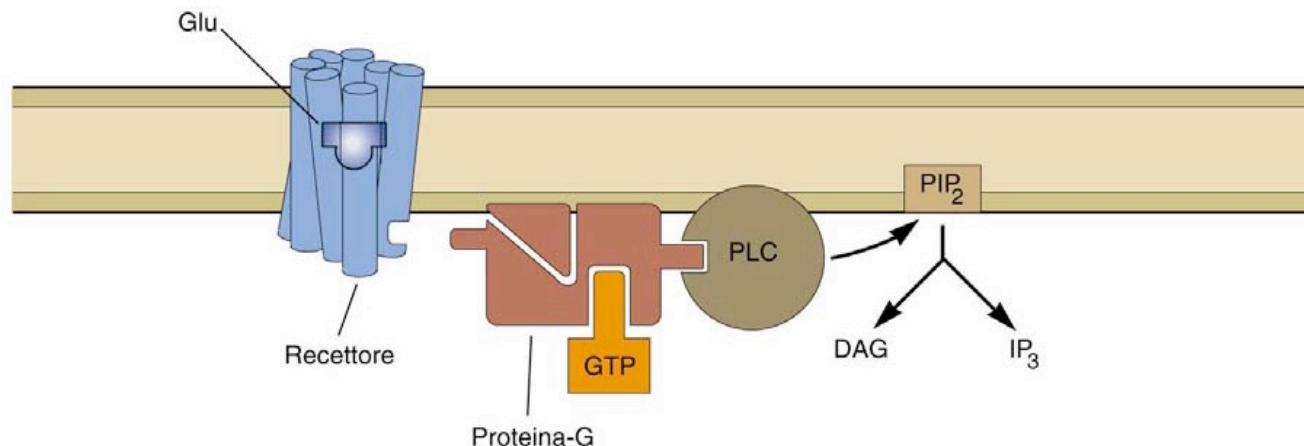


Recettori metabotropici

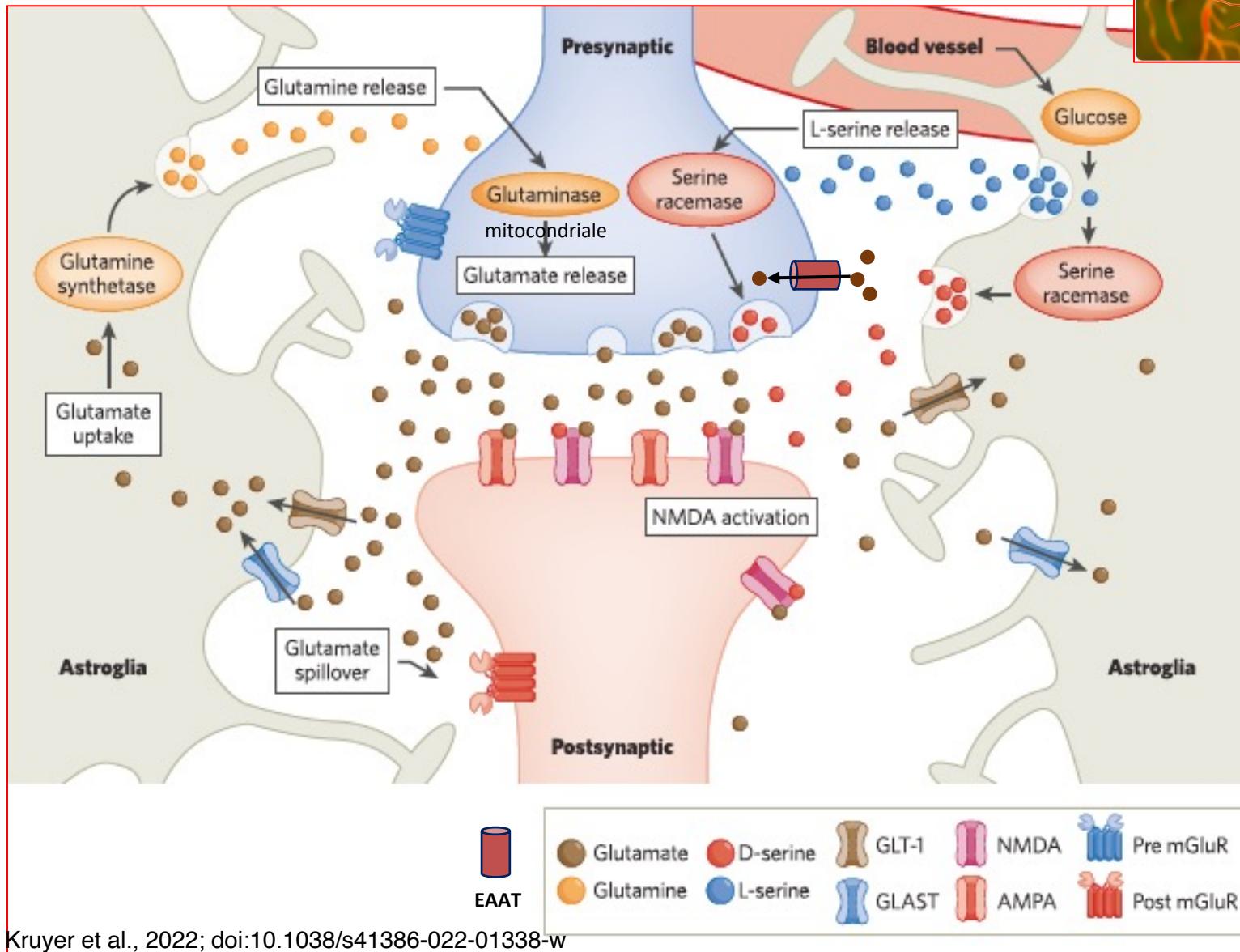
- Gruppo I: mGluR1, mGluR5: Gq, attivazione della fosfolipasi C (PLC)
- Gruppo II: mGluR2, mGluR3: Gi, inibizione dell'adenialto ciclasi (AC)
- Gruppo III: mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8: Gi, inibizione dell'AC

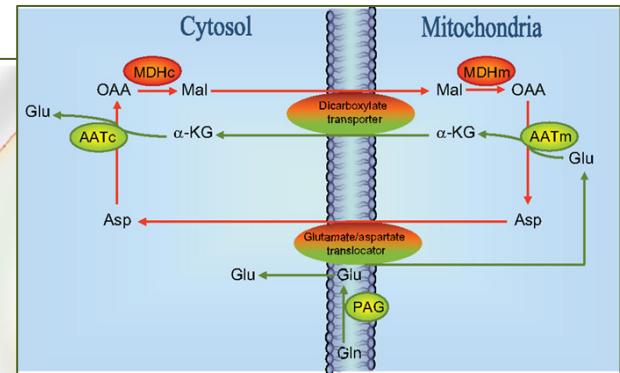
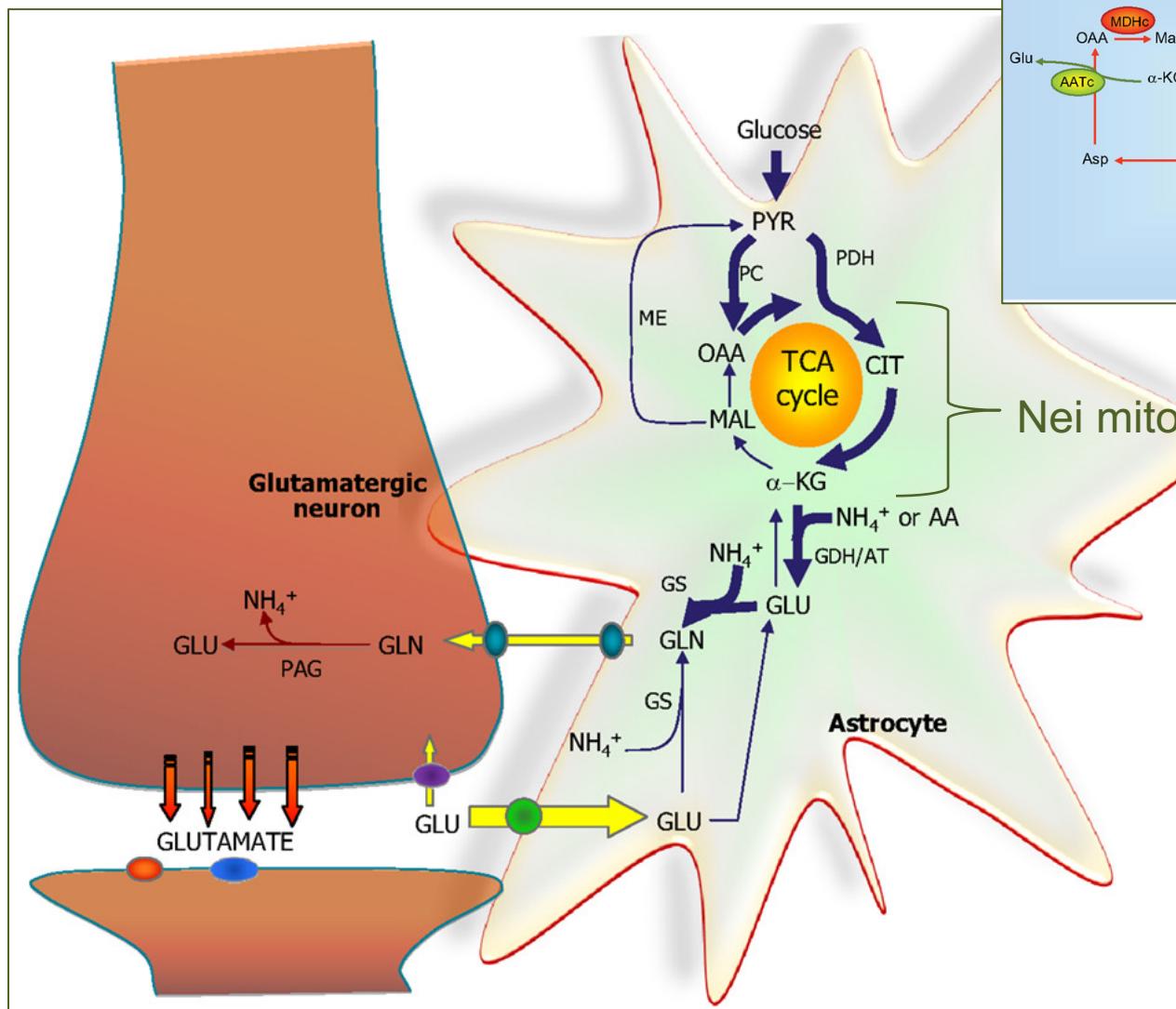
B Recettore dipendente da secondo messaggero (metabotropico)



