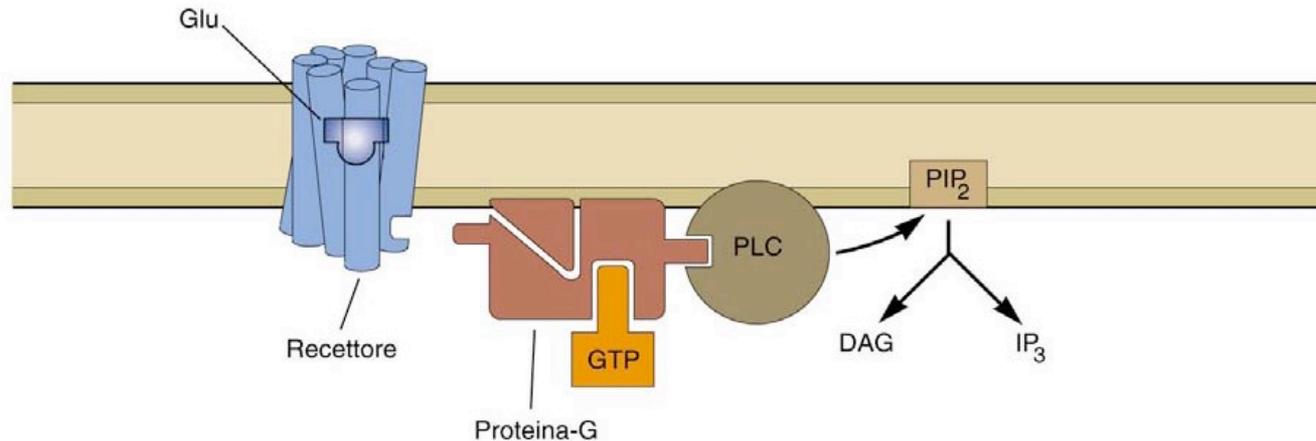


Recettori metabotropici

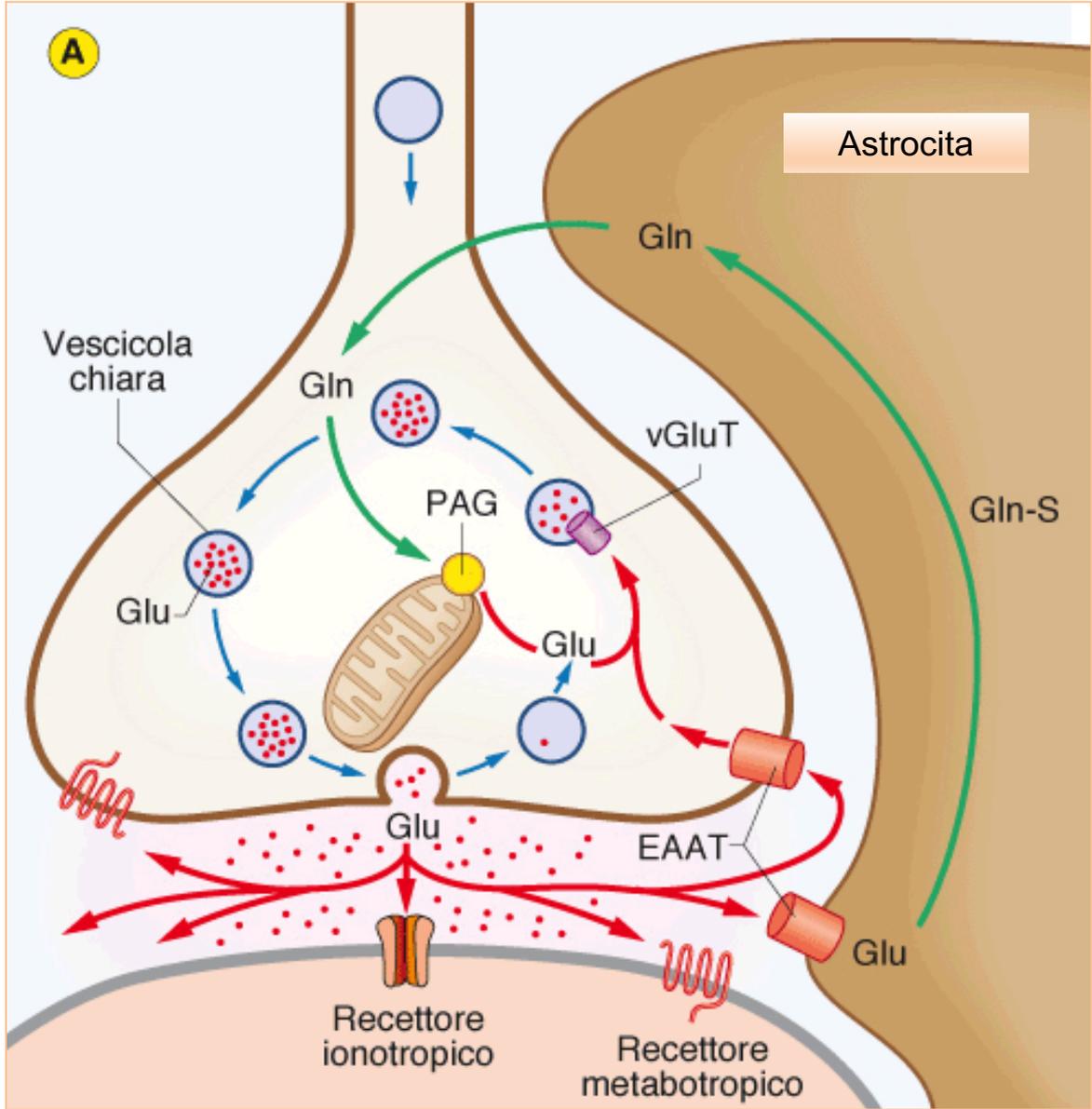
- Gruppo I: mGluR1, mGluR5: Gq, attivazione della fosfolipasi C (PLC)
- Gruppo II: mGluR2, mGluR3: Gi, inibizione dell'adenialto ciclasi (AC)
- Gruppo III: mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8: Gi, inibizione dell'AC

B Recettore dipendente da secondo messaggero (metabotropico)



