

Canalele ionice și neurotransmisia cerebrală



Cramă Adina
Medic rezident an I

Introducere



- ❧ Numeroase patologii psihiatrice și neurologice întâlnite în practica medicală au ca teorie etiologică disfuncțiile survenite în neurotransmisia cerebrală chimică.
- ❧ În desfășurarea acestui proces sunt implicate și diverse tipuri de canale ionice care reprezintă o țintă a medicației psihiatrice.
- ❧ Aceste medicamente psihotrope acționează asupra fiecărui component al procesului fiind astfel important să cunoaștem principiile sistemelor de neurotransmisie cerebrală chimică.

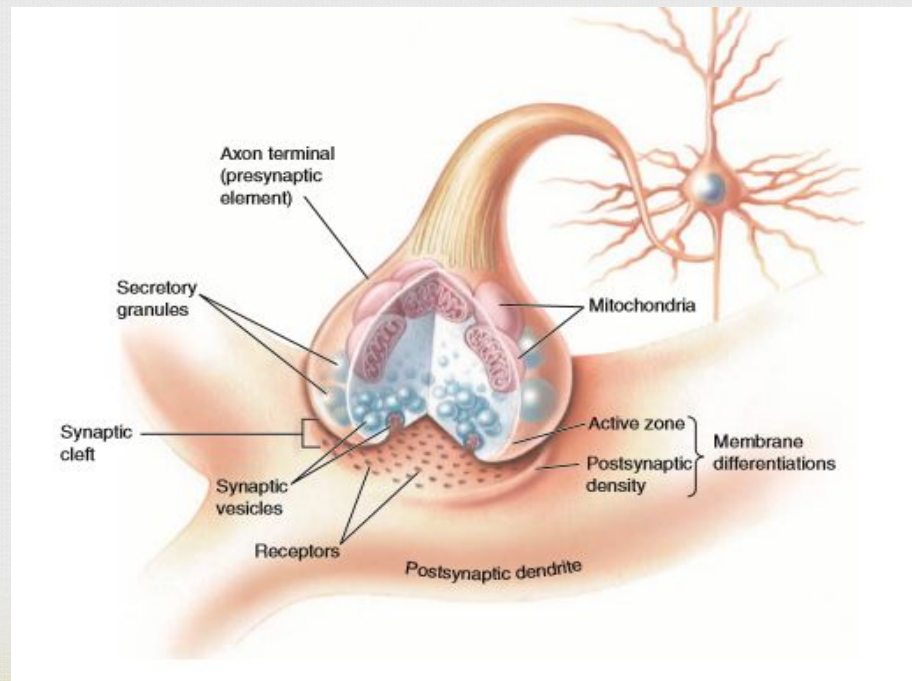
Sinapsele neuronale



- ✓ **Sinapsa** reprezintă o conexiune funcțională dintre doi neuroni care permite transmiterea impulsului nervos.
- ✓ Funcțional, există două tipuri de sinapse: **electrice** și **chimice**. Acestea diferă prin sistemul de transmitere a impulsului nervos și prin procesul de declanșare a potențialului de acțiune.
- ✓ **Sinapsele chimice** reprezintă marea majoritate a sinapselor existente în organismul uman. La nivelul lor transmiterea se realizează prin intermediul unor substanțe chimice (**neurotransmițători** și **neuromodulatori**).
- ✓ Presupune traducerea PA în semnal chimic la nivelul componentei presinaptice, transmiterea în această formă la componenta postsinaptică, urmată de regenerarea PA în neuronul postsinaptic.
- ✓ În acest tip de sinapse, influxul nervos este unidirecțional.

O sinapsa chimică cuprinde în structura sa :

