorecettori** presenti sulle terminazioni presinaptiche stesse, regolando la liberazione di neurotrasmettitore (NT) con un meccanismo di **feed-back negativo**. L'applicazione di NE nel bagno di perfusione di neuroni di gangli simpatici di rana riduce significativamente la quantità di NE liberata in risposta ad uno stimolo depolarizzante rappresentato da un aumento della $[\text{K}^+]_o$.

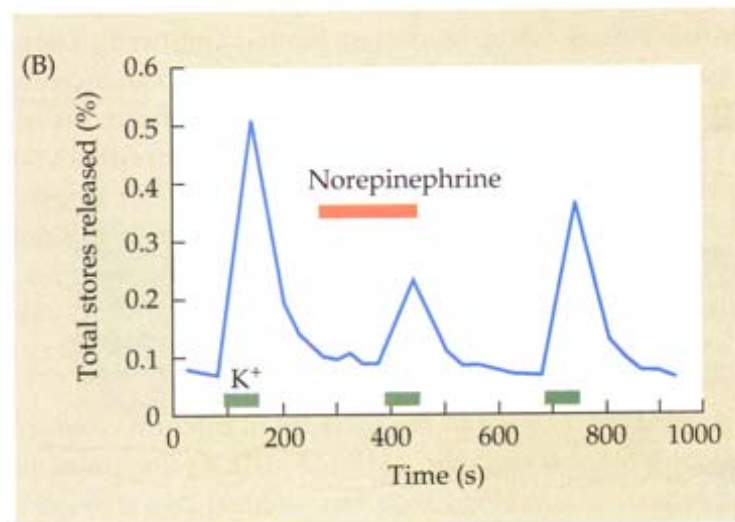


FIGURE 10.6 Presynaptic Autoreceptors Reduce Transmitter Release. (A) Norepinephrine (NE) released from sympathetic neurons combines with α_2 -adrenergic receptors in the terminal membrane (called autoreceptors), activating a G protein. The activated $\beta\gamma$ complex binds to calcium channels, decreasing calcium influx and so limiting further transmitter release. (B) Norepinephrine reduces the release of transmitter from sympathetic ganglia. Ganglia were loaded with radioactive norepinephrine and then enclosed in a perfusion chamber. Transmitter release was evoked by depolarization with a solution containing 50 mM potassium (green bars). Addition of 30 μM unlabeled norepinephrine to the perfusion solution (red bar) reduced the amount of radiolabeled transmitter released in response to potassium-induced depolarization. (B after Lipscombe, Kongsamut, and Tsien, 1989.)

Azione diretta della proteina G: **autoinibizione dei canali N del Ca^{2+}** (2)

La NE aggiunta alla soluzione di una micropipetta in un esperimento di patch clamp in configurazione cell-attached provoca una **riduzione della probabilità di apertura dei canali del Ca^{2+}** che spiega la ridotta liberazione di neurotrasmettitore. L'applicazione di NE nel bagno non ha nessun effetto, suggerendo un'interazione diretta tra proteina G_o e canale del Ca^{2+} .

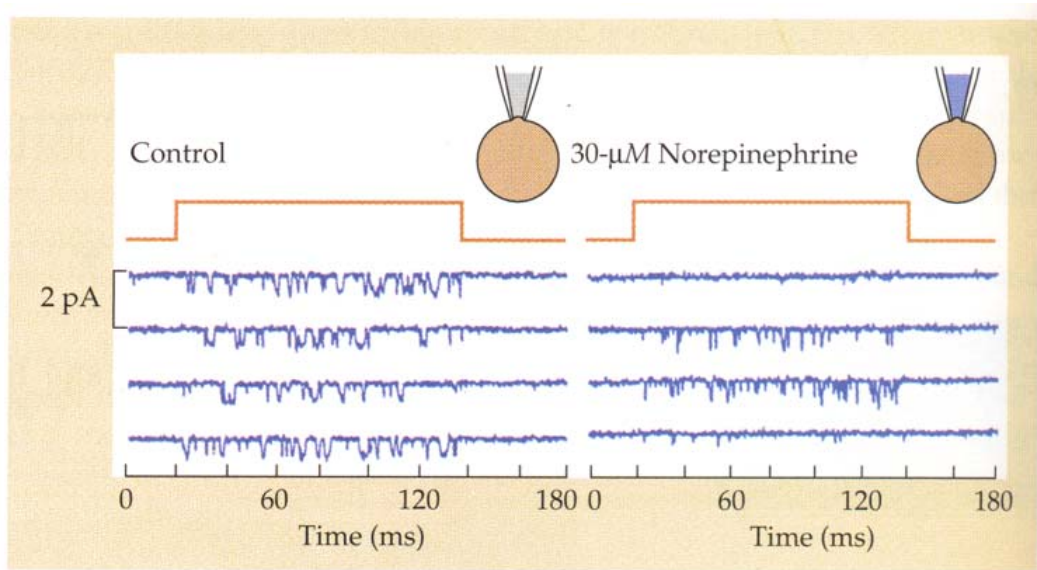
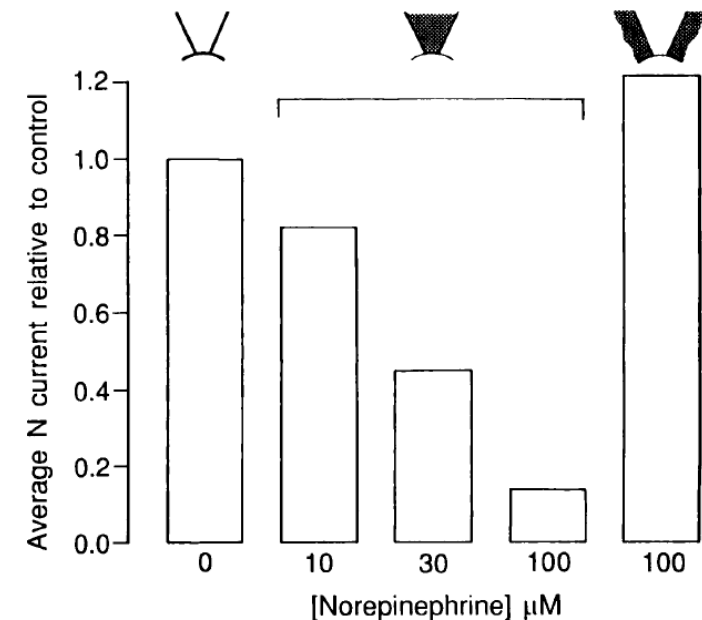
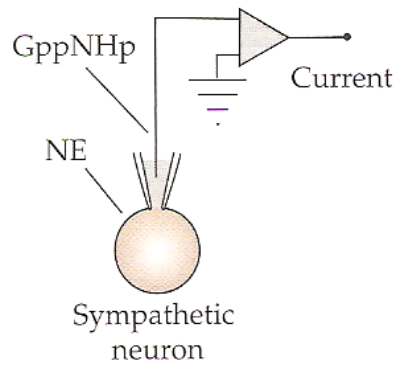


FIGURE 10.7 Norepinephrine Inhibits Calcium Channel Activity. Single-channel currents were recorded in cell-attached patches; channels were activated with a depolarizing pulse (top trace). When norepinephrine was included in the patch electrode, the unitary currents did not change in size, but channel openings were less frequent and of shorter duration. (After Lipscombe, Kongsamut, and Tsien, 1989.)

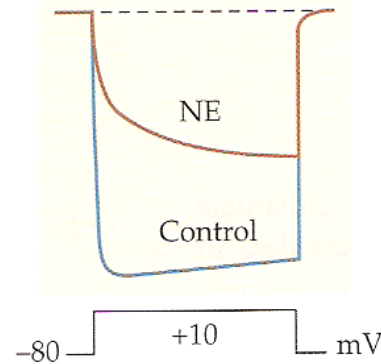


L'azione della NE è dose-dipendente e si osserva solo quando viene aggiunta nella micropipetta. Le correnti registrate in configurazione cell-attached sono normalizzate per il valore registrato nel controllo (0 NE).