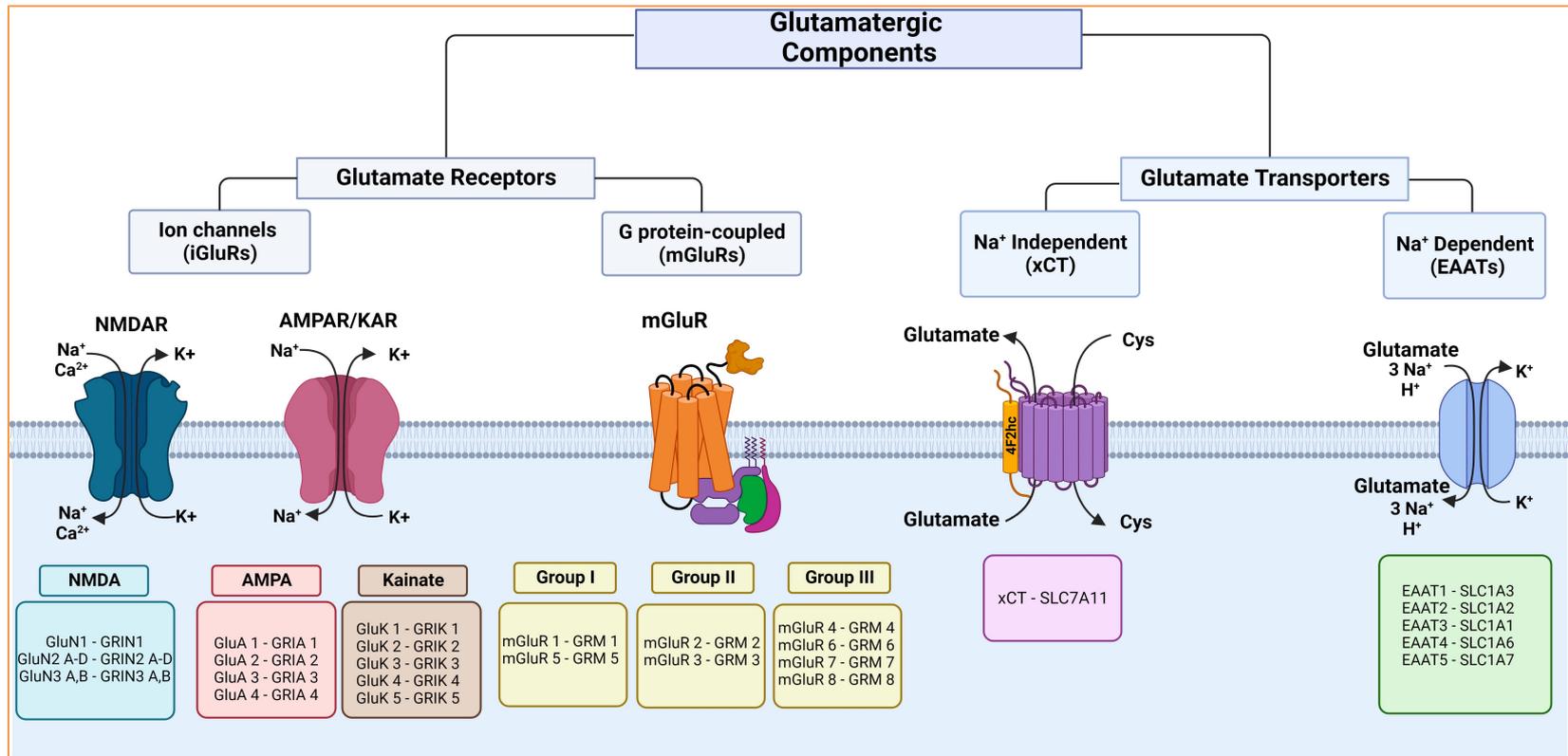
- Pochi agonisti ed antagonisti selettivi
- Coinvolti nell'ansia, crisi epilettiche, neuroprotezione, sostanze di abuso (*ad es. topi mGluR5 KO non hanno auto-somministrazione di cocaina*), apprendimento

La sinapsi glutamatergica



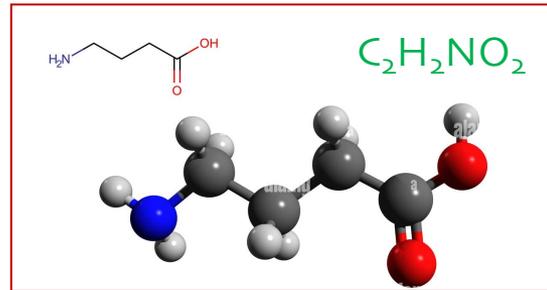
PAG: phosphate Activated Glutaminase
Gln-S: Glutamine synthase
EAAT: Excitatory Amino Acid Transporter

Visione d'insieme dei componenti glutamatergici

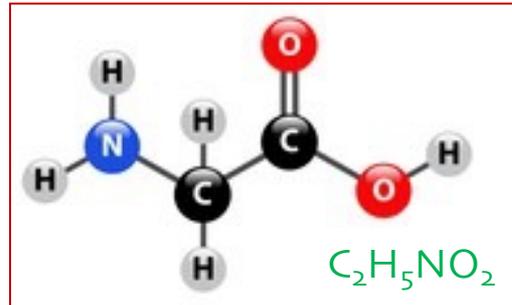


Aminoacidi inibitori del SNC

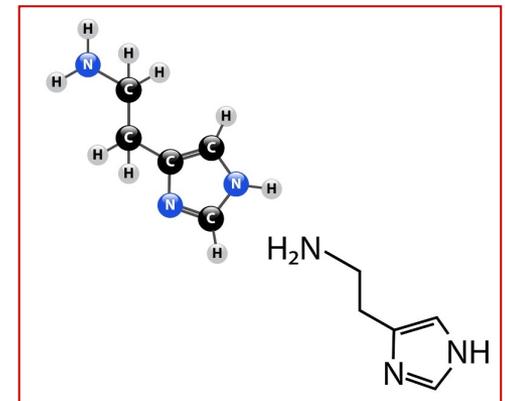
GABA (γ -aminobutyric acid)



Glicina



Istamina
(da aminoacido istidina per decarbossilazione)