- 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 tripartita glutamatergica e la sintesi di glutammato



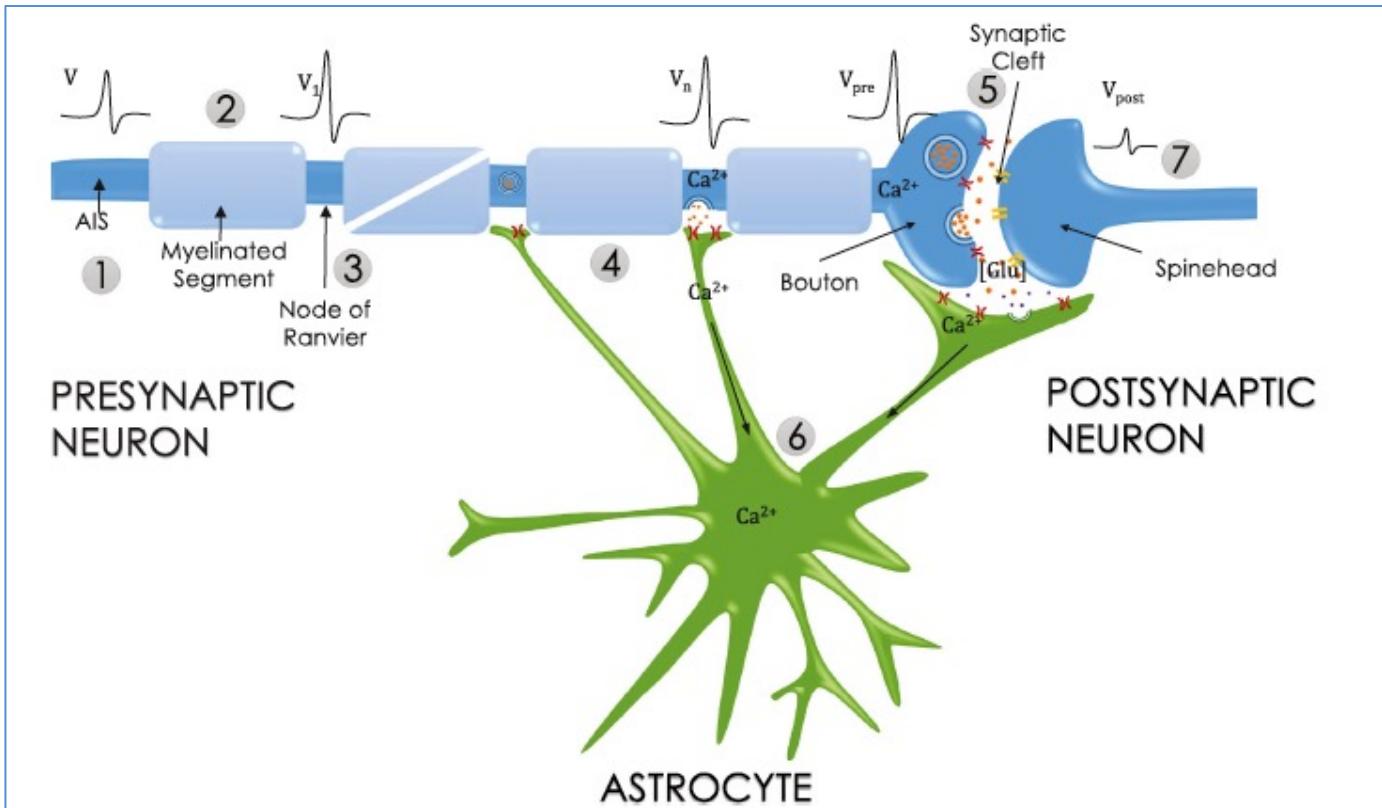


Nei mitocondri

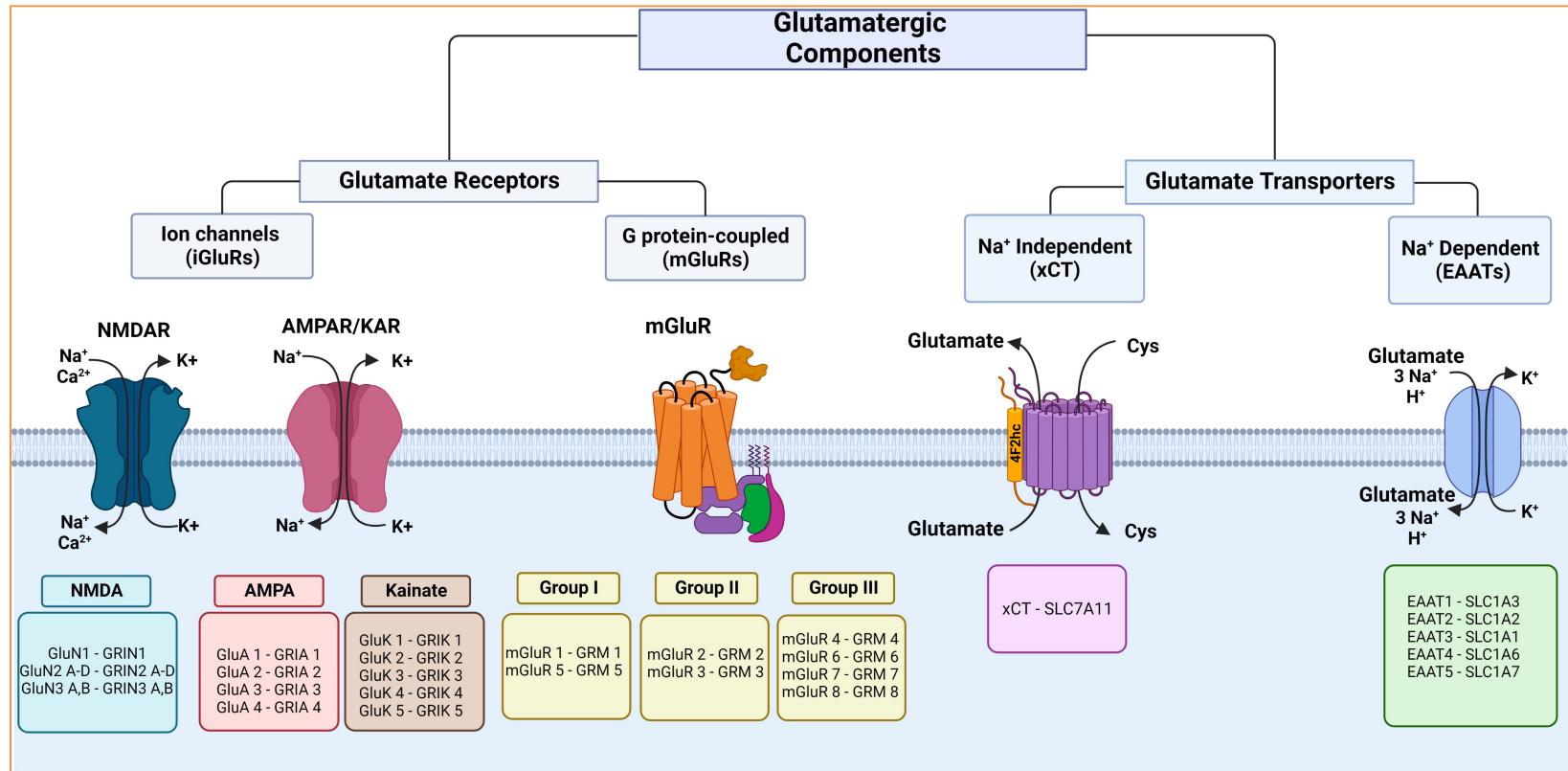
A closer look....

PAG: phosphate Activated Glutaminase
 GABA-T: GABA transaminasi
 GS: Glutaminase
 OAA: Osssalacetato
 AATm: aspartate amino transferase mit.
 AAT: aspartate amino transferase cit.