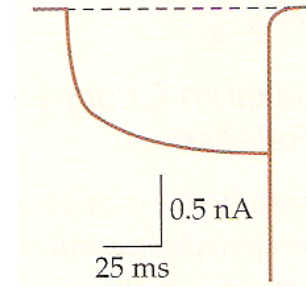
Azione diretta della proteina G: **autoinibizione dei canali N del Ca^{2+}** (3)



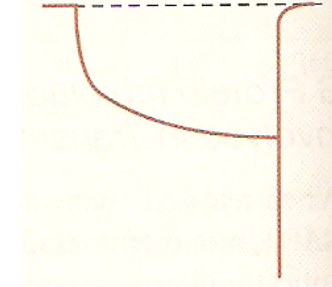
(A) (a) Norepinephrine



(b) GppNHp

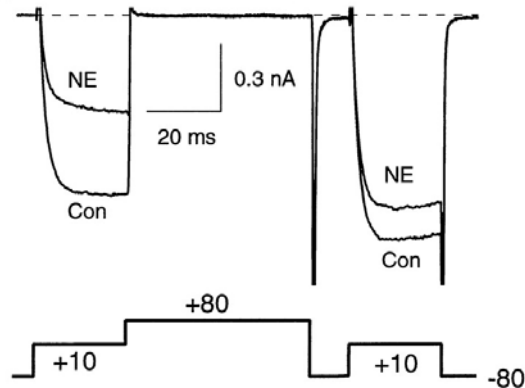


(c) $G\beta\gamma$

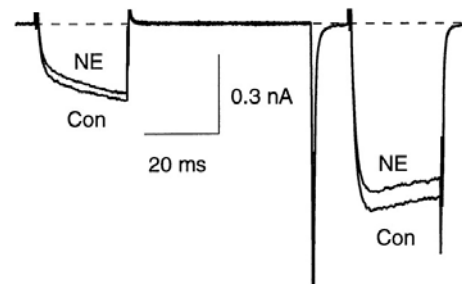


Nicholls et al. *From neuron to brain*

(B) Controllo



(C) In presenza di $\beta\gamma$



Victor Ruiz-Velasco, and Stephen R. Ikeda *J. Neurosci.* 2000;20:2183-2191, modificata

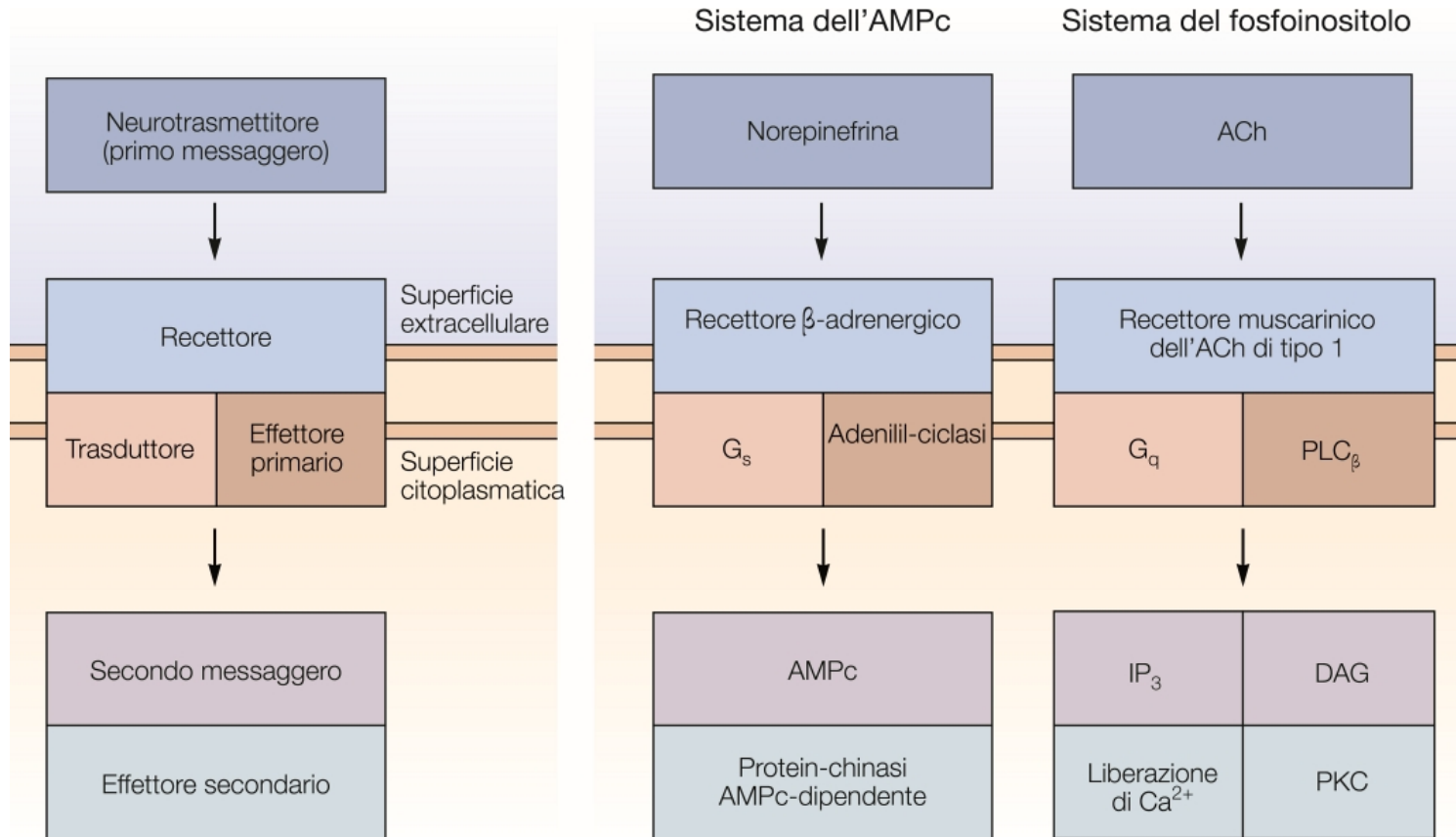
L'inibizione dei canali N del Ca^{2+} è mediata dalla subunità $\beta\gamma$ della proteina G

Patch clamp in configurazione whole cell su neuroni simpatici di ratto.

La corrente inward di Ca^{2+} indotta dalla depolarizzazione (da -80 a +10 mV) è inibita dall'applicazione di NE (a). Lo stesso effetto si osserva con l'aggiunta di un analogo non idrolizzabile di GTP (b) e quando la subunità $\beta\gamma$ è sovraespressa (c). Il legame di $\beta\gamma$ al canale del Ca^{2+} è voltaggio-dipendente: l'inibizione della corrente diminuisce durante la depolarizzazione mantenuta nel tempo (A); una forte depolarizzazione ($V_m = +80$ mV) riduce fortemente l'effetto della NE (B) e neutralizza l'azione del dimero $\beta\gamma$ (C)

**Attivazione della sintesi di secondi
messaggeri intracellulari da parte
della proteina G**

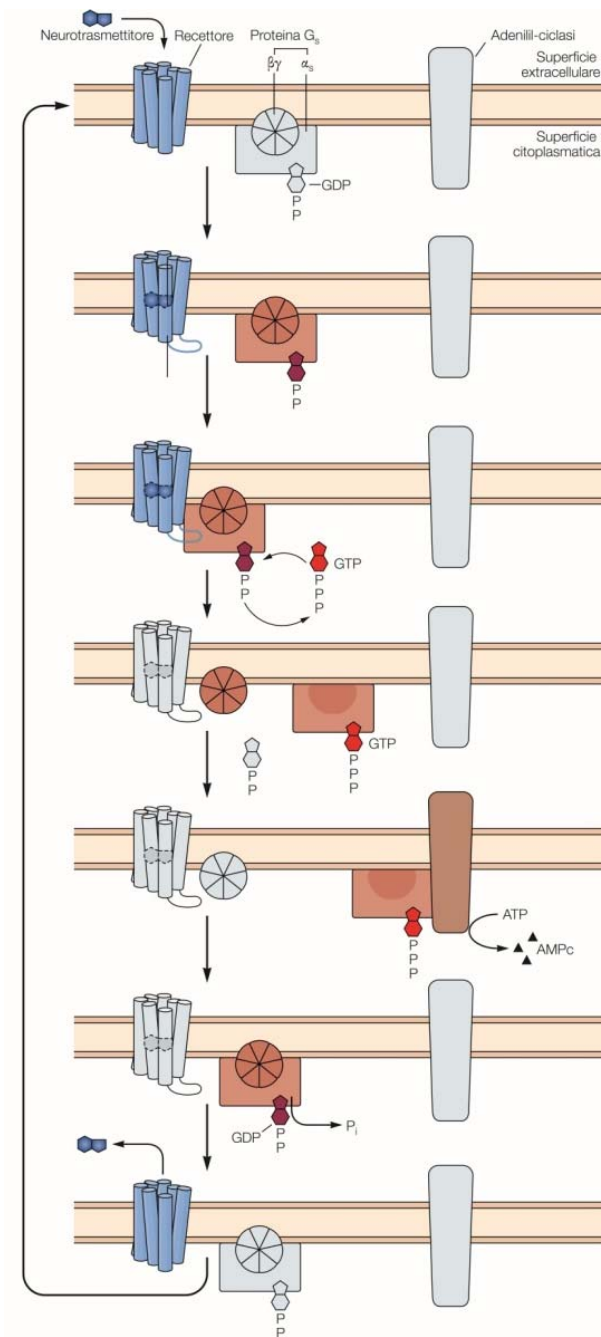
Schema riassuntivo del sistema dei secondi messaggeri accoppiati alle proteine G



I sistemi dei secondi messaggeri mostrano una serie di passi in comune nel processo di trasduzione del segnale: i neurotrasmettitori legati al recettore attivano le proteine G che a loro volta attivano gli effettori primari (es. adenilato ciclasi, fosfolipasi C), enzimi che catalizzano la sintesi di messaggeri intracellulari (cAMP, IP_3 e DAG). Il messaggero intracellulare attiva un effettore secondario (PKA, rilascio di Ca^{2+} e PKC) o agisce direttamente su un bersaglio.

