

## **SINAPSI PARTE 2**

### **-sinapsi inibitorie**

I neurotrasmettitori principali sono il GABA che prevale nel cervello e la glicina che prevale nel midollo spinale (non è che ci sia una che è una separazione netta e si trova glicina anche nel cervello e GABA nel midollo spinale), e di solito nel sistema nervoso centrale maturo producono una funzione inibitoria.

L'inibizione rapida, quella che dipende dall'apertura di canali ionici di recettori ionotropi, essenzialmente nel caso dell'effetto gabaergico, dipende dall'apertura di recettori di tipo GABA<sub>A</sub>. I recettori GABA<sub>A</sub> sono un'ampia famiglia (fanno parte di quella classe di recettori simili a quelli della glicina, acetilcolina.. con 5 subunità transmembrinarie che circondano un poro centrale; ma queste subunità sono decine e decine, quindi molte classi di gaba<sub>A</sub> con diverse subunità)

Questi recettori di tipo GABA<sub>A</sub> è il canale ionico attivato dal GABA; sono questi, i GABA<sub>A</sub>, canali permeabili agli anioni. il principale anione permeante in condizioni fisiologiche è il cloruro; nel fluido cerebrospinale umano avete concentrazioni di cloruro dell'ordine di 120 millimolare; il cloruro intracellulare invece sappiamo che può avere una concentrazione variabile a seconda del tipo cellulare, ma nel citoplasma di un neurone tipo arriviamo a 6-7 millimolare. Tramite la legge di NERST, il pot di eq de cloro è circa -80mV. Quindi apriamo i recettori Gaba<sub>A</sub>, la cellula ( che a riposo ad esempio era -65/70) tende ad andare a -80mV, quindi iperpolarizza un po, e rimane lontana dal pot di soglia.

RECCETTORE GABA<sub>A</sub>

$$I_{GABA_A} = G_{GABA_A} (V_m - E_{GABA_A})$$

$$E_{GABA_A} = -65 / -70 \text{ mV}$$

Se fosse un canale perfettamente selettivo per il cloruro cioè se fosse solo permeabile al cloro voi avreste effettivamente che il potenziale di inversione del recettore della corrente che passa attraverso il recettore GABA<sub>A</sub> sarebbe -80 mV. In realtà il potenziale d'inversione del recettore GABA<sub>A</sub> non è identico a -80 mV è un po' meno negativo (-65/70 mV).

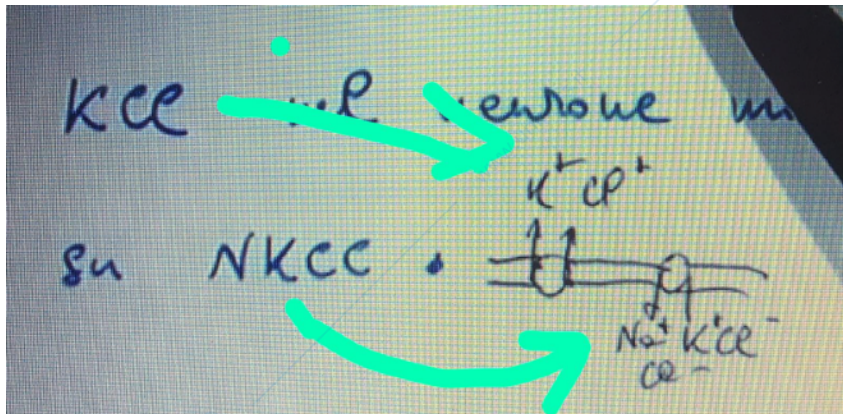
Il pot d inversione del Gaba<sub>A</sub> é -70 mV, quindi non è proprio uguale al potenziale di equilibrio del cloro; perché non è uguale al potenziale di equilibrio del cloro ?