Controllo astrocitario del rilascio di glutammato: non solo sinaptico



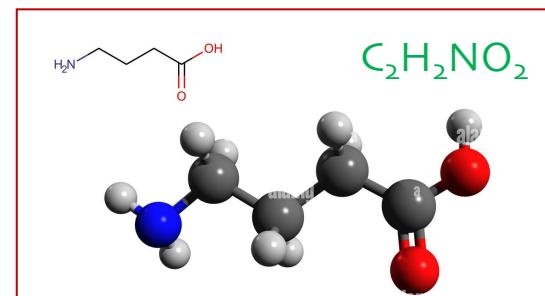
Visione d'insieme dei componenti glutamatergici



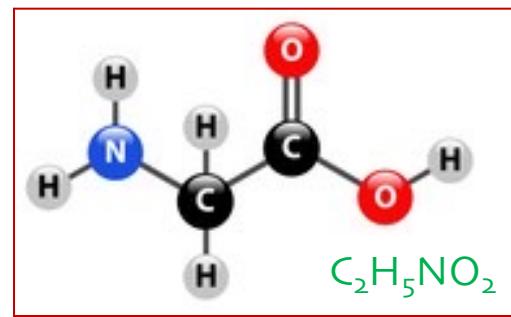
Garcia-Gaytan et al., 2022 Front Endocrinol 13:1029210.

Aminoacidi inibitori del SNC

GABA (γ -aminobutyric acid)

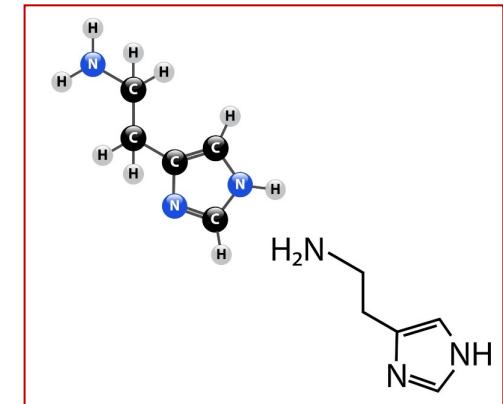


Glicina



Istamina

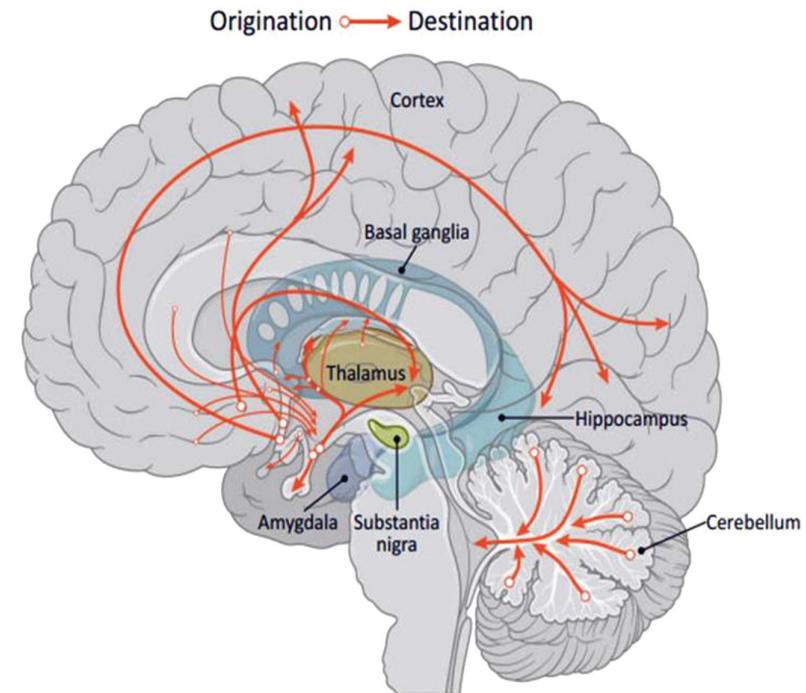
(da aminoacido istidina per decarbossilazione)



Circuiti GABAergici

Presenza di GABA (mM):

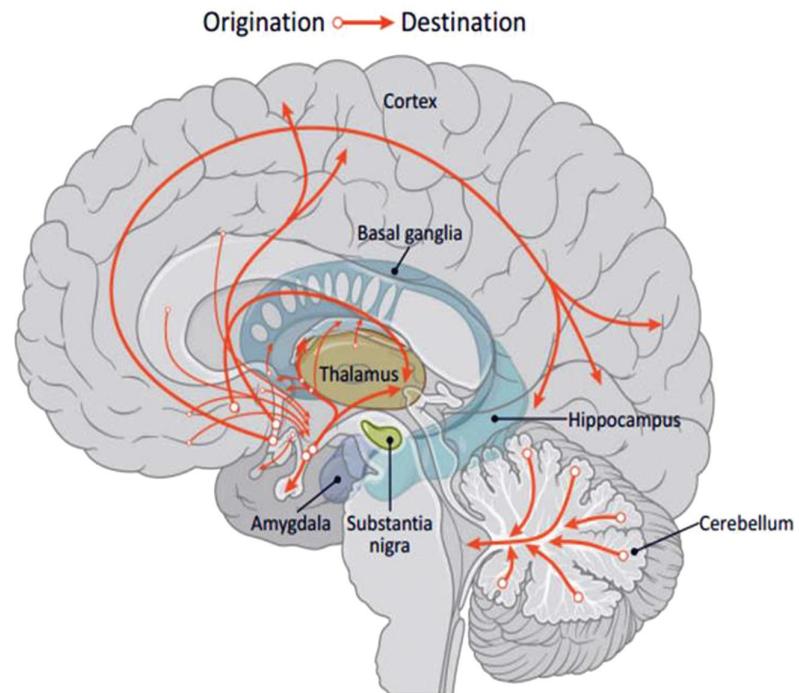
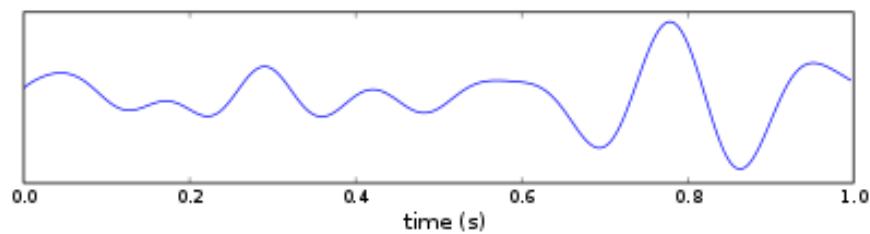
- Corteccia
- Bulbo olfattivo
- Cervelletto
- Ippocampo
- Striato
- Nuclei della base
- Substantia nigra
- Globo pallido
- Ponte/Bulbo



- 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 corpi 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, serotonergici (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)