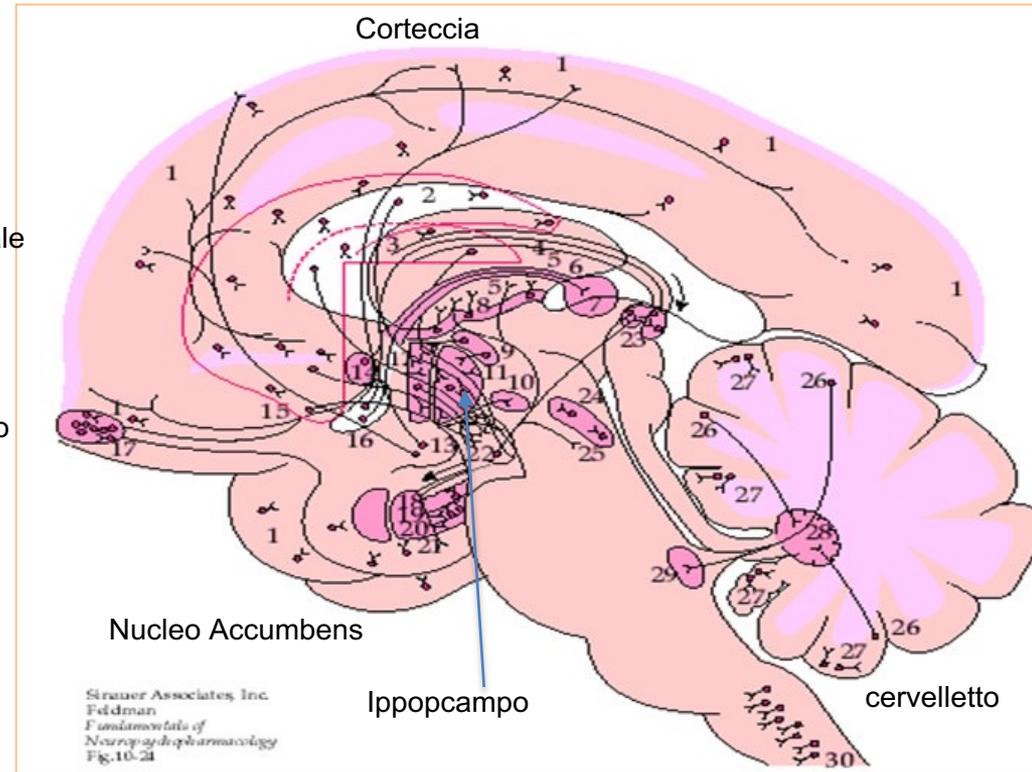
Circuiti GABAergici

Presenza di GABA (mM):

- Corteccia
- Bulbo olfattivo
- Cervelletto
- Ippocampo
- Striato
- Nuclei della base
- Substantia nigra
- Globo pallido
- Ponte/Bulbo

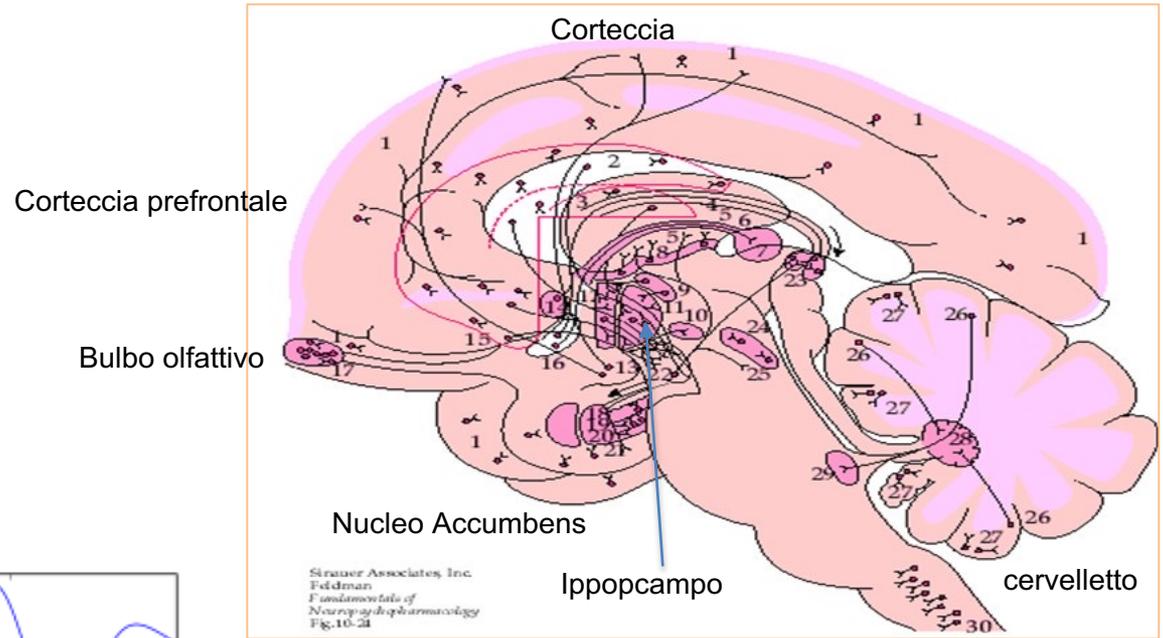
Corteccia prefrontale

Bulbo olfattivo

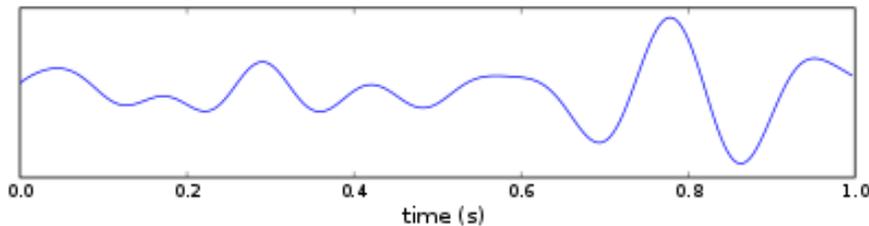


- Normalmente presente in interneuroni di circuiti locali
- Anche presente in:
 - Cellule Amacrine della retina (media le interazioni laterali tra le cellule bipolari e i dendriti delle cellule gangliari)
 - Cellule granulari del bulbo olfattivo
 - *Basket cells* dell'ippocampo e del cervelletto (neuroni inibitori i cui copri cellulari sono all'interno dello strato delle cellule di Purkinje -PC- e i cui assoni formano arborizzazioni terminali a canestro che circondano i corpi cellulari delle PC)

Circuiti GABAergici



Oscillazioni teta



La liberazione di GABA nei circuiti locali partecipa alla generazione di oscillazioni dell'attività spontanea dei neuroni cerebrali, come le **oscillazioni teta** (che determinano *il ritmo teta*, con frequenze diverse). Queste sono alla base di vari aspetti funzionali cognitivi e comportamentali, inclusi l'apprendimento, la memoria e la navigazione spaziale. Può essere registrato mediante diverse tecniche elettrofisiologiche come l'elettroencefalogramma (EEG), sia profondo (elettrodi interni) che extracranico.

Come agisce il GABA?