perché in realtà ha una permeabilità per gli anioni che include altri anioni presenti nelle condizioni fisiologiche, il principale è il bicarbonato; cioè attraverso questo recettore GABA<sub>A</sub> non passa solo il cloruro, passa anche il bicarbonato e quindi, come nel caso dei recettori per il glutammato dei recettori nicotinici in cui il canale aperto non fa passare solo sodio ma fa passare anche il potassio, anche in questo caso l'attività non è perfetta ma fa passare diversi anioni. Tende a prevalere la corrente del cloruro perché la concentrazione del cloro intracellulare è molto grande (120 millimolare, che prevale), però il contributo del bicarbonato non è del tutto trascurabile, portando così il pot d'inversione del Gaba<sub>A</sub> ad essere un po' meno negativo rispetto a quello del cloro. (bicarbonato ha concentrazione intra ed extracellulare simile → 23 nel fluido cerebrospinale / 18 neurone SNC millimolare, con pot eq bicarbonato pari a circa -7 mV; se ci fosse un canale puro per il bicarbonato, sarebbe un canale eccitatorio, perché porterebbe la cellula al di sopra della soglia).

Potremmo pensare che, essendo il pot d'inv Gaba a molto vicino al potenziale di riposo dei neuroni (i neuroni in gran parte sono tra  $-65 - 70$  millivolt), se noi apriamo un recettore di tipo GABA a non cambia niente sul potenziale di membrana anzi, se il neurone è a  $-75$  mV e apriamo un recettore GABA a, il neurone potrebbe anche depolarizzare.

In effetti è così, comunque questo ha un effetto inibitorio sul neurone non eccitatorio. quindi se il neurone è a  $-65$  mV voi date il GABA a e il neurone tenderà ad andare intorno a  $-70$  al potenziale di inversione del recettore GABA a; Se invece il neurone è a  $-75$  mV di potenziale di riposo voi date il GABA a e il neurone depolarizzare un po', tenderà andare intorno a  $-70$ ; oppure se il neurone è già a  $-70$ , rimarrà dov'è: infatti questa potete chiamarla anche inibizione silente perché può darsi che, se il neurone è già vicino al potenziale di inversione del recettore GABA a, voi gli date il GABA a e il neurone non cambia il suo potenziale o lo cambia il poco poco.

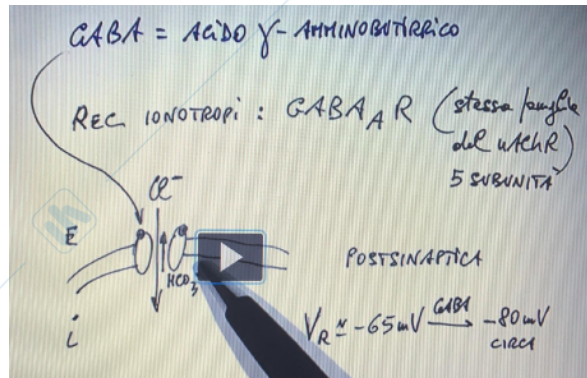
Come abbiamo accennato prima, il GABA e anche la glicina hanno effetti inibitori nel sistema nervoso centrale adulto; questo perché le concentrazioni ioniche intracellulari variano durante lo sviluppo, particolarmente le concentrazioni intracellulari del cloruro.



Quindi durante lo sviluppo del sistema nervoso, c'è una prima fase fino diciamo intorno alla nascita, in cui prevale questo trasportatore (NKCC) nei neuroni, quindi c'è una concentrazione relativamente alta di cloruro intracellulare rispetto alla condizione dell'adulto (quindi vuol dire che i neuroni durante lo sviluppo non hanno  $-6/7$  Millimolare di cloro, ce ne hanno molto di più); mentre invece diciamo che a tempi che dipendono un po' dalla specie (nei roditori ad esempio avviene nelle prime due settimane post Natale), più o meno in generale, intorno alla nascita c'è un uno shift nell'espressione di questi trasportatori per cui poi dopo la nascita (e pian piano con la maturazione del sistema nervoso centrale) tende a prevalere il trasportatore KCC che porta fuori il cloro; quindi avete la concentrazione di cloruro bassa tipica del neurone adulto (nel neurone adulto effettivamente il potenziale di equilibrio del cloro è circa  $-80$ ); invece, nel neurone durante lo sviluppo è polarizzato, avendo pot di  $-40 - 50$ , quindi nei neuroni durante lo sviluppo il GABA a non ha una funzione inibitoria, ma una funzione eccitatoria/depolarizzante.