I recettori del GABA

Due classi di recettori

- GABA_A e GABA_C ionotropi
- GABA_B metabotropi

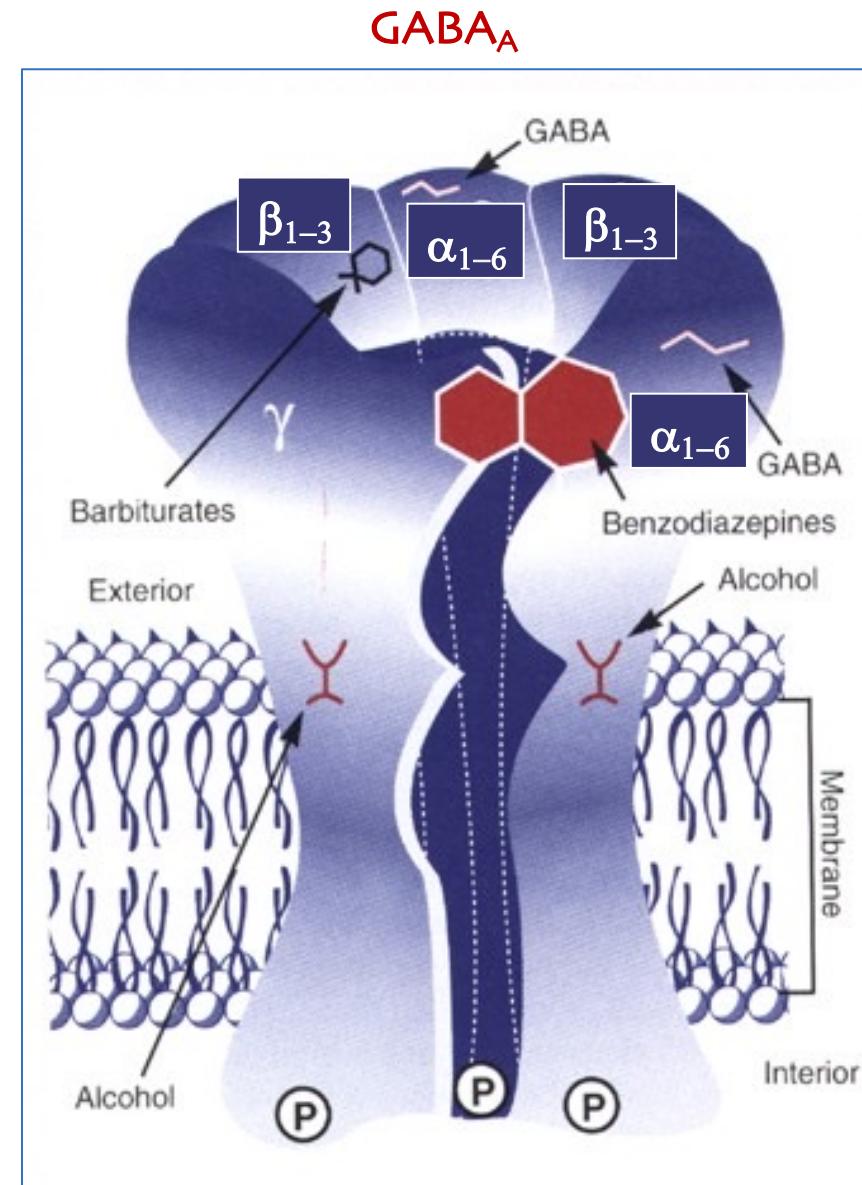
GABA_A

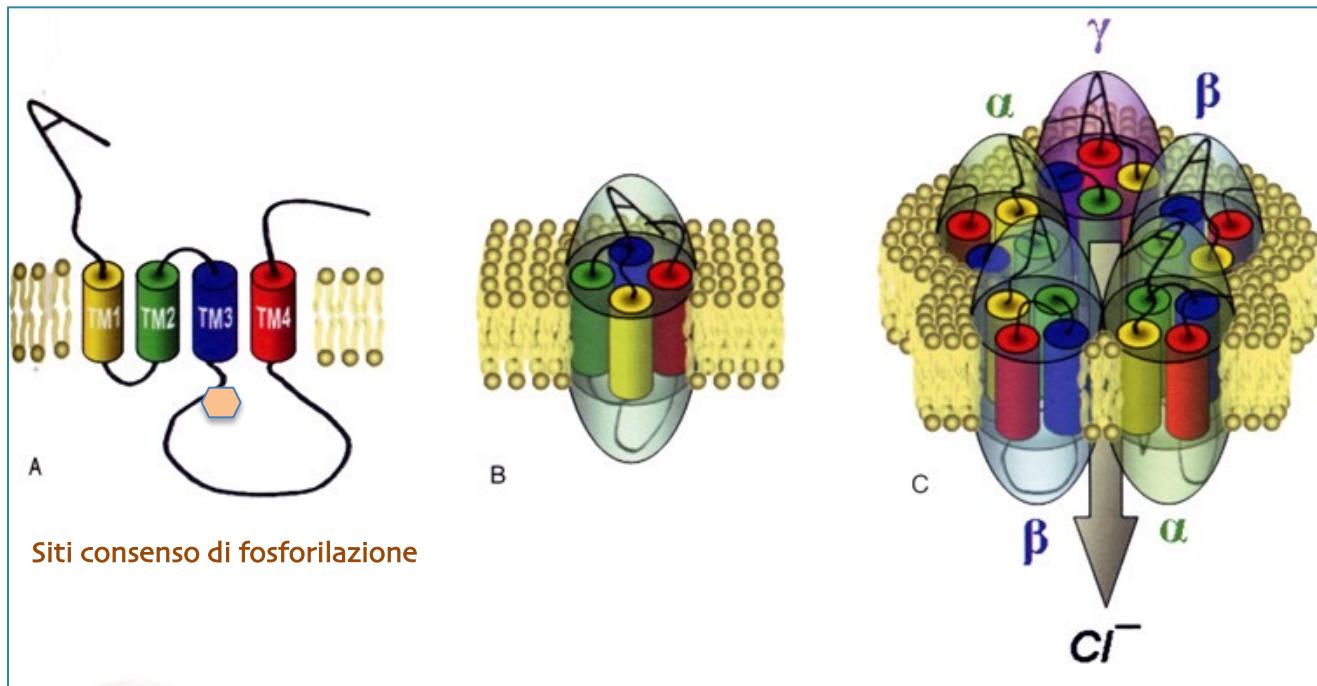
recettore pentamerico costituito da tre tipi di subunità che si associano con una configurazione $2\alpha 2\beta 1\gamma$ (oppure $1\delta, \varepsilon, \theta, \pi$)

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

Siti di legame anche per:

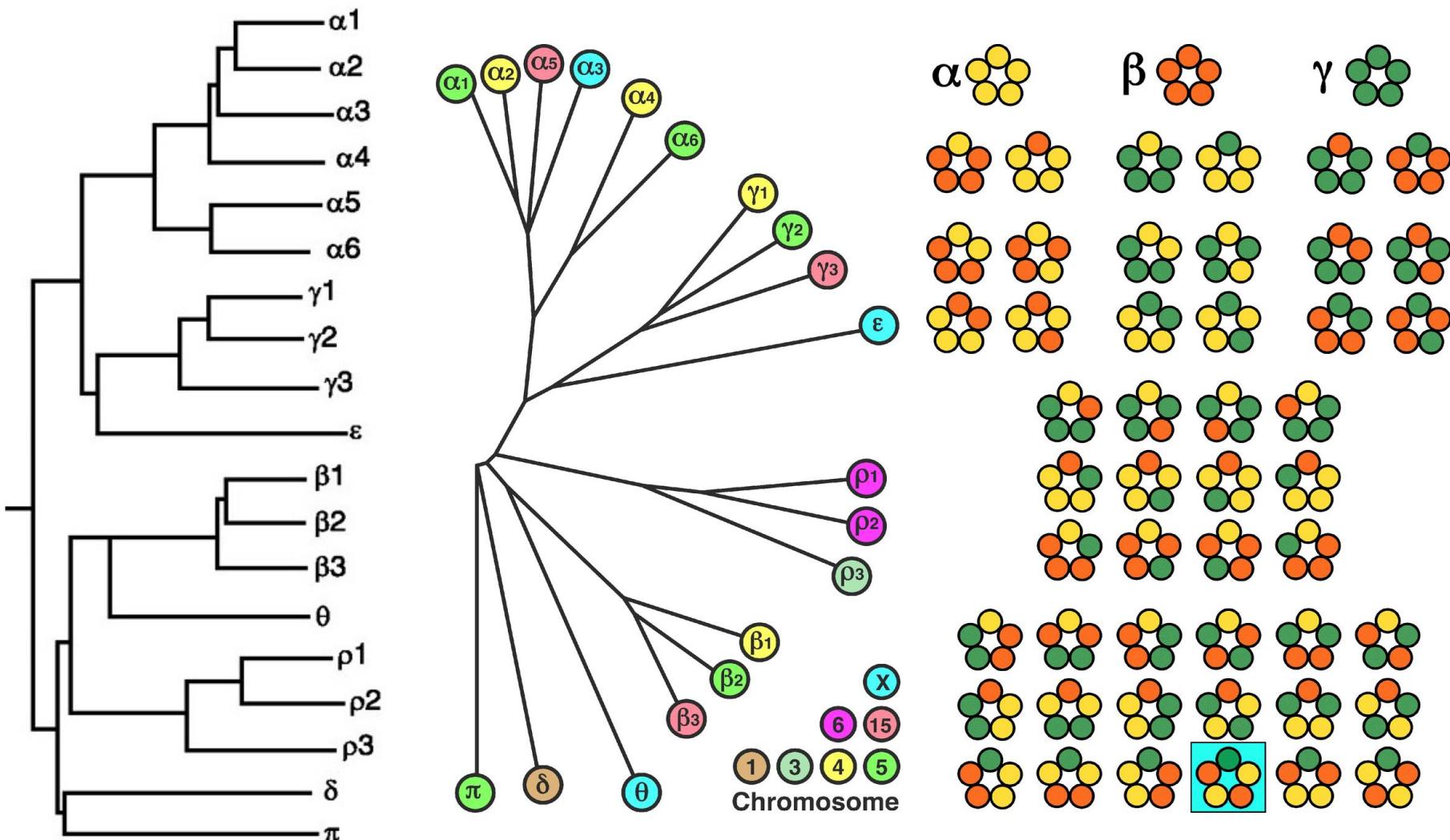
- **benzodiazepine ($\alpha-\gamma$)** (es. Valium): aumenta l'azione del GABA (sedativo, ipnotico, anticonvulsante, anestetico, miorilassante)
- **Barbiturici (β)**, liposubili: sedazione e anestesia. Tutte le azioni delle benzodiazepine
- **Alcohol**: Effetti ansiolitici e sedativi