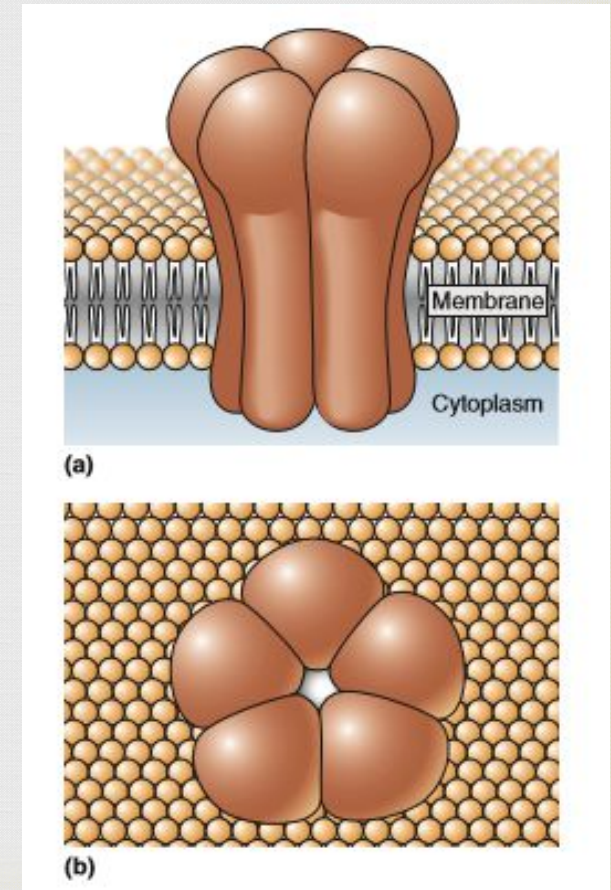
- ✓ **Componenta presinaptică** este reprezentată de butonii terminali ai axonilor primului neuron – nivel la care se găsesc canale ionice voltaj-dependente, autoreceptori (α_2 -adrenergici) și vezicule cu neurotransmițători.
- ✓ **Fanta sinaptică** este spațiul dispus între membrana presinaptică și membrana postsinaptică, limitat la periferie de nevroglie. Fanta sinaptica este traversată de filamente de proteoglicani cu rol în directionarea mediatorului spre membrana postsinaptica.
- ✓ **Componenta postsinaptică** reprezintă o porțiune diferențiată a membranei postsinaptice care exprimă: structuri receptoare specifice mediatorului (canale ionice ligand-dependente) și structuri cu rol enzimatic care intervin în hidroliza mediatorului (ex. acetilcolinesteraza).



Canalele ionice



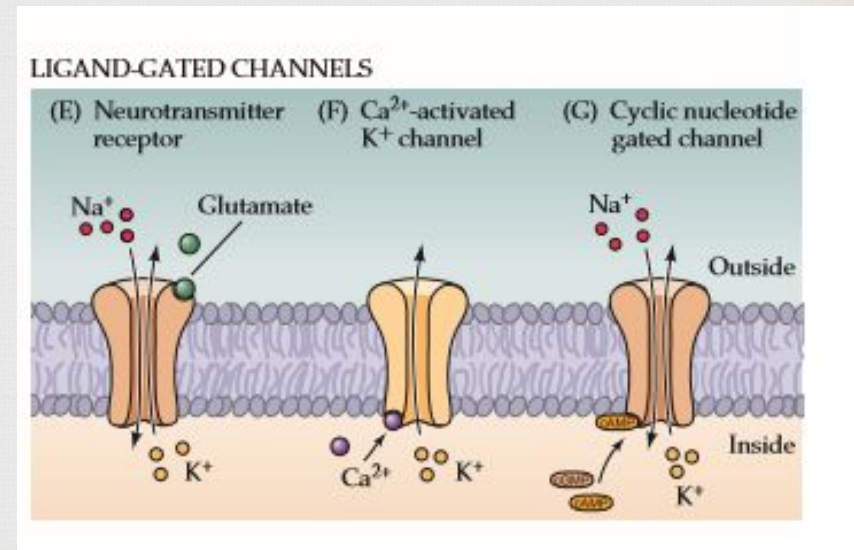
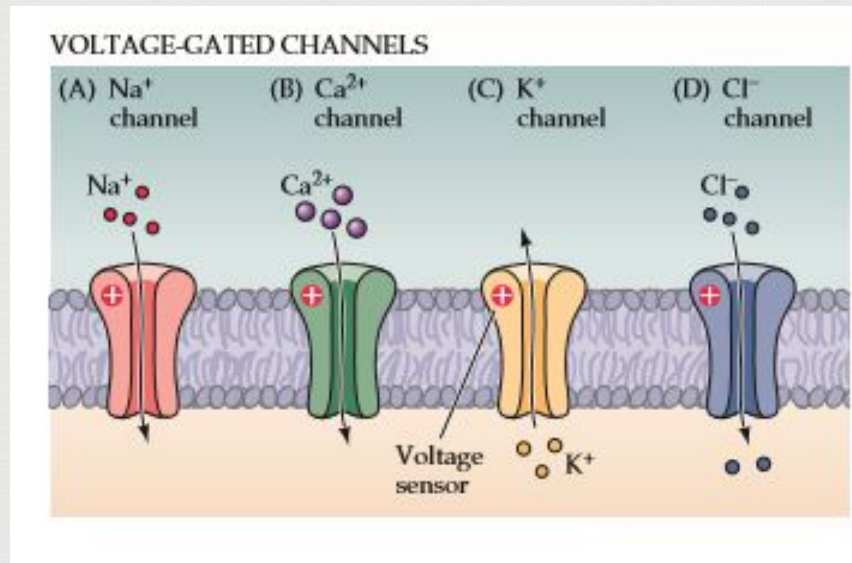
- Canalele ionice sunt formate din glicoproteine organizate în două sau mai multe subunități ce delimitează un canal central al cărui lungime este egală cu grosimea membranei celulare.
- Aceștia formează pori de-a lungul membranei prezentând bariere de permeabilitate și selectivitate operate chimic sau electric. Prin deschiderea și închiderea acestor pori canalele reglează fluxul diferiților ioni.
- Ele sunt responsabile de existența potențialului transmembranar –proprietate universală a membranelor celulare dar și de transportul pasiv al ionilor prin membrană. Depolarizările și fluxurile ionice rezultante asigură fenomene precum apariția și propagarea potențialului de acțiune, contractia celulelor musculare, sensibilitatea receptorilor senzoriali, sensibilitatea la hormoni și neurotransmițători.
- Canalele ionice sunt prezente în membrana tuturor celulelor și joacă un rol central în fiziologia celulelor excitabile cum sunt neuronii.