**Attivazione della sintesi di secondi
messaggeri intracellulari da parte della
proteina G: la via del cAMP**

La via del cAMP



Il legame del trasmettitore altera la conformazione del recettore scoprendo il sito di legame per la proteina G

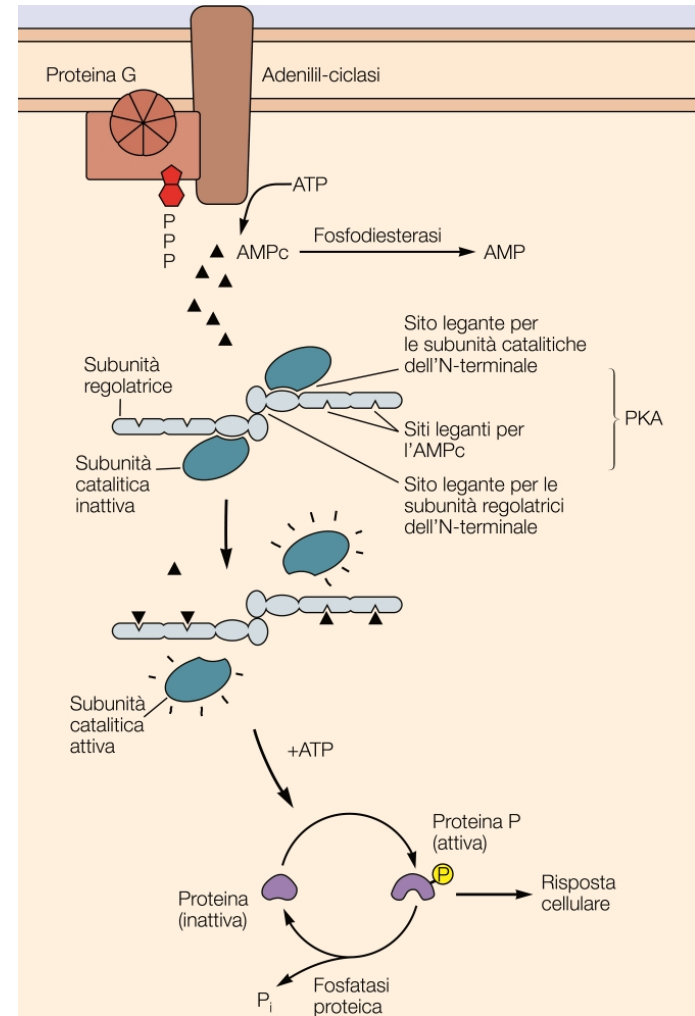
La diffusione nel doppio strato porta all'associazione del complesso trasmettitore-recettore con la proteina G, attivandola per lo scambio GDP-GTP

La sostituzione del GDP con il GTP promuove la dissociazione della subunità α dal complesso $\alpha\beta\gamma$, esponendo su di essa un sito di legame per l'adenil-cicliasi

La subunità α si lega alla cicliasi e la attiva catalizzando la sintesi di numerose molecole di cAMP

L'idrolisi del GTP ad opera della subunità α riporta la subunità alla sua conformazione originale causando la sua dissociazione dalla cicliasi (che così diventa inattiva) e la riassociazione con il complesso $\beta\gamma$

L'attivazione della cicliasi si ripete fino a che la dissociazione del trasmettitore riporta il recettore alla sua configurazione originale



4 molecole di cAMP si legano alla subunità regolatrice della protein chinasi cAMP dipendente (PKA), liberando le due subunità catalitiche che possono così fosforilare i residui serina e treonina di specifici substrati proteici che regolano una risposta cellulare. Questa via è regolata da due enzimi: le fosfodiesterasi che convertono il cAMP in AMP (inattivo) e le fosfatasi che defosforilano la proteina bersaglio liberando P_i

La risposta cellulare ad un neurotrasmettitore è mediata dal cAMP se è mimata da:

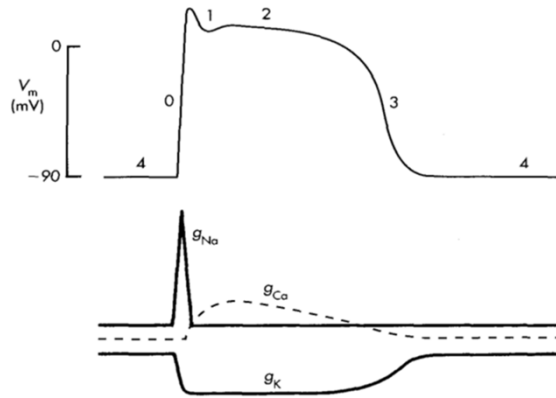
- **Iniezione intracellulare di cAMP** e aggiunta di derivati permeabili del cAMP (es. dibutiril-cAMP)
- Attivazione diretta dell'adenil ciclasi con **forskolina**
- Inibizione delle fosfodiesterasi mediante **metilxantine** (teofillina, caffeina)

Il coinvolgimento della PKA è dimostrato da:

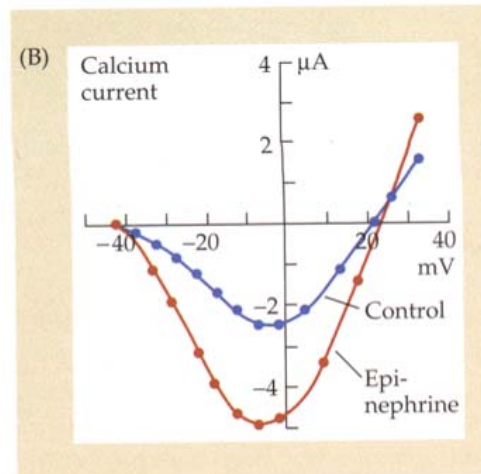
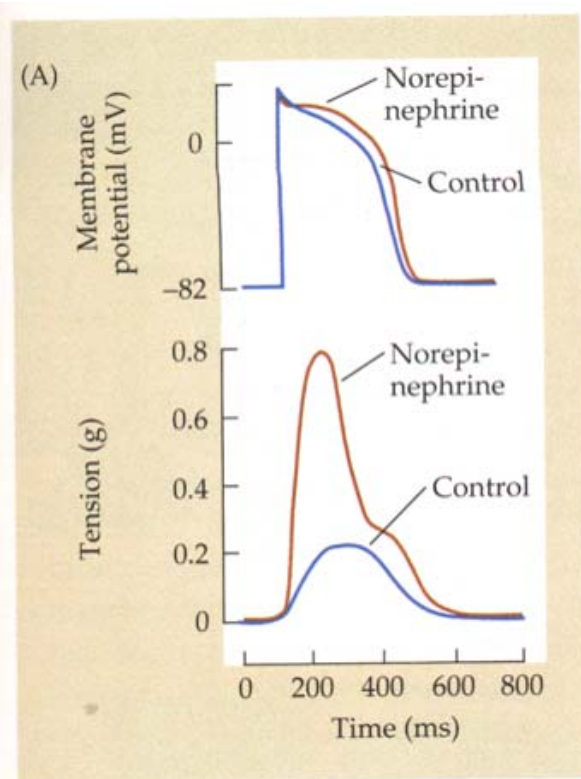
- **Inibizione** della risposta indotto da un **eccesso di subunità regolatrici**
- **Potenziamento** o **induzione** della risposta conseguente all'**iniezione di subunità catalitiche**

La fosforilazione delle proteine bersaglio è dimostrata **dall'aumento della risposta indotto dall'inibizione delle fosfatasi**