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

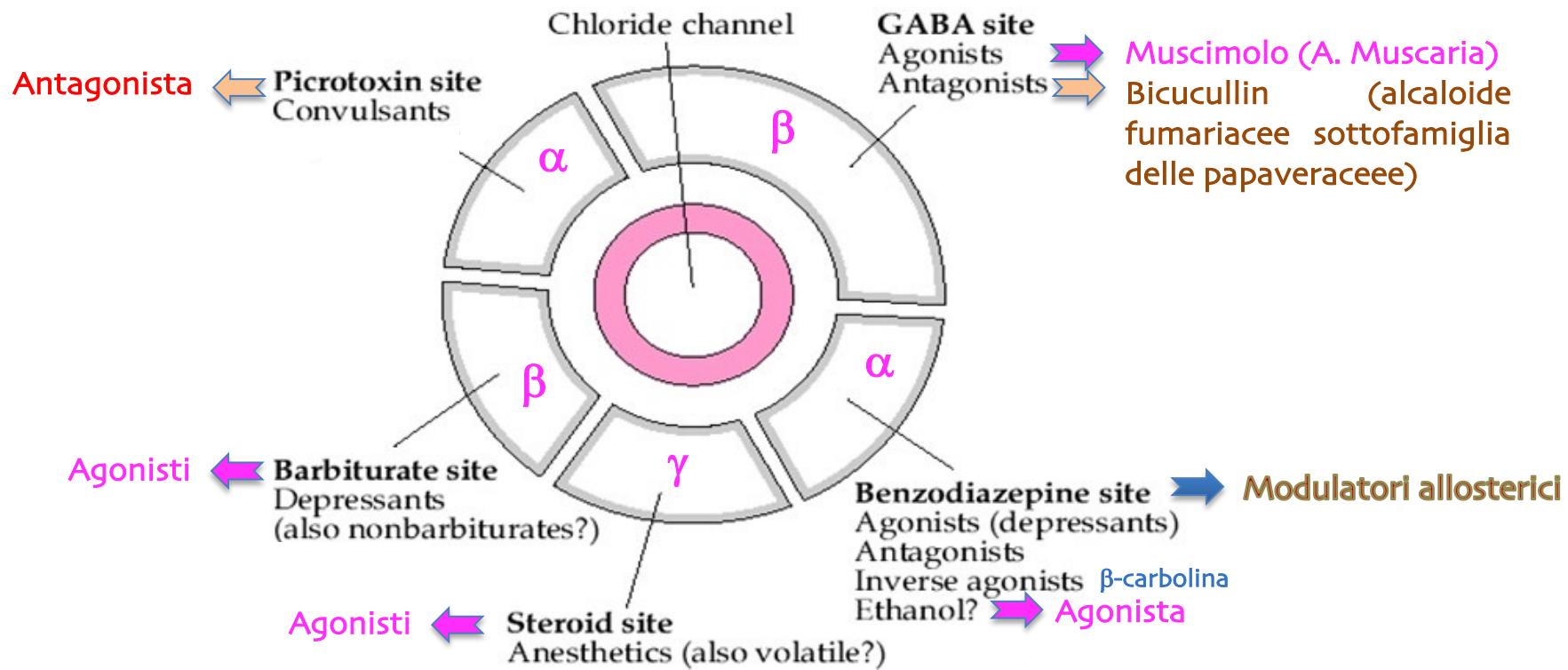
I recettori del GABA



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 $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$

I recettori del GABA

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

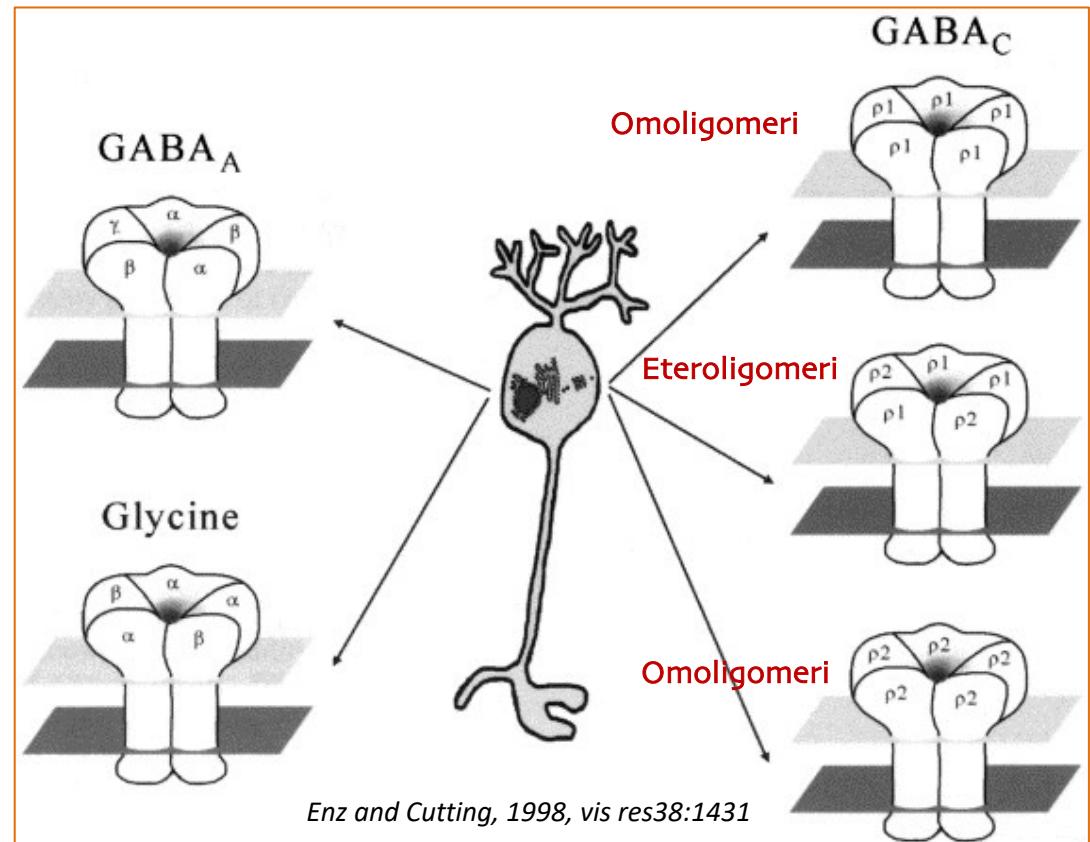


Recettore	GABA _A
Effettore	Cloro
Agonista	Muscimolo
Antagonista	Bicucullin

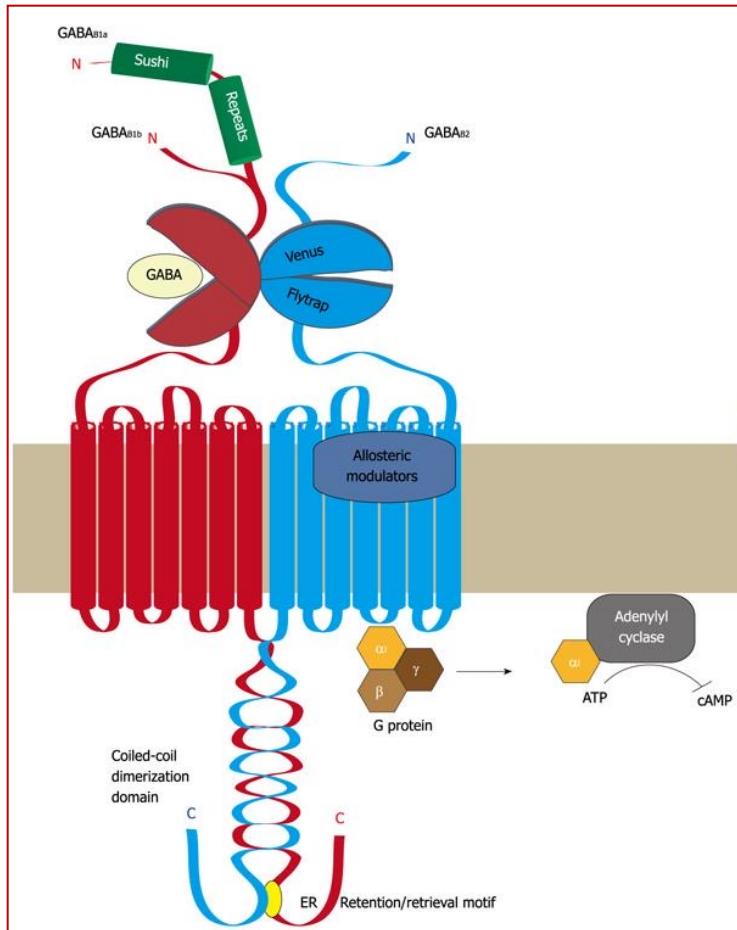
GABA_C

I recettori del GABA

- Formati da pentameri, omo- e etero-oligomeri di subunità ρ ($\rho 1-3$)
- 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