Nel SNC, il GABA inibisce l'attività di neuroni noradrenergici, serotoninergici (5-HT), colinergici e peptidergici

L'attività inibitoria si esercita attraverso l'azione di recettori post-sinaptici e pre-sinaptici

Recettori Post-sinaptici:

- Inducono iperpolarizzazione in seguito all'aumento della conduttanza per il Cl^- , con conseguente aumento della soglia di eccitabilità
- Nelle cellule piramidali dell'ippocampo l'iperpolarizzazione è causata dall'aumento della conduttanza al K^+

Recettori Pre-sinaptici:

- Inducono una corrente entrante di Cl^- che rallenta e stabilizza la depolarizzazione locale (mantenendo uno stato di refrattarietà) con conseguente blocco del rilascio del NT (neuroni peptidergici della neuroipofisi)
- Inibisce le correnti di Ca^{2+} pre-sinaptico (cellule dei gangli delle radici dorsali)

Recettori del GABA

Due classi di recettori

- GABA_A e GABA_C ionotropi
- GABA_B metabotropi

GABA_A

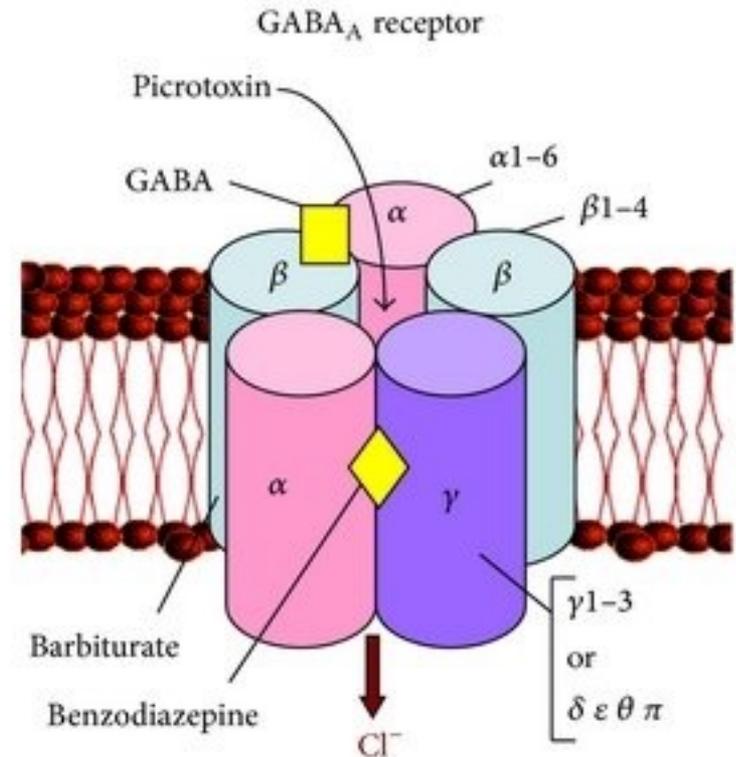
recettore pentamerico costituito da tre tipi di subunità che si associano con una configurazione 2 α 2 β 1 γ (oppure 1 δ , ϵ , θ , π)

Il sito di legame per il GABA è localizzato tra le subunità α e β

Siti di legame anche per:

- **benzodiazepine** (α - γ) (es. Valium): aumenta l'azione del GABA (sedativo, ipnotico, anticonvulsante, anestetico, miorilassante)
- **Barbiturici** (β), liposubili: sedazione e anestesia. Tutte le azioni delle benzodiazepine
- **Alcohol**: Effetti ansiolitici e sedativi

GABA_A



Recettori del GABA

Due classi di recettori

- GABA_A e GABA_C ionotropi
- GABA_B metabotropi

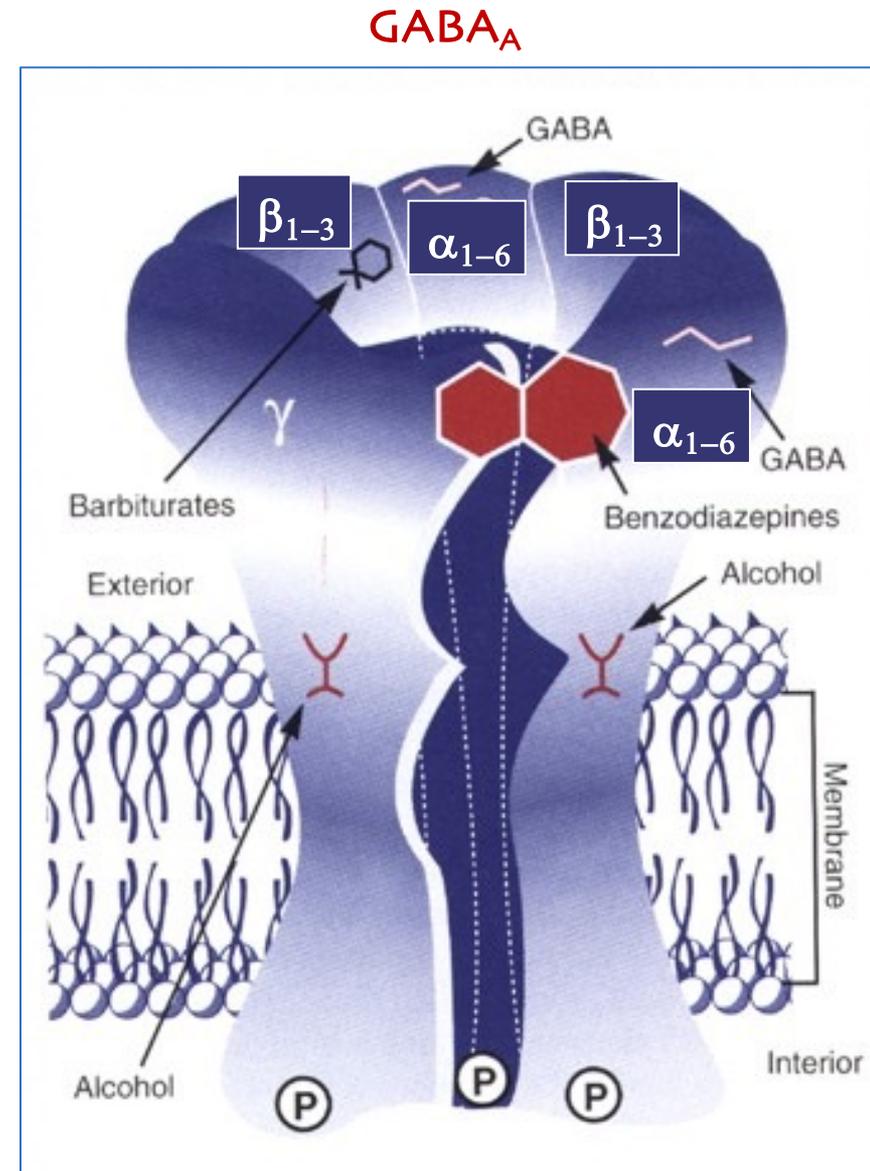
GABA_A

recettore pentamerico costituito da tre tipi di subunità che si associano con una configurazione 2 α 2 β 1 γ (oppure 1 δ , ϵ , θ , π)