Modulazione dei canali L del Ca^{2+} mediante stimolazione adrenergica

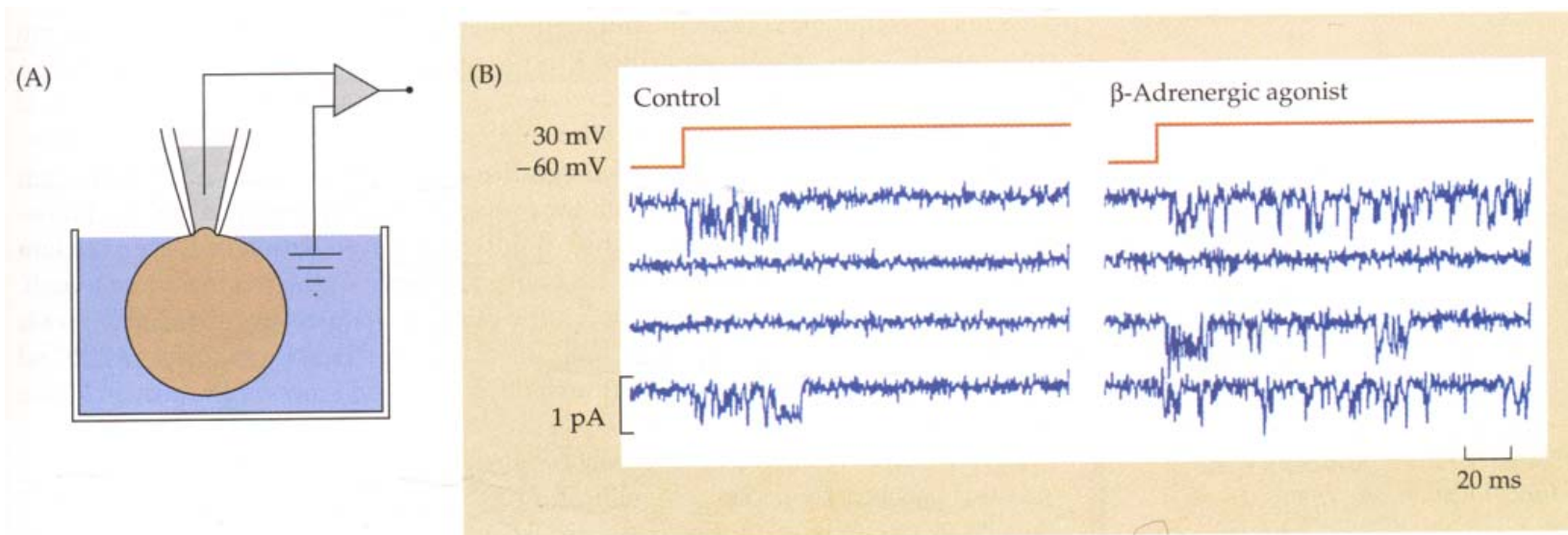


Potenziale d'azione nei miociti ventricolari e variazioni di conduttanza associate.



Nel cuore, le cellule del miocardio di lavoro rispondono alla stimolazione simpatica o all'applicazione di NE con un **aumento della forza contrattile** associata ad un **aumento della durata del potenziale d'azione**. Questi effetti sono dovuti ad un **aumento della corrente lenta del Ca^{2+}** (vedi le relazioni corrente:voltaggio nel controllo e in presenza di NE).

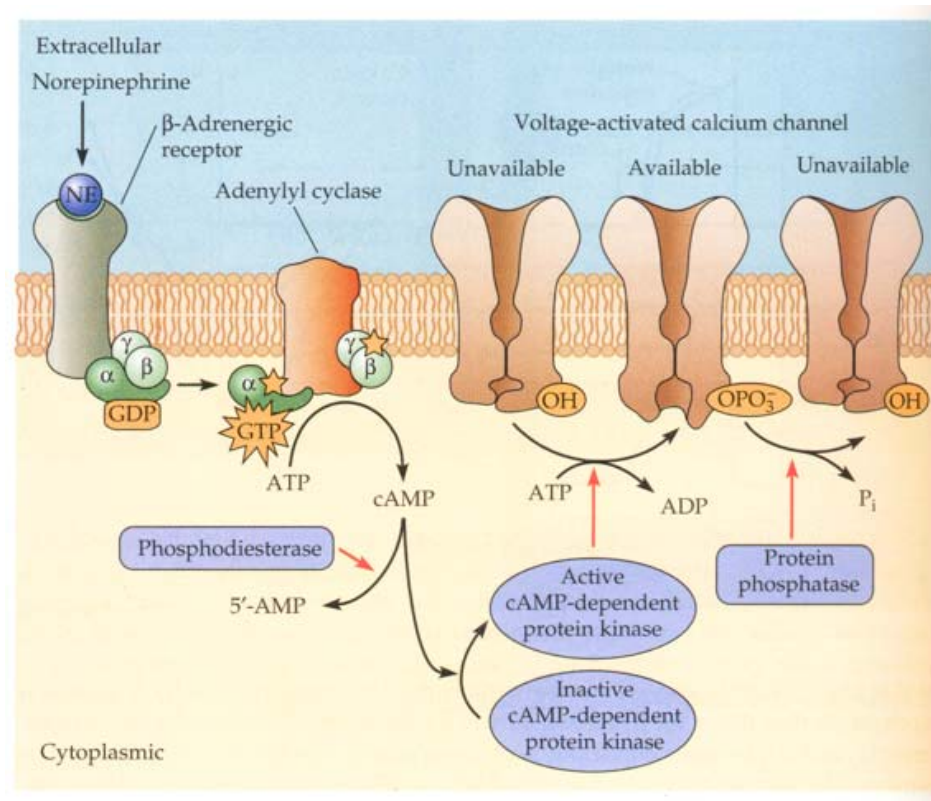
Modulazione dei canali L del Ca^{2+} mediante stimolazione adrenergica



In esperimenti di patch clamp in configurazione cell-attached, l'aggiunta di NE alla soluzione dentro la micropipetta o nel bagno produce un aumento della corrente attraverso i canali del Ca^{2+} dentro il patch, indicando che la NE promuove la sintesi di un **secondo messaggero diffusibile** nel citoplasma.

L'uso di metodi specifici mostra che la risposta è mediata da proteine G e che viene attivata la via del cAMP.

La stimolazione dei recettori β -adrenergici attiva i canali L del Ca^{2+} attraverso la via del cAMP



Nicholls et al. *From neuron to brain*

L'attività dei canali del Ca^{2+} **augmenta** in presenza di forskolina, di inibitori della fosfodiesterasi, dopo iniezione intracellulare di cAMP, della subunità catalitica di PKA, di $\text{ATP}\gamma\text{S}$, **diminuisce** dopo iniezione della subunità regolatrice di PKA e di protein fosfatasi.

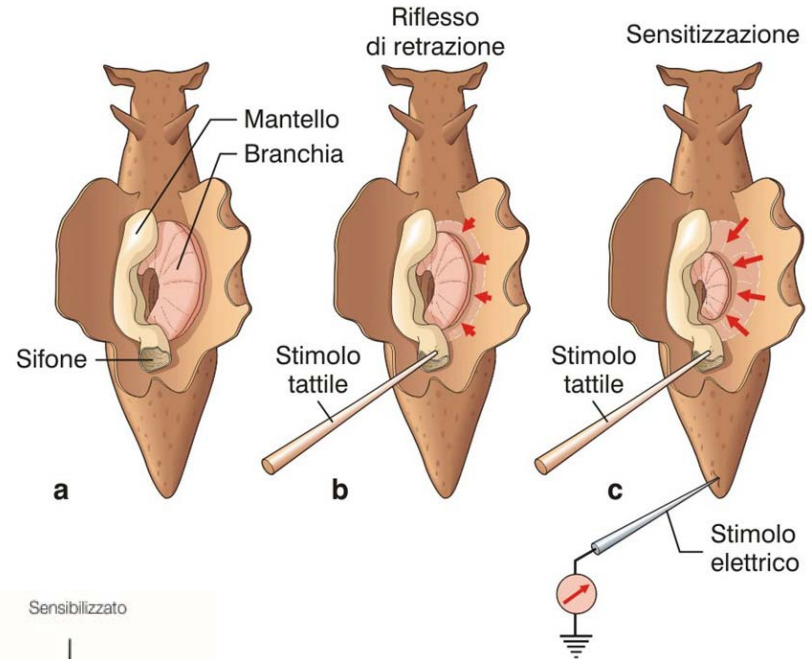
La fosforilazione dei canali del Ca^{2+} ad opera della PKA rende i canali **disponibili all'apertura** quando la membrana viene depolarizzata, **NON** determina l'apertura del canale. L'azione della stimolazione β -adrenergica è perciò quella di **modulare** la risposta alla depolarizzazione.

La cascata enzimatica che caratterizza la via del cAMP produce un'enorme amplificazione del segnale: ogni adenil-ciclasti attivata catalizza la sintesi di numerose molecole di cAMP che attivano le PKA, ciascuna delle quali è in grado di fosforilare numerosi canali.