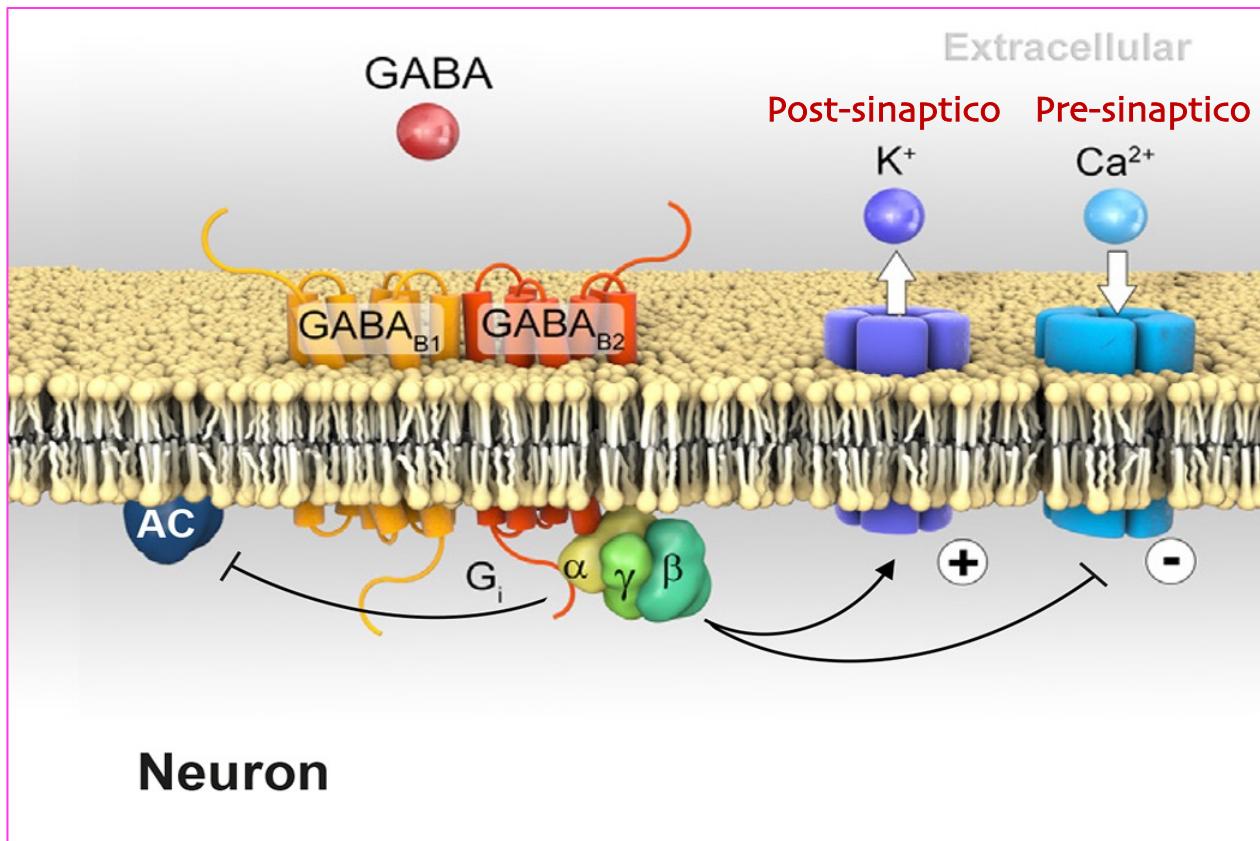


I recettori GABA_B sono eterodimenti, formati da due proteine diverse: GABA_B R1 e GABA_B R2

- I loop intracellulari di GABAB R2 sono accoppiati a proteine G di tipo Gi/o, ed è, quindi, implicato nella trasduzione del segnale
- Il dominio extracellulare di GABA_B R1 può legare il GABA, mentre il dominio extracellulare di GABA_B R2 non possiede attività di legame per il ligando

GABA_B R1:

- Due isoforme, a e b, prodotte da attivazione di differenti nello stesso gene
- Le due isoforme differiscono nel dominio extracellulare per la presenza, in GABA_{B1a}, di una coppia di "sushi repeats": moduli di controllo del complemento o "short consensus repeats"
- Il *Sushi domain* media interazioni con diverse proteine di adesione e proteine accessorie che ne modificano l'attività o la farmacologia *in vivo*



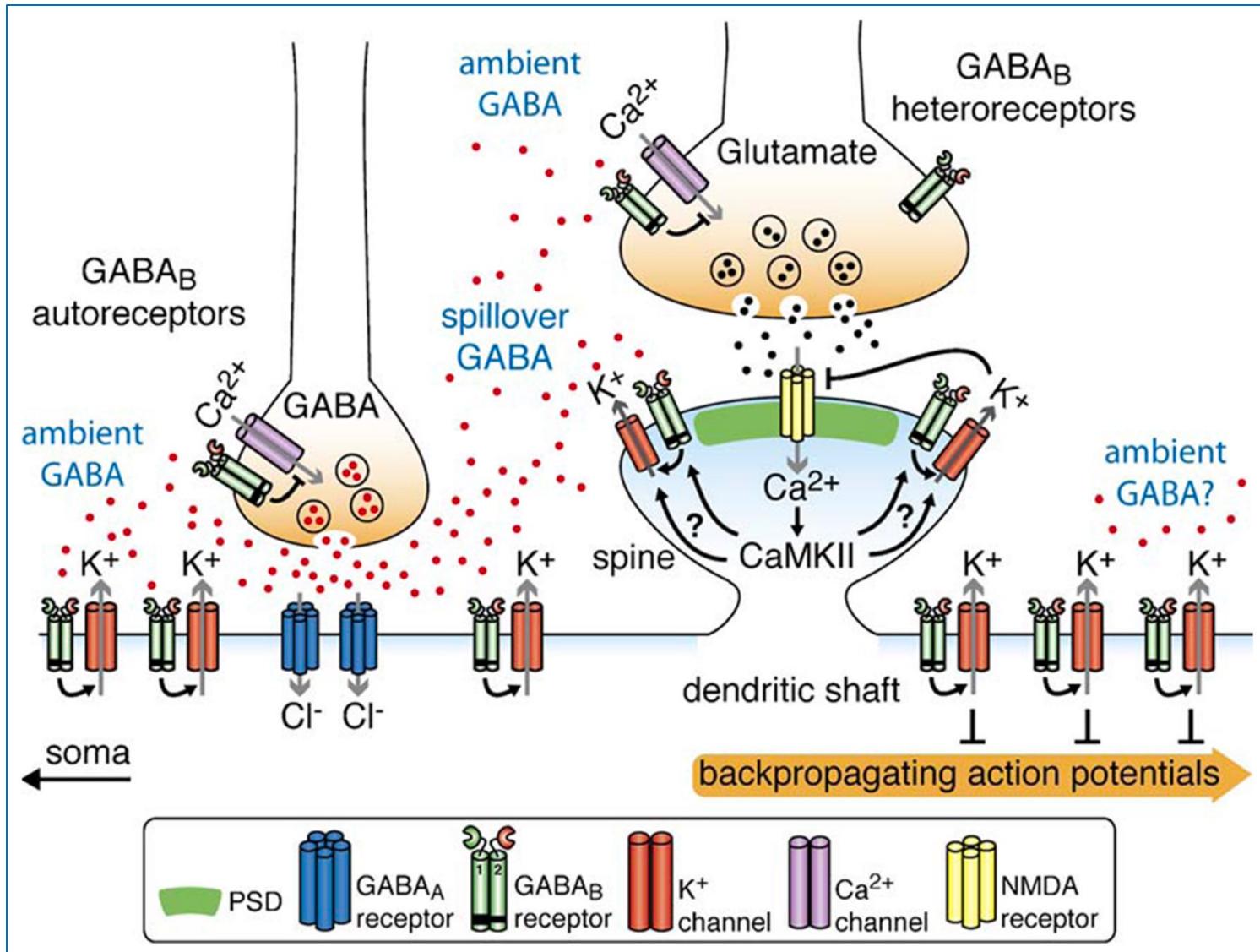
Bai et al., 2021; 10.1007/s12264-021-00693-w

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

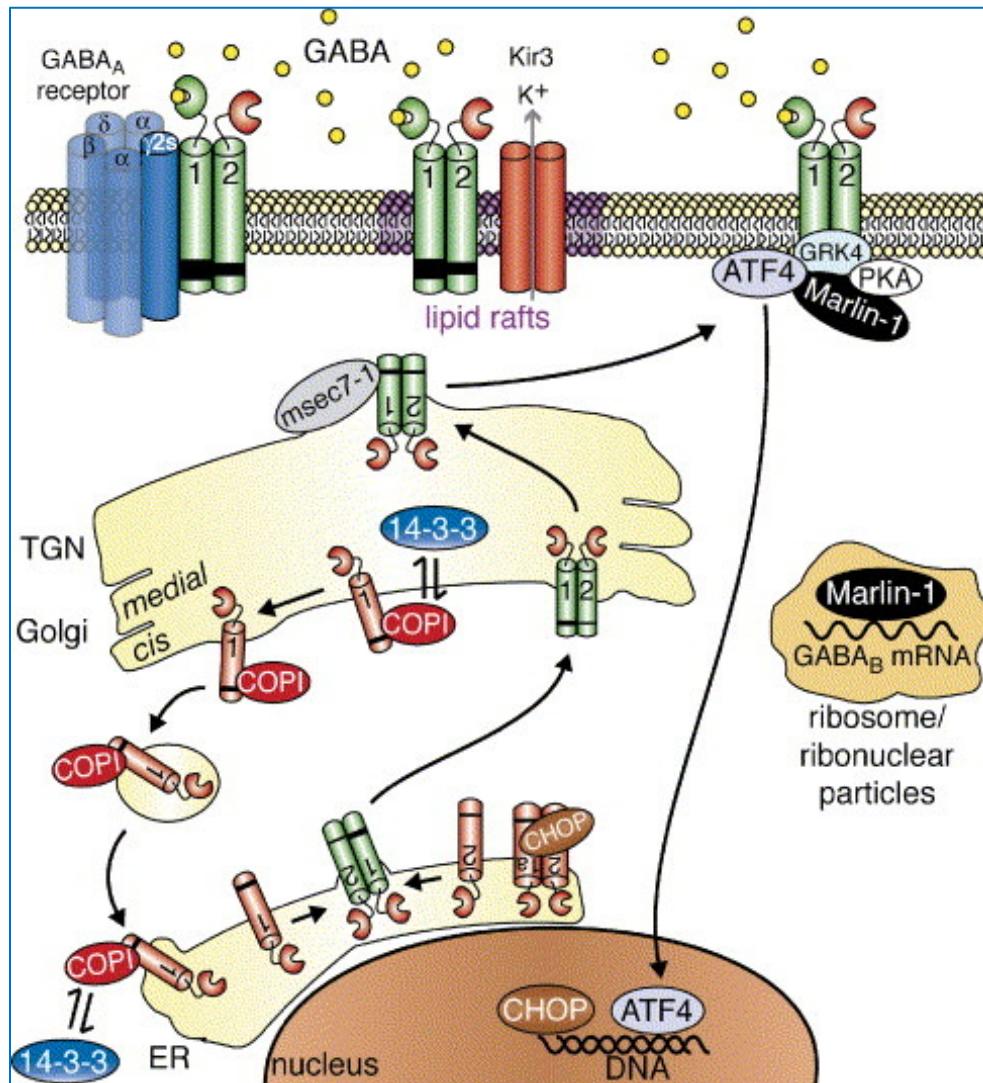
Rilassante muscolare, trattamento nevralgia trigemino, disturbi epilettici, ansia, depressione, crisi d' astinenza