La depolarizzazione prodotta dal GABA durante lo sviluppo probabilmente ha l'effetto di attivare correnti di calcio che servono a regolare la maturazione e la formazione delle sinapsi nel circuito nervoso; Questo è molto importante anche per un'altra ragione perché sottolinea il fatto che le caratteristiche eccitatori o inibitori di un certo neurotrasmettitore non dipendono dalla natura stessa del neurotrasmettitore (cioè non è che il GABA o la glicina abbia un effetto inibitorio di per sé, ma dipende anche poi dalle concentrazioni ioniche).

## -SINAPSI INIBITORIA COME FUNZIONE (RIASSUNTINO)



Le principali sinapsi inibitorie del sistema nervoso centrale, attivano quindi recettore ionotropi per il GABA, i GABA<sub>A</sub> (o recettori per la glicina con funzione simile) che quando si aprono, producono una corrente di anioni; quello che prevale è il flusso di cloruro verso l'interno, però non è l'unico ione che passa c'è anche un flusso di bicarbonato sia pure più piccolo; questo fa sì che il potenziale di inversione di questo recettore della corrente che passa attraverso il recettore non sia -80 (come è il potenziale di equilibrio del cloro) ma sia intorno a -70.

### -FORMA

Sia Gaba<sub>A</sub> che Gly, Fanno parte della famiglia cys-loop (chiamata così per sul dominio extracelulare c'è un anello formato da due cisteine che forma un ponte di solfuro).

Quindi cinque subunità che circondano il poro centrale e potete avere eteropentameri, cioè pentameri di subunità diverse, ma non sempre; potete avere anche subunità tutte uguali. comunque la cosa importante è che queste subunità appunto sono decine e decine. tenete presente che hanno molte molte subunità questi recettori per il GABA con proprietà diverse quindi, ad esempio, dal punto di vista cinetico possono essere più rapidi o più lenti ad attivarsi.

### -RECETTORI METABOTROPICI

Parliamo dei recettori metabotropi, i recettori che non sono canali ionici ma attivano proteine G, quindi cascate di segnalazione intracellulare. quindi abbiamo i recettori ionotropi, per il GABA<sub>A</sub>, permeabile agli anioni. E poi ci sono i recettori metabotropi, appunto i GABA<sub>B</sub> che invece sono accoppiati a proteine G e possono produrre effetti inibitori per ragioni diverse dal GABA<sub>A</sub>; cioè producono cascata di segnalazione intracellulare che possono convergere per esempio su canali del potassio: se questi recettori fanno aprire i canali del potassio allora avete una inibizione per l'ovvio effetto iperpolarizzante dei canali del potassio oppure, ed è un tipico meccanismo presinaptico, questi recettori GABA<sub>B</sub> possono causare l'inibizione dei canali del calcio voltaggio dipendenti e quindi in questo modo possono produrre quella che si chiama inibizione sul terminale presinaptico, cioè quando arriverà il potenziale d'azione, questi canali del calcio avranno una probabilità minore di aprirsi e quindi entrerà meno calcio e sarà rilasciato meno trasmettitore. In effetti i recettori per il GABA come anche i recettori per il glutammato possono essere espressi anche sulle terminazioni pre-sinaptiche per effettuare questo tipo di regolazione sul rilascio di trasmettitori o anche in localizzazioni extra sinaptiche, per esempio sull'assone in cui possono modulare in qualche modo la propagazione anche del potenziale d'azione.

GUARDARE VIDEO IN CUI SPIEGA UN ESEMPIO AL MINUTO 30 FINO ALLA FINE, MIN 35 VIDEO S. CENTRALI 2!!!!