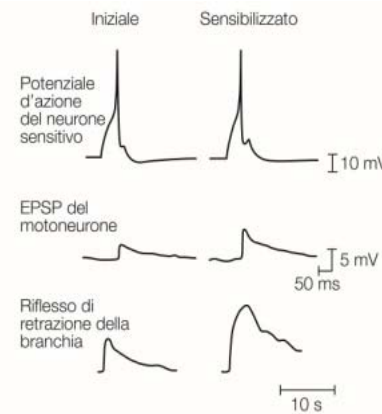
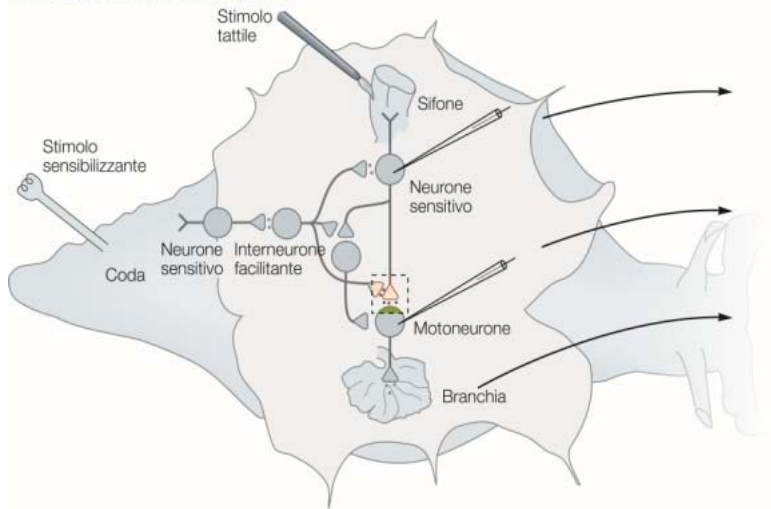
Inibizione del canale S del K⁺ in Aplysia



In Aplysia la stimolazione di interneuroni serotoninergici determina il fenomeno della sensibilizzazione del riflesso di retrazione delle branchie attraverso l'attivazione di una via in cui il cAMP agisce come messaggero intracellulare.

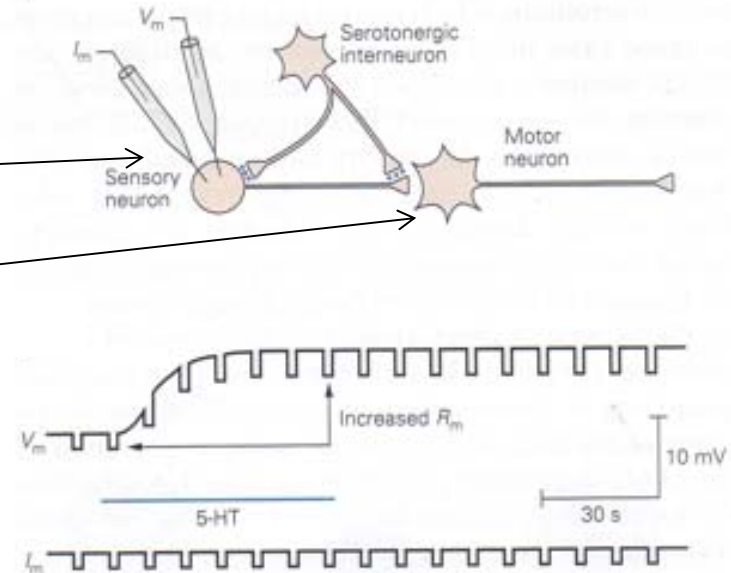
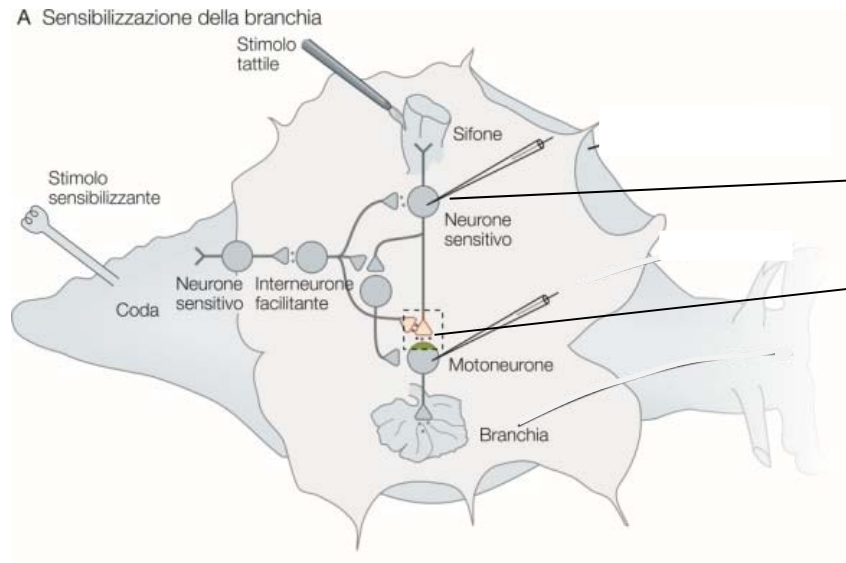


A Sensibilizzazione della branchia



Kandel et al. *Principles of neural science*

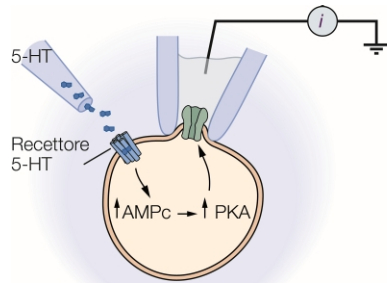
Inibizione del canale S del K⁺ in Aplysia



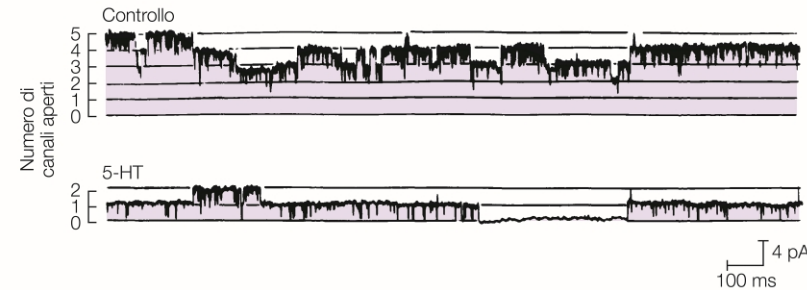
Impulsi test di corrente applicati durante la stimolazione del neurone serotonergico mostrano che la depolarizzazione della membrana postsinaptica dovuta alla liberazione del NT è associata alla riduzione della conduttanza di membrana.

Questa risposta si può spiegare con la riduzione della g_K : il V_m si sposta a valori meno negativi perché aumenta il peso relativo della g_{Na} .

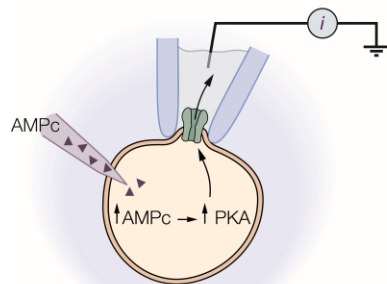
Inibizione del canale S del K⁺ in Aplysia