Trattamento crisi di assenza, incremento delle capacità cognitive

Localizzazione e funzione dei recettori GABA_B

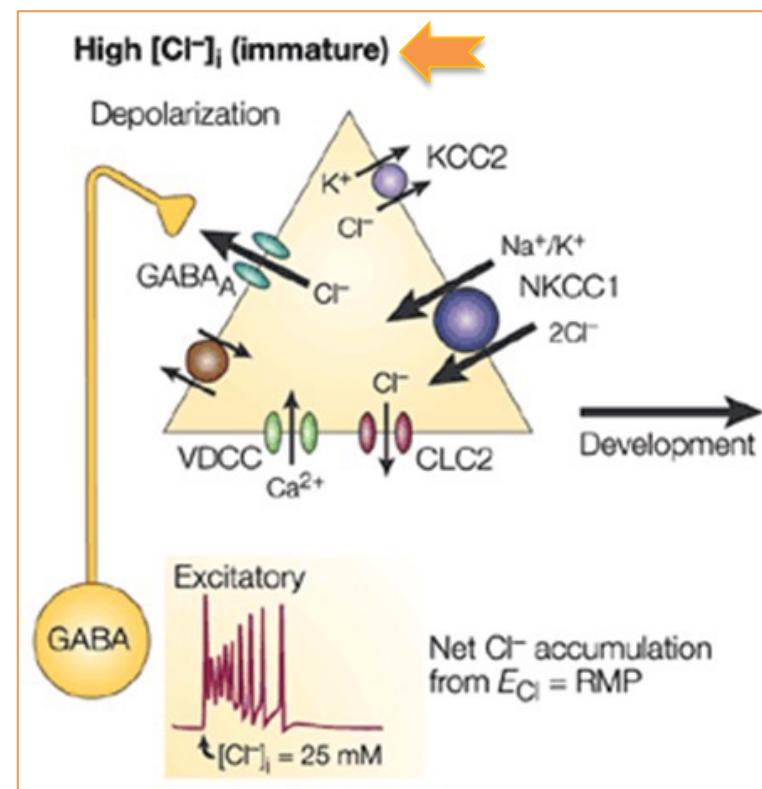


Localizzazione e funzione dei recettori GABA_B: GABA_A e GABA_B possono cooperare



Ma il GABA è sempre inibitorio?

GABA eccitatorio



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

303

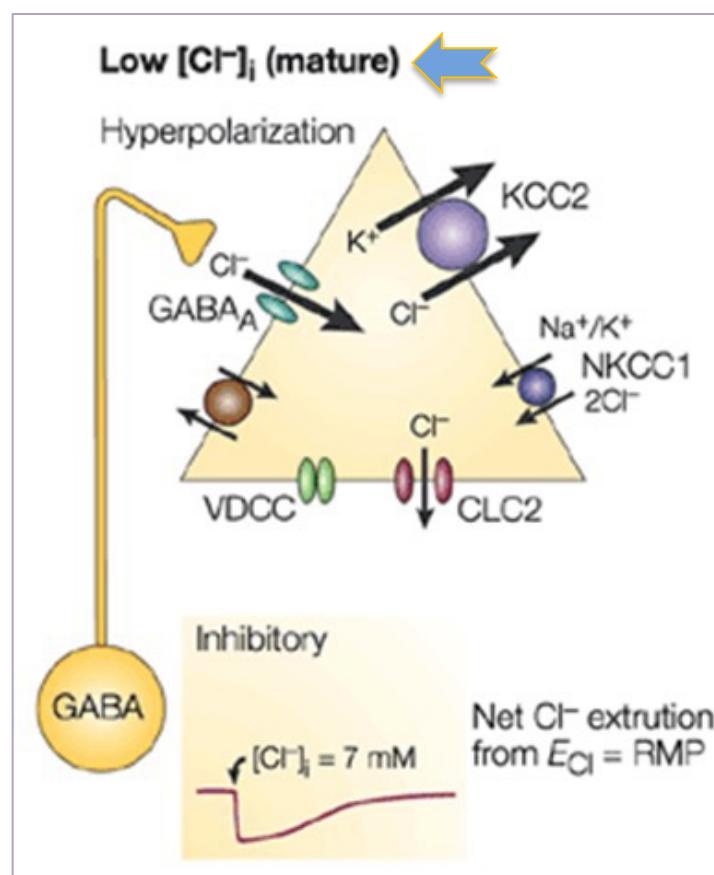
GIANT SYNAPTIC POTENTIALS IN IMMATURE RAT CA3 HIPPOCAMPAL NEURONES

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

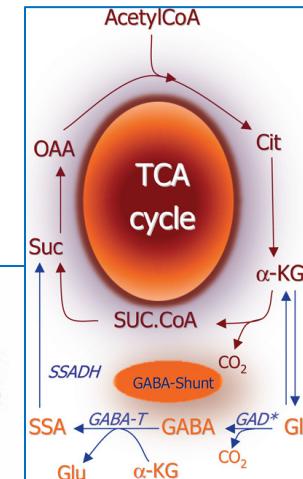
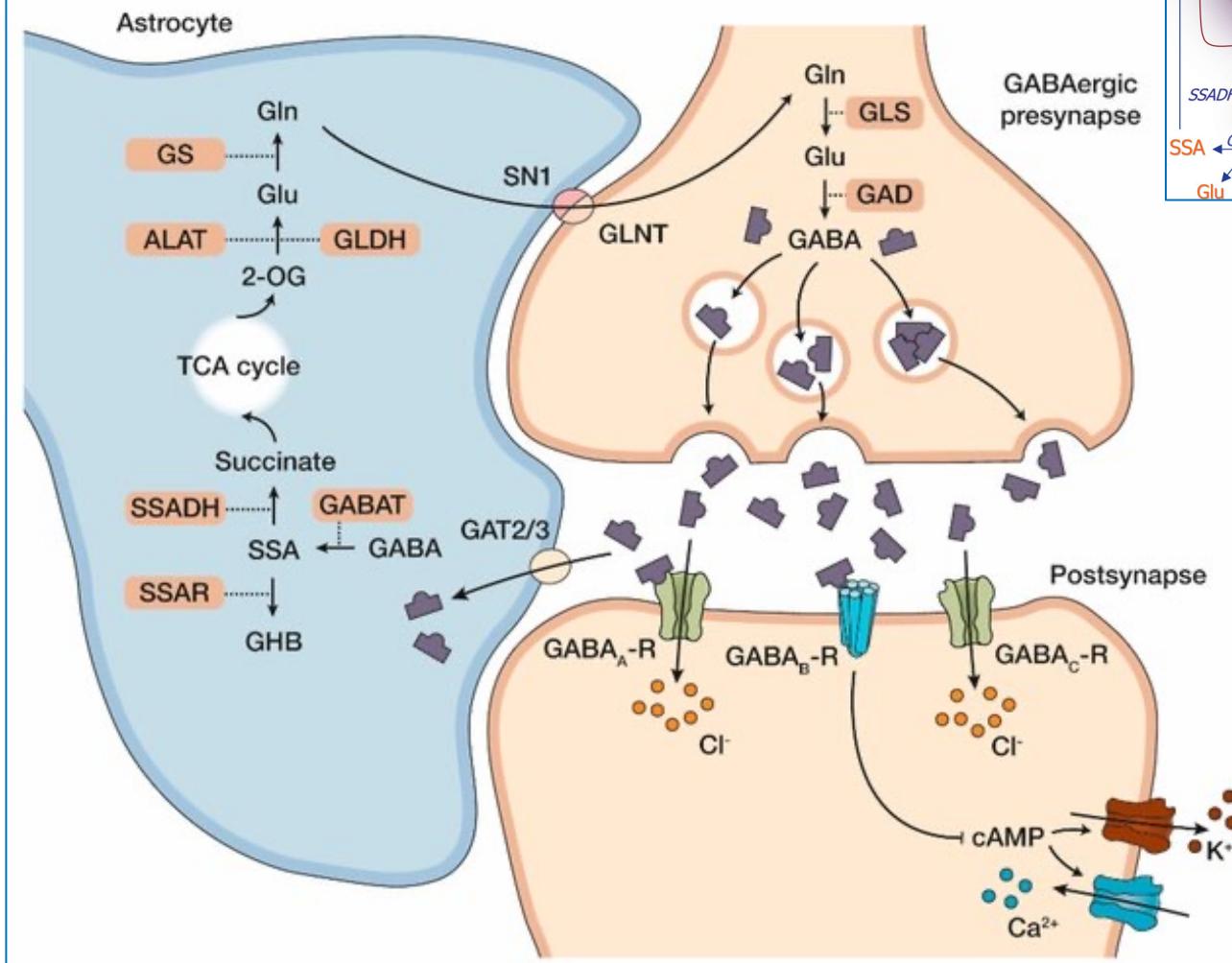
From the Unité 29, INSERM, Hôpital de Port-Royal, 123 Boulevard de Port-Royal,
75014 Paris, France