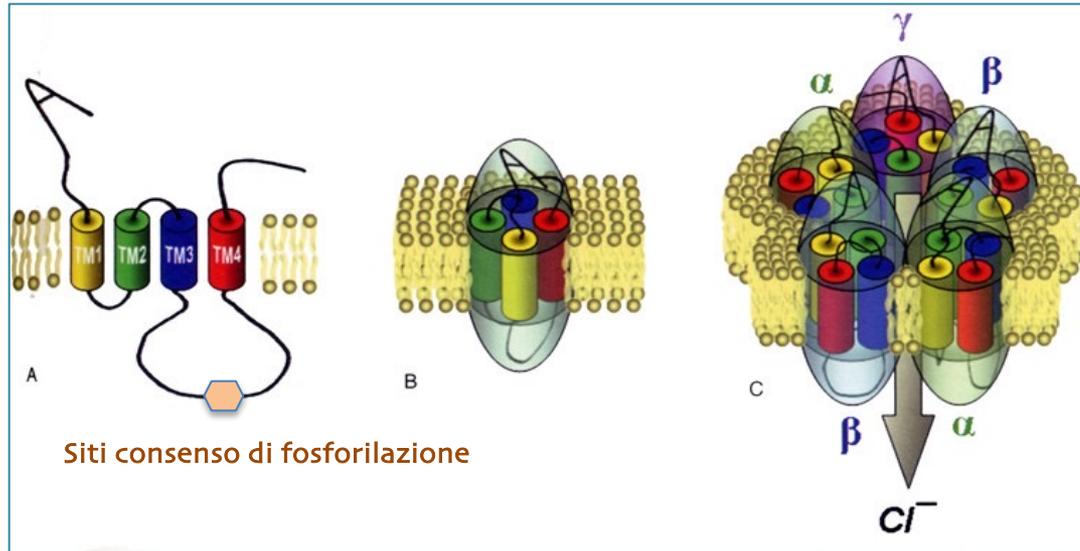
Il sito di legame per il GABA è localizzato tra le subunità α e β

Siti di legame anche per:

- **benzodiazepine** (α - γ) (es. Valium): aumenta l'azione del GABA (sedativo, ipnotico, anticonvulsante, anestetico, miorilassante)
- **Barbiturici** (β), liposubili: sedazione e anestesia. Tutte le azioni delle benzodiazepine
- **Alcohol**: Effetti ansiolitici e sedativi



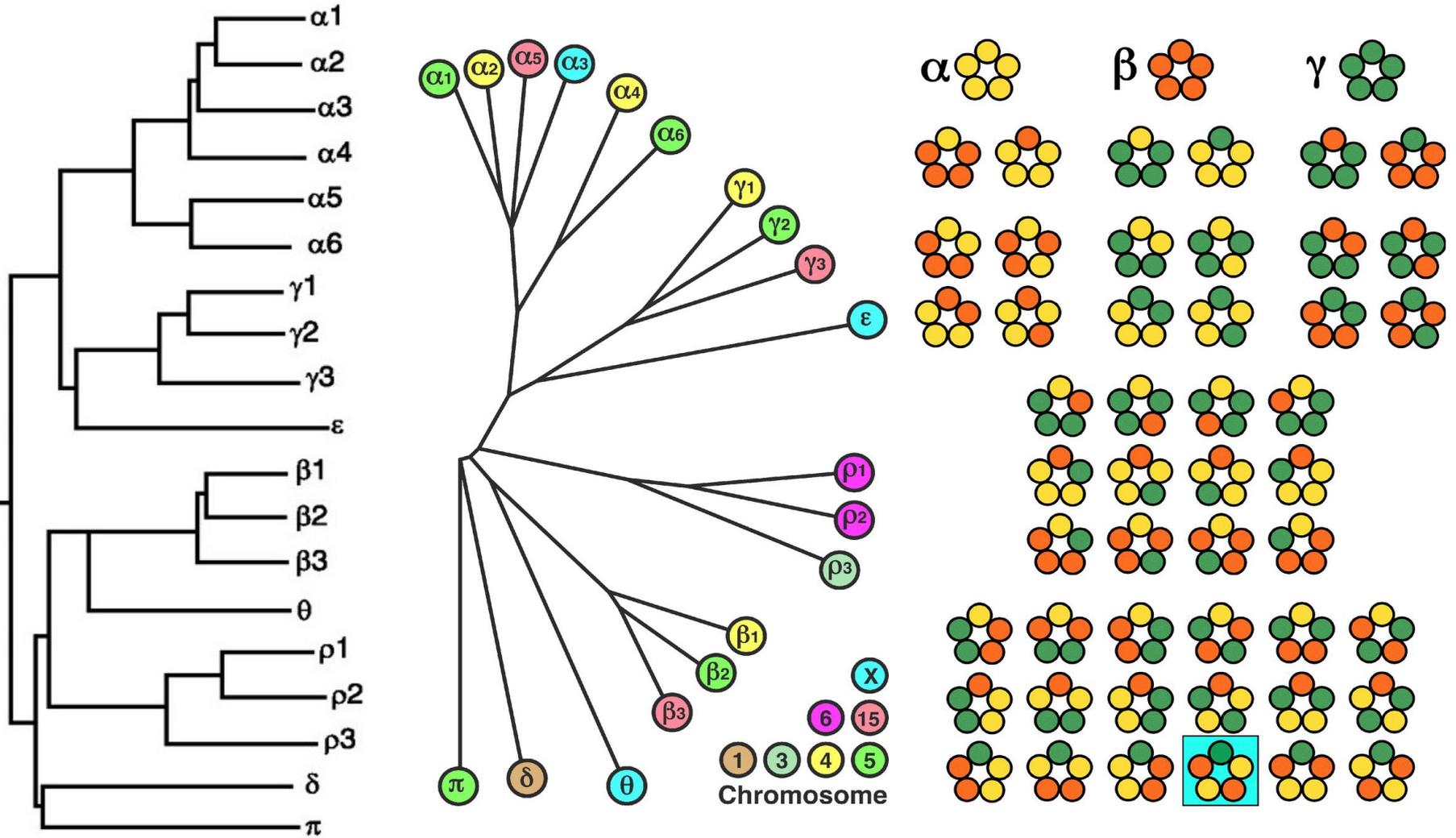
Recettori del GABA



Ogni subunità è formata da 4 alfa-eliche transmembrana (terminazione amminica e carbossilica extracellulari)