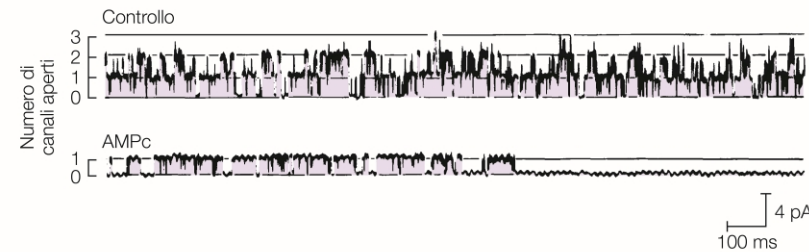
A Azione della 5-HT



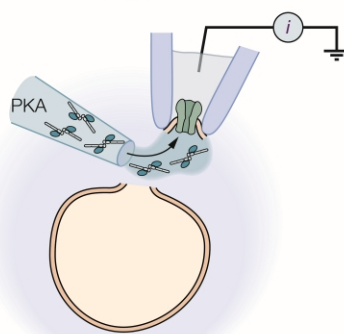
Sintesi di un messaggero intracellulare



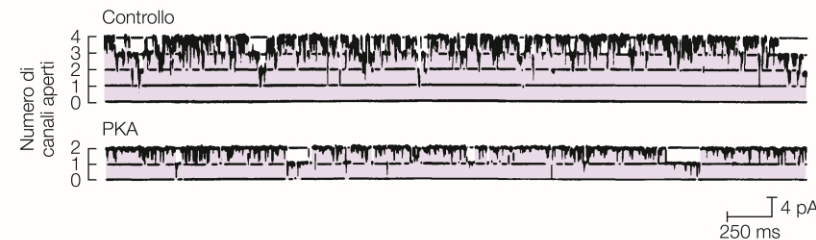
B Azione dell'AMPc



Il messaggero intracellulare è il cAMP



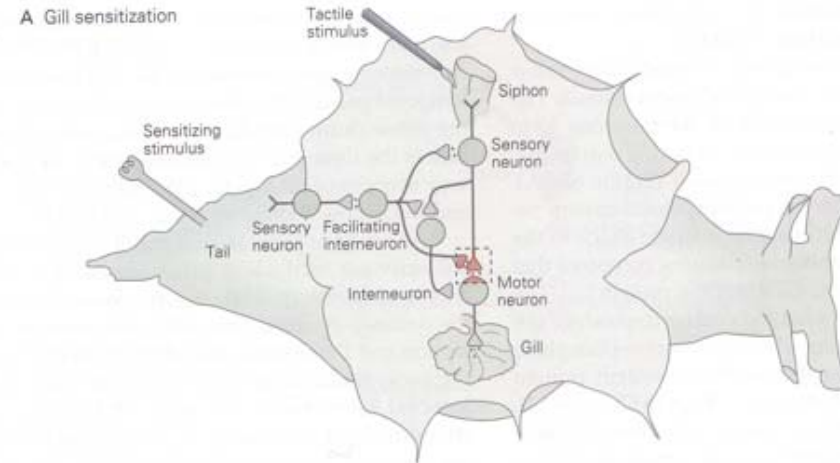
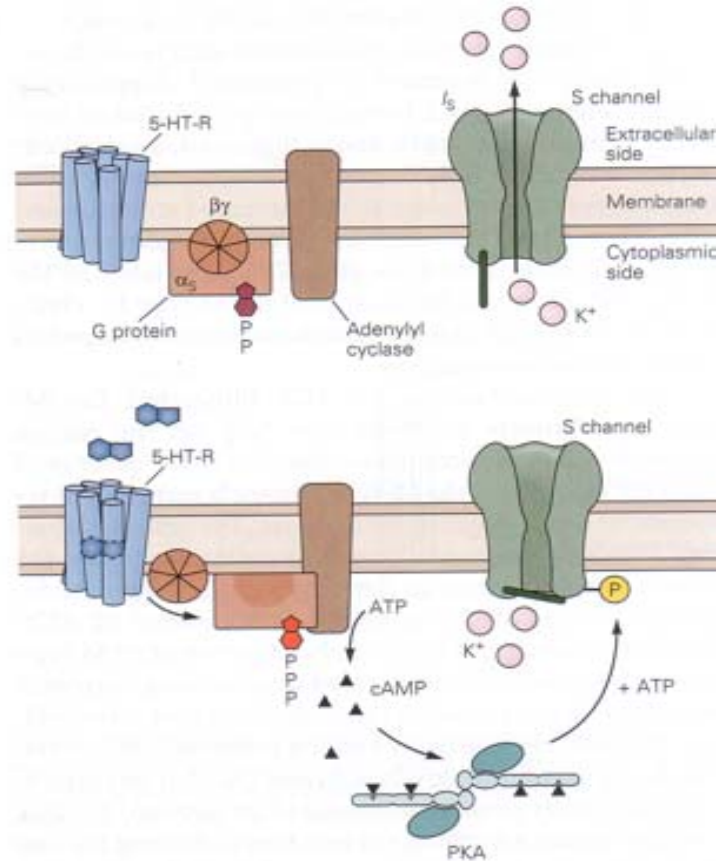
C Azione della PKA



Il cAMP agisce attivando la PKA

Esperimenti di patch clamp in cui viene misurata l'attività dei canali del K⁺ in risposta a: aggiunta di 5-HT al bagno (A); iniezione di cAMP nella cellula (B); applicazione di PKA purificata sulla superficie citoplasmatica della membrana (C) evidenziano la chiusura dei canali del K⁺

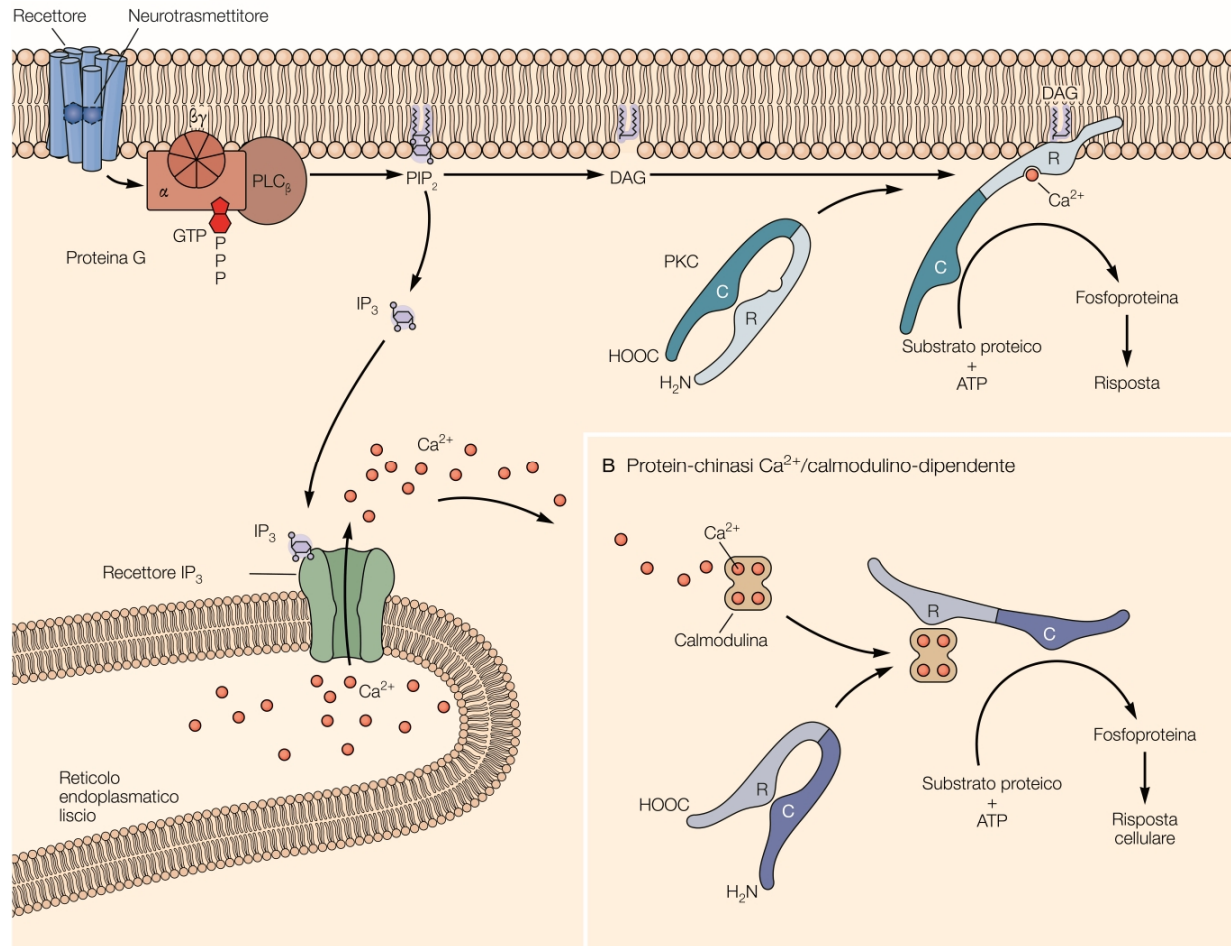
Inibizione del canale S del K⁺ in Aplysia



Il legame della serotonina (5-HT), liberata dalle terminazioni dell'interneurone facilitante, con i recettori specifici situati sul soma e sulla terminazione presinaptica del neurone sensoriale promuove l'aumento del livello intracellulare di cAMP, che attiva la PKA. La subunità catalitica della PKA fosforila il canale S del K⁺ determinandone la chiusura. A livello del soma questo provoca una depolarizzazione della membrana del neurone sensoriale che si somma con quella prodotta dallo stimolo tattile determinando una più elevata frequenza dei PdA. A livello della terminazione presinaptica del neurone sensoriale, la chiusura del canale S del K⁺ si manifesta come una riduzione della corrente ripolarizzante di K⁺, che provoca una maggior durata del PdA nella terminazione presinaptica con il conseguente aumento della corrente in ingresso del Ca²⁺ che a sua volta determina l'aumento della liberazione del NT e quindi dell'ampiezza dell'EPSP.