(Received 13 December 1988)

GABA inibitorio



La sinapsi tripartita GABAergica e la sintesi di GABA



- Esistono almeno 4 GAT
- GAT1, GAT2, GAT3, BGT
- Richiedono Na⁺ e Cl⁻ come co-trasportatori; trasporto mediato dal gradiente elettrochimico del Na⁺
- La GAD richiede per la sua attività un coenzima, il *piridossale fosfato*, che deriva dalla vitamina B6

PAG: phosphate Activated Glutaminase
GABA-T: GABA transaminasi

GS: glutaminase

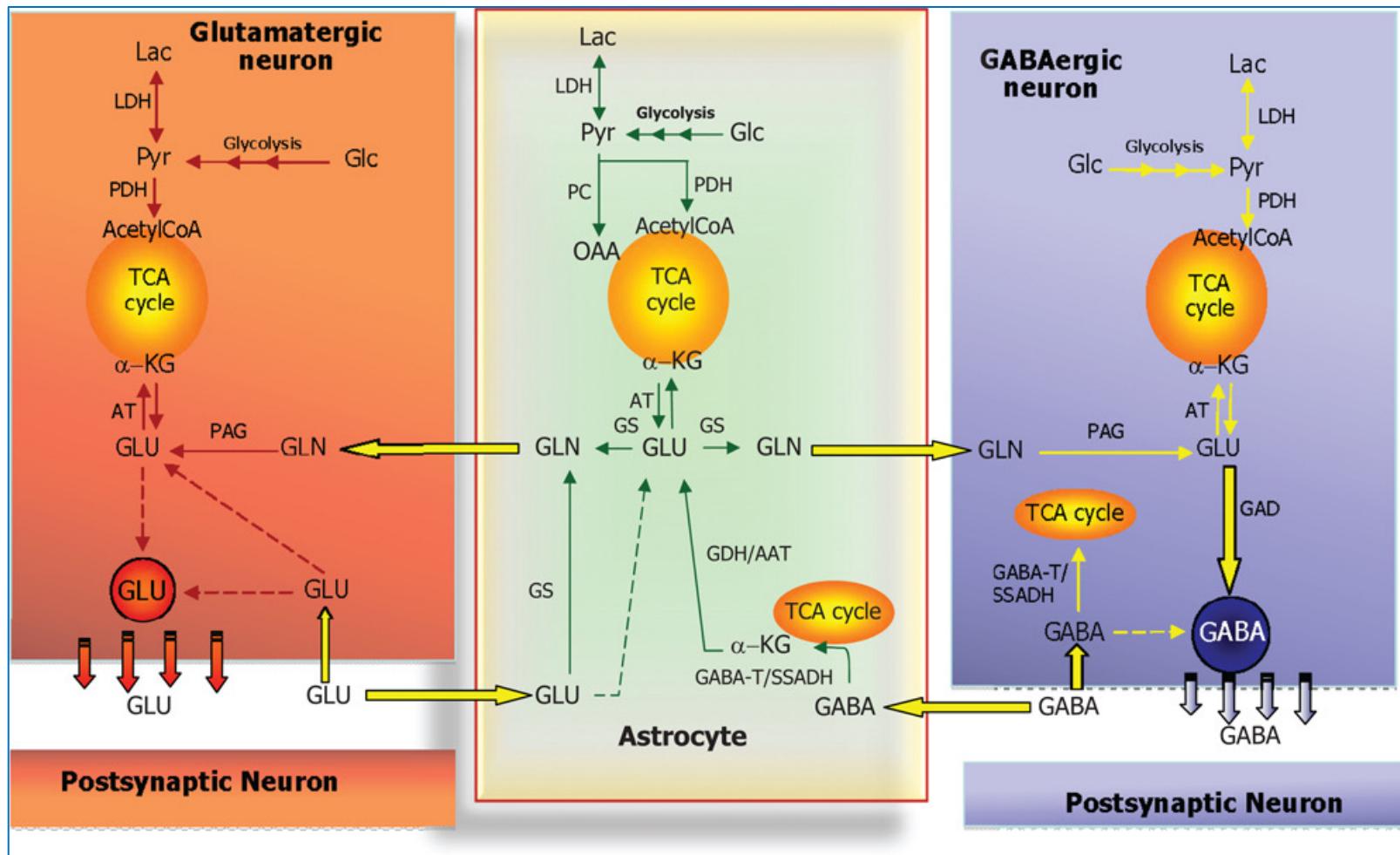
GLNT: Glutamine transporter

GAD: Glutamic Acid decarboxylase

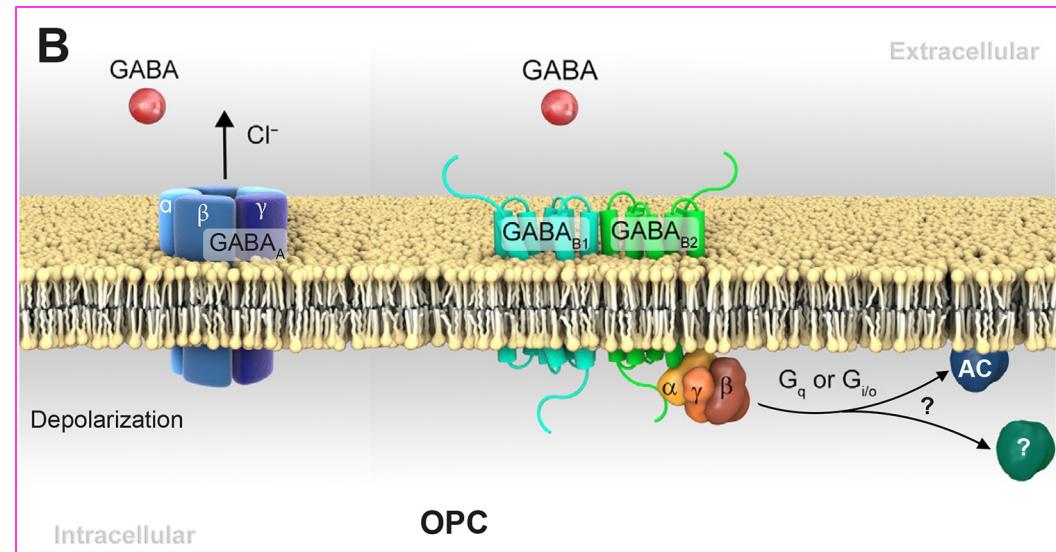
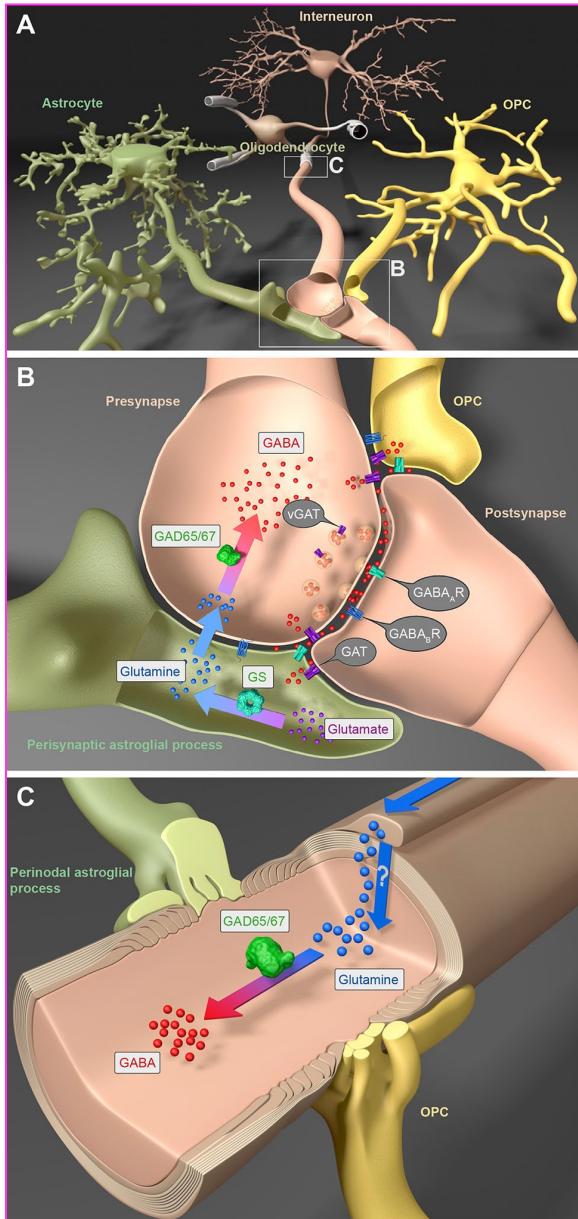
GAT: GABA transporter

SSA: Succinic semialdehyde

GABA e Glutammato condividono la stessa via biosintetica astrocita-dipendente



GABA e oligodendrocyti



Bai et al., 2021; 10.1007/s12264-021-00693-w

Ciclo Glutammato-GABA-Glutammina: un equilibrio perfetto per tante funzioni