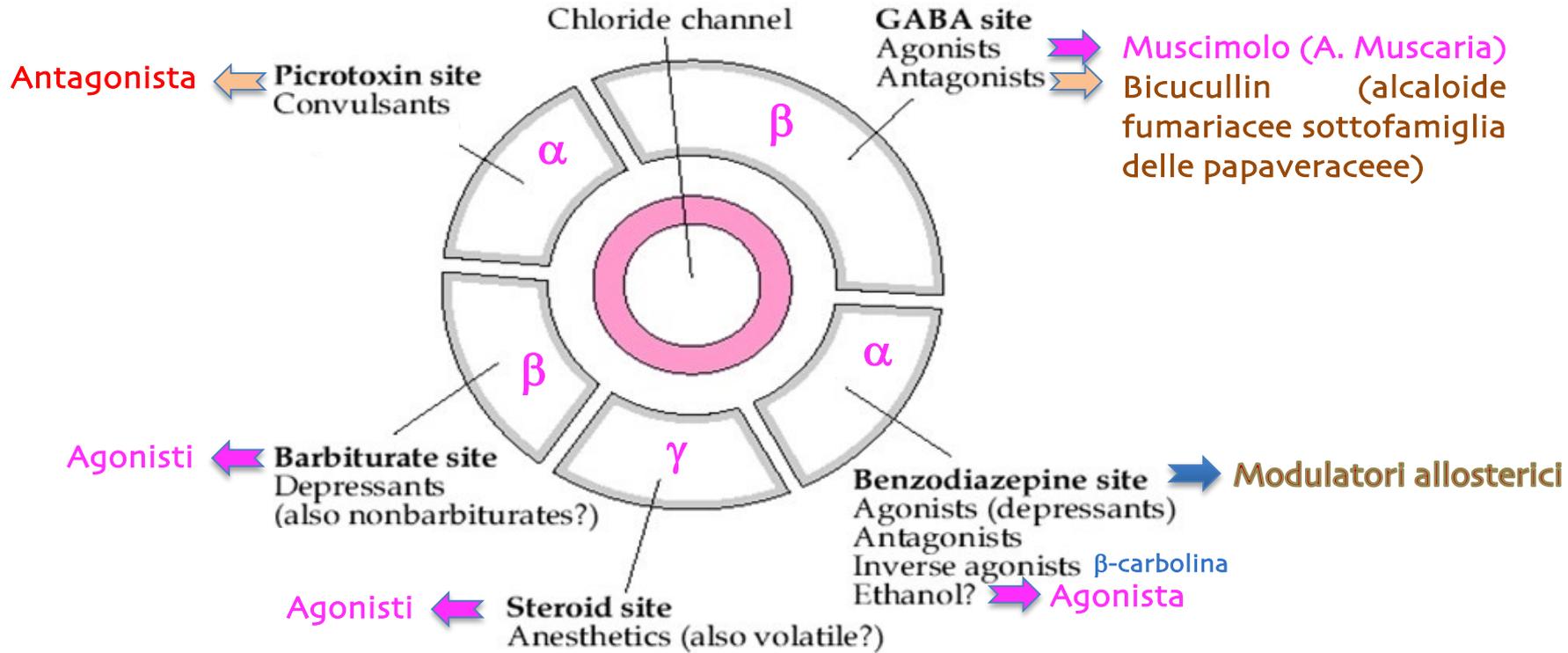
GABA_A

Recettori del GABA



Ciascuna subunità è presente in diverse isoforme che possono associarsi tra loro in un elevato numero di combinazioni, di cui la più comune nel cervello è la $\alpha 1\beta 2\gamma 2$

La sensibilità alle diverse sostanze varia con il variare della composizione in subunità