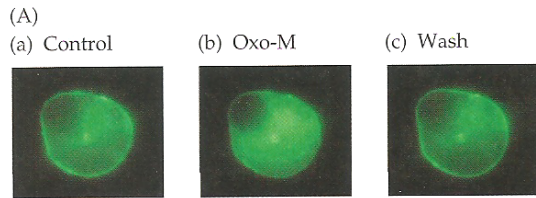
Attivazione della sintesi di secondi
messaggeri intracellulari da parte della
proteina G: **la via del DAG e dell'IP₃**

La via dell'IP₃ e DAG

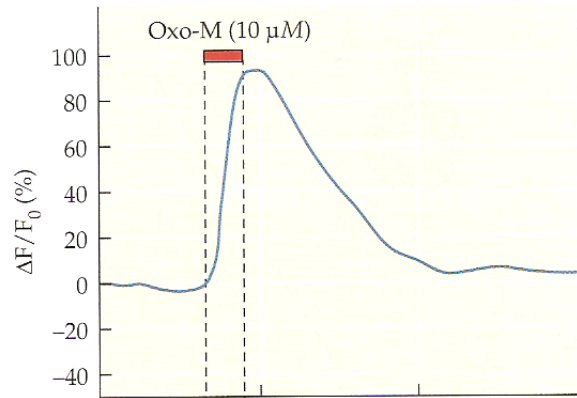


Il legame trasmettitore-recettore attiva una proteina G_q che a sua volta attiva l'enzima fosfolipasi C che agisce sul fosfolipide di membrana fosfatidil inositolo 4,5 bifosfato (PIP₂) scindendolo in inositolo 1,4,5 trifosfato (IP₃) e diacil glicerolo (DAG). L'IP₃ diffonde nel citoplasma e promuove la liberazione di Ca²⁺ dalle riserve intracellulari, il DAG rimane localizzato nella membrana e rende attivo, in presenza di Ca²⁺, l'enzima proteina chinasi C (PKC) che fosforila le proteine bersaglio. Il Ca²⁺ può agire anche su altri bersagli intracellulari, es. la chinasi Ca/calmodulina dipendente. Inoltre il PIP₂ è una molecola segnale e la sua idrolisi ha conseguenze funzionali nella cellula.

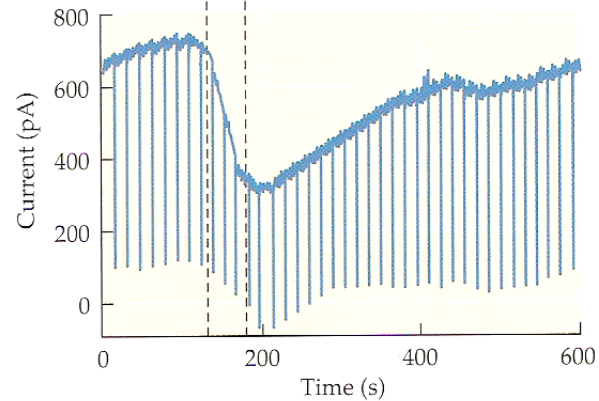
Azione diretta del PIP₂: modulazione dei canali del K⁺



(B) Cytoplasmic fluorescence



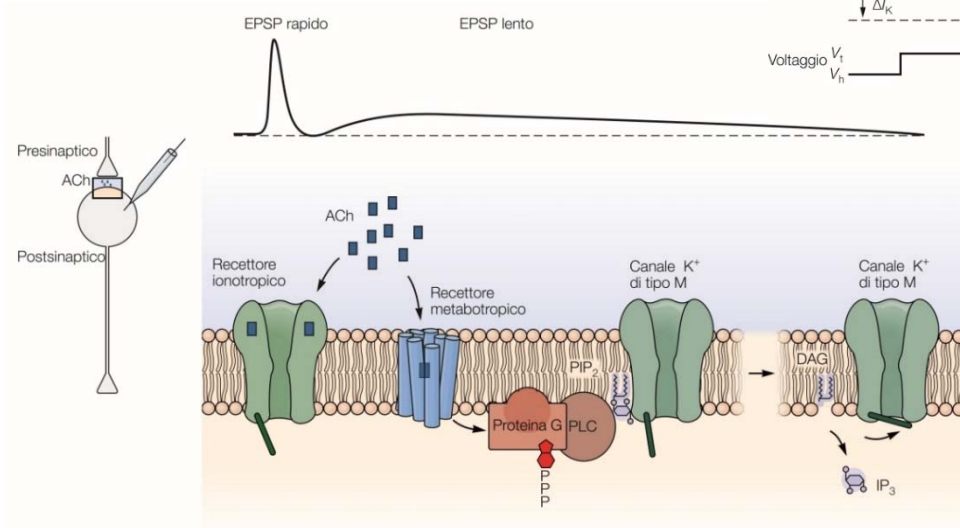
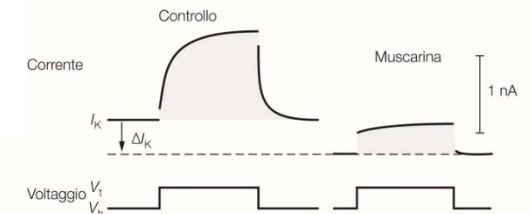
(C) Membrane current



Nicholls et al. *From neuron to brain*

V_m bloccato a -60 mV: nel controllo il gradino a -30 mV determina una corrente di K⁺ in uscita, in presenza di muscarina la corrente durante il gradino è ridotta e si osserva anche una riduzione della corrente necessaria a mantenere V_m al potenziale di blocco di -60 mV.

Effetto della muscarina sulla corrente K⁺ di tipo M



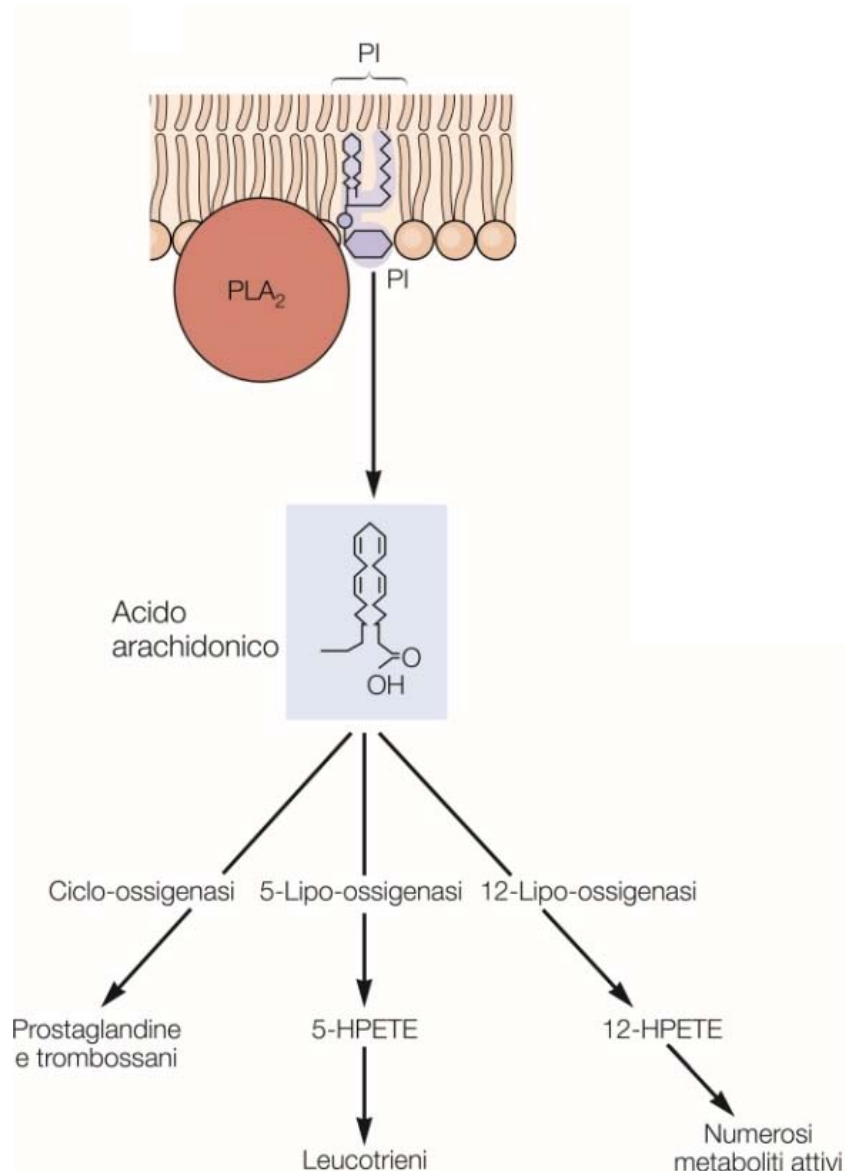
Il PIP₂ modula il canale M del K⁺ implicato nel controllo dell'eccitabilità dei neuroni centrali e periferici. La stimolazione muscarinica determina la chiusura del canale M attraverso l'attivazione della fosfolipasi C e la conseguente idrolisi del PIP₂.

L'uso di una sonda fluorescente mette in evidenza il PIP₂ legato alla membrana a riposo (A,a). In A,b l'aggiunta di un agonista muscarinico (Oxo-M) promuove l'idrolisi del PIP₂, con conseguente riduzione della fluorescenza nella membrana e aumento di quella citoplasmatica (A,b). Dopo rimozione di Oxo-M il PIP₂ è risintetizzato e la fluorescenza di membrana ricompare (A,c).

L'andamento temporale dell'inibizione della corrente in uscita dai canali M del K⁺ dopo trattamento con Oxo-M (C) riflette quello dell'aumento della fluorescenza nel citosol (B) parallelo alla diminuzione della fluorescenza nella membrana. La risposta a impulsi iperpolarizzanti mostra la riduzione di conduttanza della membrana associata alla riduzione della corrente M.

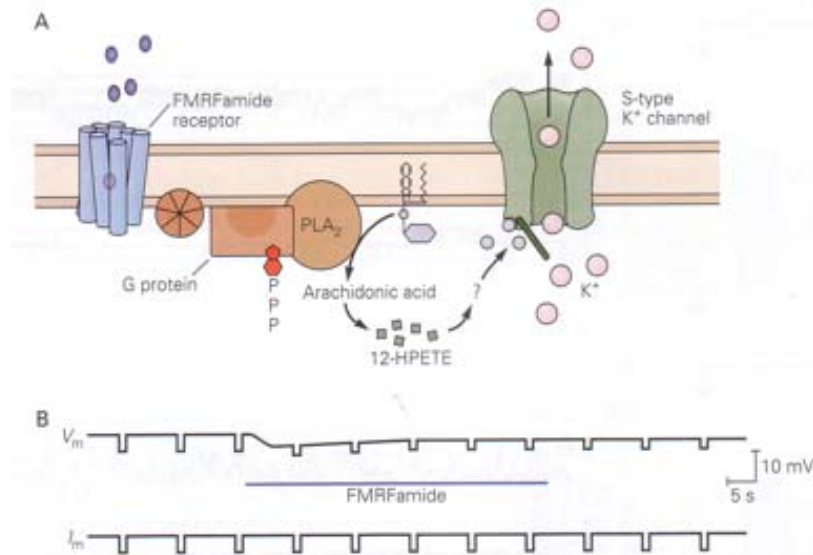
Attivazione della sintesi di secondi
messaggeri intracellulari da parte della
proteina G: **la via dell'acido arachidonico**

La via dell'acido arachidonico



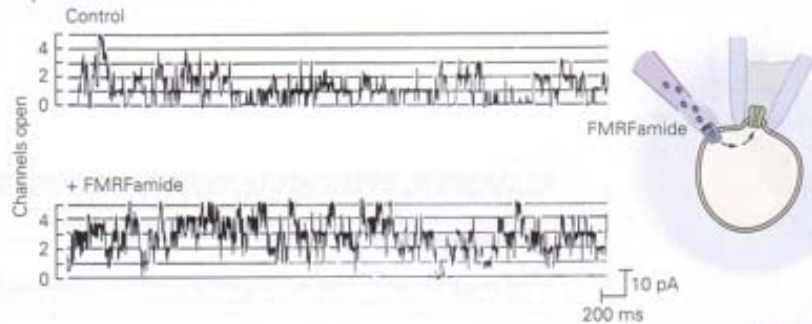
La proteina G attiva un enzima di membrana, la **fosfolipasi A₂** (PLA₂), che catalizza la formazione di **acido arachidonico** a partire da fosfatidilinositolo (PI). L'acido arachidonico subisce le trasformazioni indicate nella figura che portano alla sintesi di **eicosanoidi**, molecole a 20 atomi di C, liposolubili e perciò diffusibili attraverso le membrane, che possono esercitare il loro effetto biologico all'interno della cellula o su cellule vicine, neuroni presinaptici inclusi. Diversi neuromodulatori (glutammato, serotonina, istamina, bradichinina) possono stimolare la formazione di acido arachidonico.

Modulazione del canale S del K⁺ in Aplysia



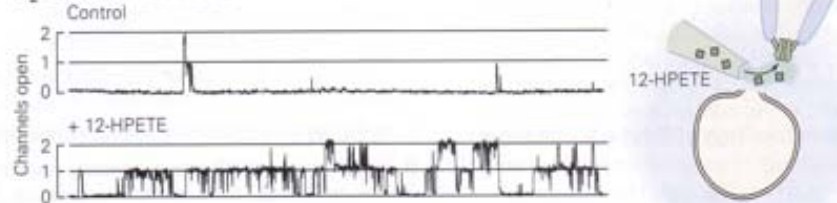
La probabilità di apertura del canale S del K⁺ in Aplysia aumenta per l'azione del neuropeptide Phe-Met-Arg-Phe-amide (FMRFamide) che promuove la sintesi di acido 12-idroperossieicosatetraenoico (12-HPETE) attraverso l'attivazione della via dell'acido arachidonico e della lipossigenasi. La **somatostatina** ha un effetto analogo a quello della FMRFamide nell'ippocampo di mammifero, dove promuove l'**apertura dei canali M del K⁺**.

C₁ Effect of FMRFamide



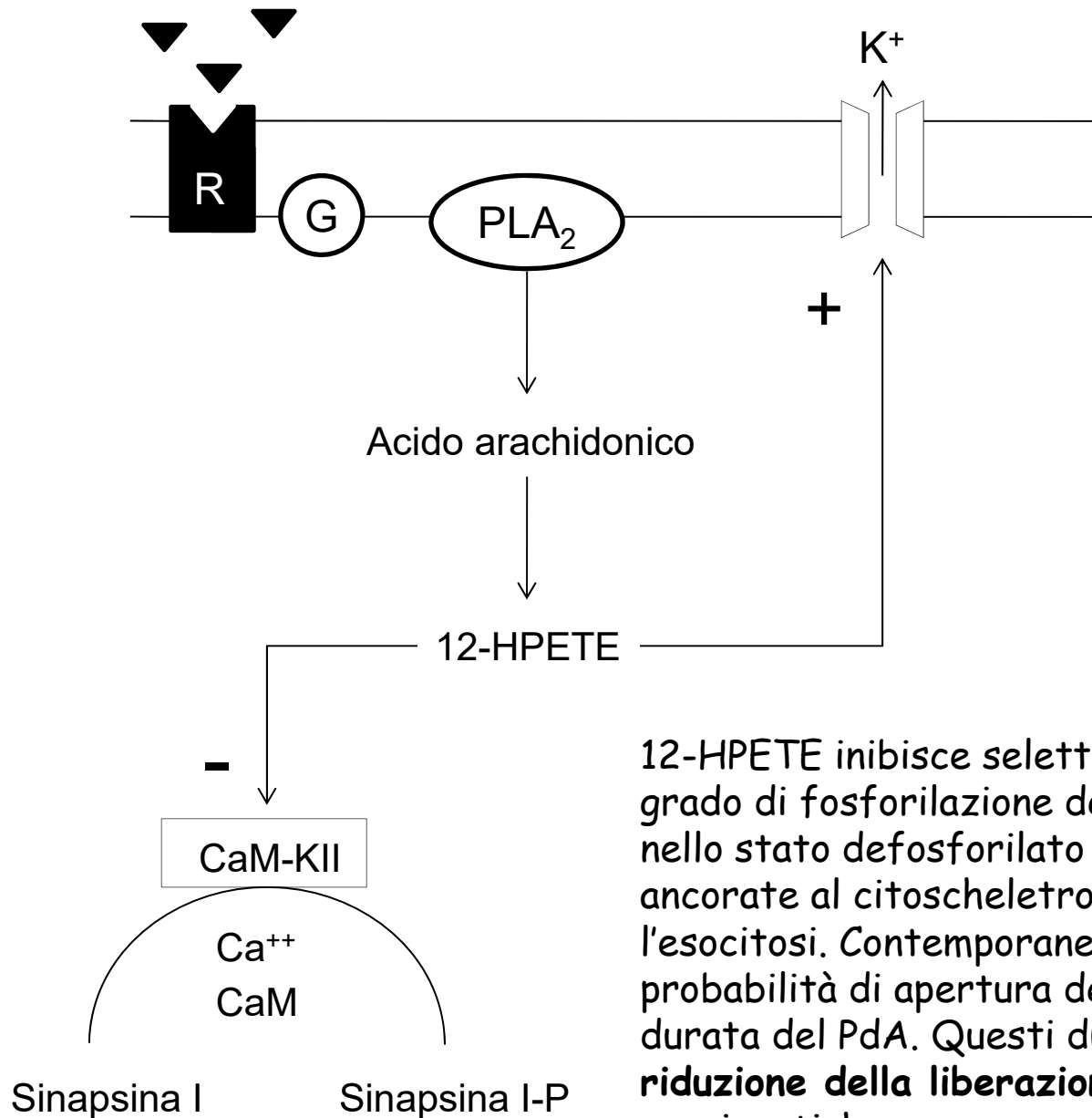
Sintesi di un messaggero intracellulare

C₂ Effect of 12-HPETE



Il messaggero intracellulare è il 12 HPETE

Inibizione presinaptica mediata da secondo messaggero



12-HPETE inibisce selettivamente la CaM-KII riducendo il grado di fosforilazione della sinapsina I. Questa proteina nello stato defosforilato mantiene le vescicole sinaptiche ancorate al citoscheletro limitandone la disponibilità per l'esocitosi. Contemporaneamente il 12-HPETE aumenta la probabilità di apertura dei canali del K⁺ riducendo la durata del PdA. Questi due effetti concorrono alla **riduzione della liberazione del NT** dalle terminazioni presinaptiche.