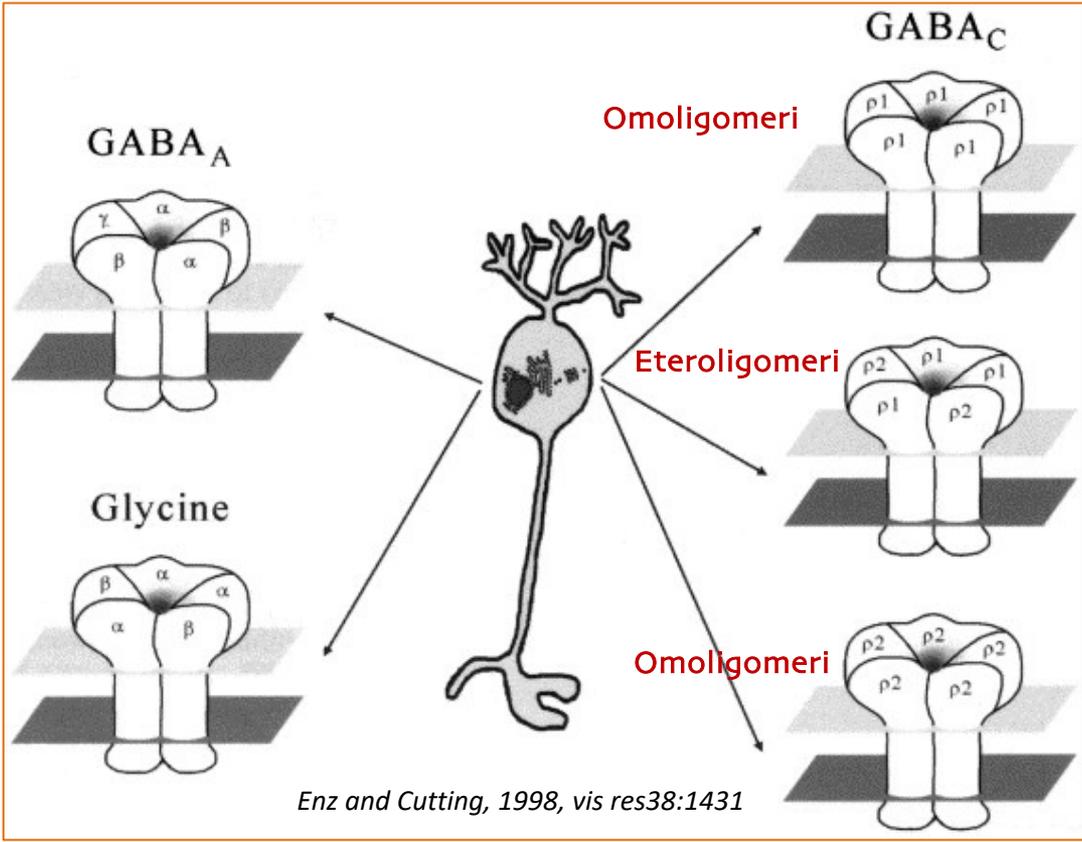


Recettore	GABA _A
Effettore	Cloro
Agonista	Muscimolo
Antagonista	Bicucullin

GABA_C

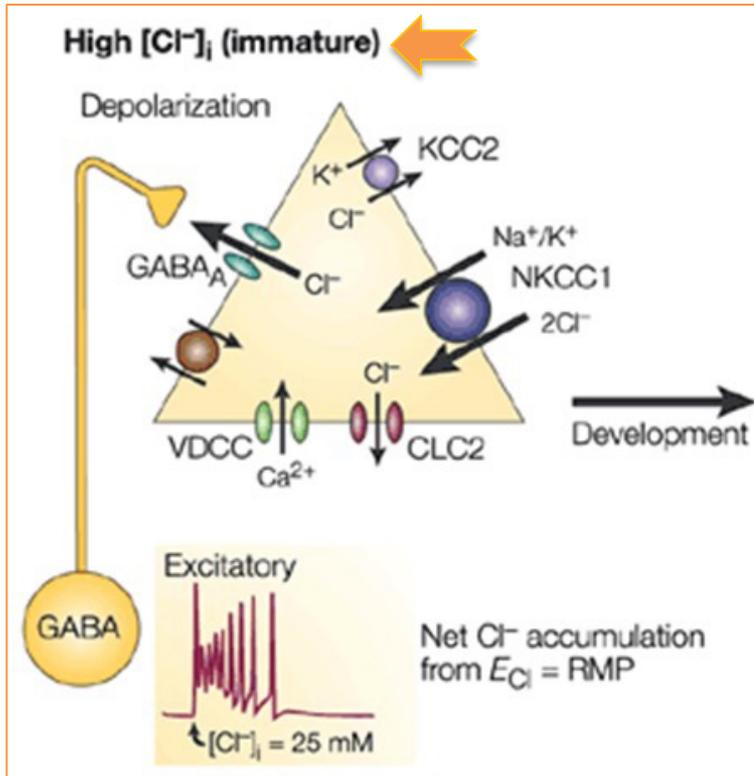
Recettori del GABA

- Formati da pentameri, omo- e etero-oligomeri di subunità ρ (ρ1-3)
- Presenti in diverse regioni cerebrali, nel midollo spinale e nella retina
- Hanno proprietà elettrofisiologiche diverse dai GABA_A: una più elevata sensibilità al GABA, correnti di Cl⁻ più piccole (minore conduttanza) e non desensitizzano
- Insensibili a tutti i modulatori del GABA_A



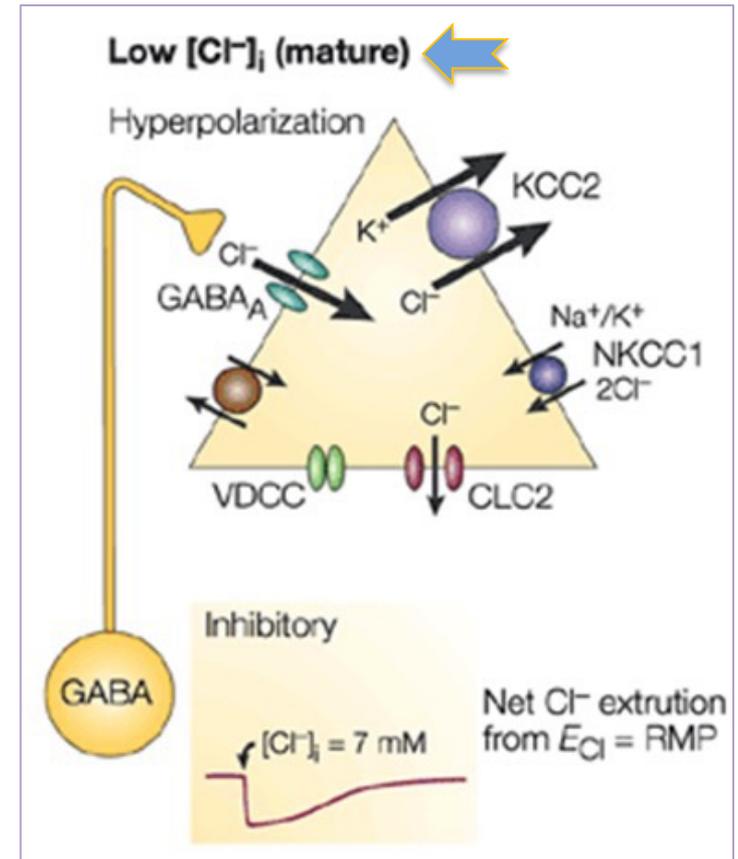
Recettore	GABA _A	GABA _C
Effettore	Cloro	Cloro
Agonista	Muscimolo	Baclophen
Antagonista	Bicucullin	Picrotoxin

GABA eccitatorio



Ma il GABA è sempre inibitorio?

GABA inibitorio



Journal of Physiology (1989), **416**, pp. 303–325
With 13 text-figures
Printed in Great Britain

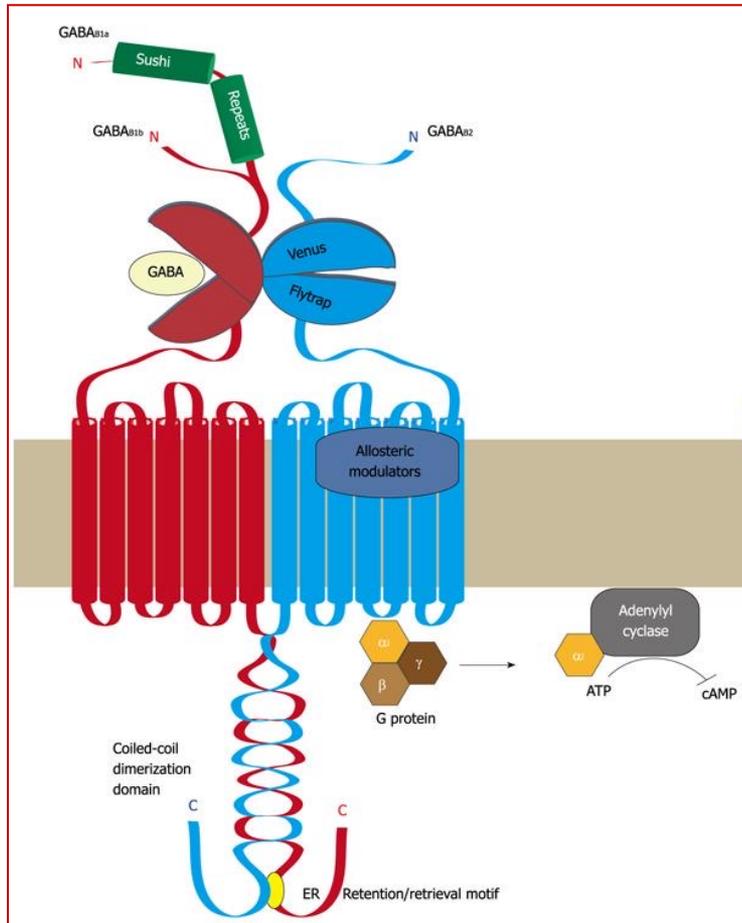
303

GIANT SYNAPTIC POTENTIALS IN IMMATURE RAT CA3 HIPPOCAMPAL NEURONES

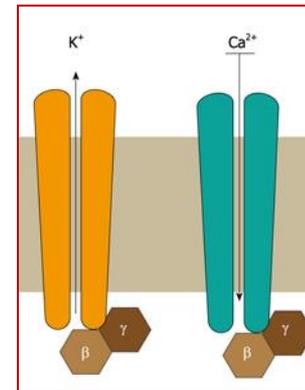
By YEHEZKEL BEN-ARI, ENRICO CHERUBINI, RENATO CORRADETTI AND JEAN-LUC GAIARSA

From the Unité 29, INSERM, Hôpital de Port-Royal, 123 Boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

(Received 13 December 1988)



Post-sinaptico



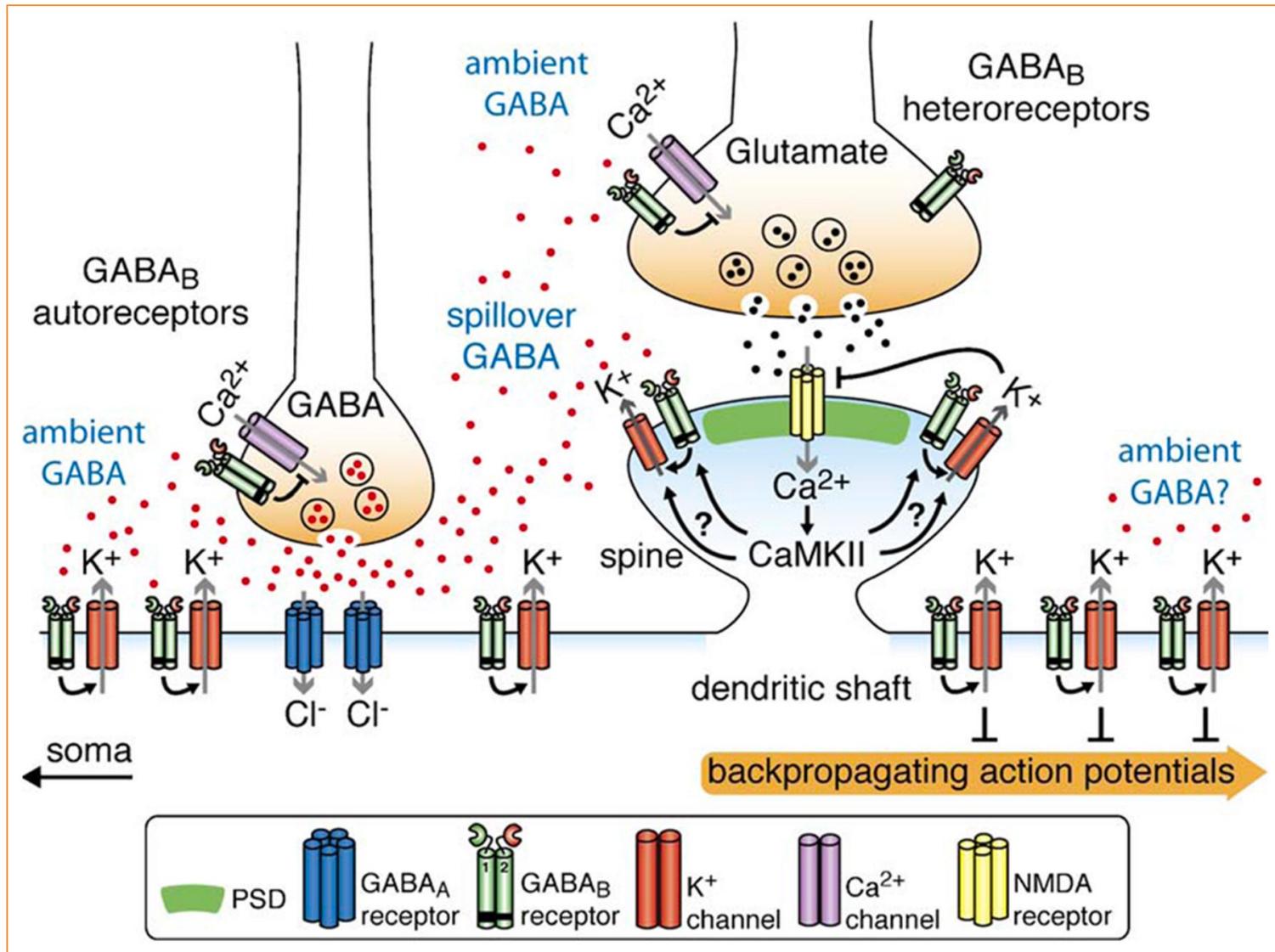
Pre-sinaptico

Recettore	GABA _B
Effettore	↑K+, ↓Ca ²⁺
Agonista	Baclofen
Antagonista	Saclofen, CGP 35348

Rilassante muscolare, trattamento nevralgia trigemino, disturbi epilettici, ansia, depressione, crisi d'astinenza

Trattamento crisi di assenza, incremento delle capacità cognitive

Localizzazione e funzione dei recettori GABA_B



La sinapsi GABAergica

- Esistono almeno 4 GAT
- GAT₁
- GAT₂
- GAT₃
- BGT
- Richiedono Na⁺ e Cl⁻ come co-trasportatori
- Trasporto mediato dal gradiente elettrochimico del Na⁺

PAG: phosphate Activated Glutaminase
GABA-T: GABA transaminasi
Gln-S: Glutamine synthase
GAD: Glutamic Acid decarboxylase
GAT: GABA transporter