Tipuri de canale ionice



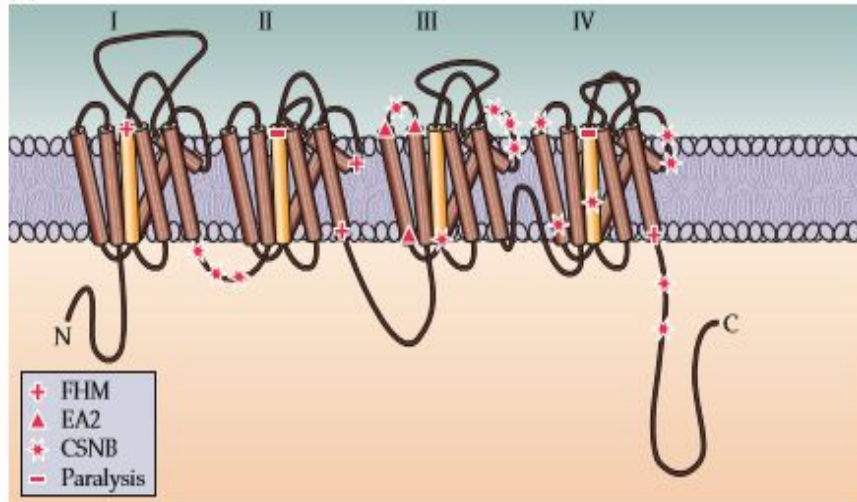
- ☞ Sunt două clase majore de canale ionice implicate în neurotransmisia cerebrală: **canalele voltaj-dependente** care sunt controlate de potențialul electric de membrană (canale pentru Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) și **canalele ligand-dependente** controlate de neurotransmițători (canale cu receptori pentru acetilcolină, glutamat, glicină, acidul gama-aminobutiric).



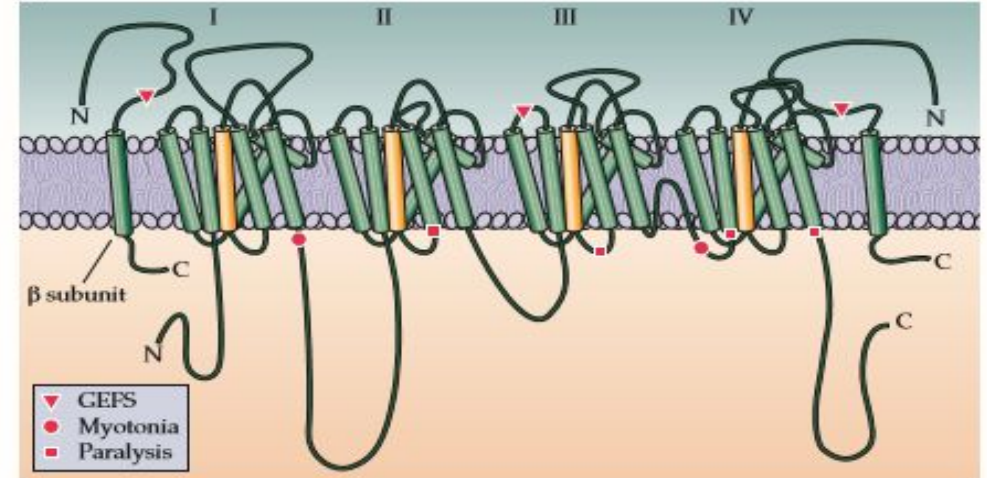
Canalopatii



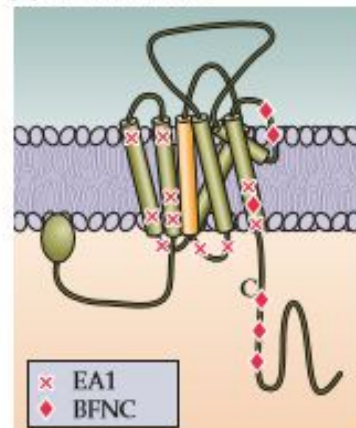
(A) Ca^{2+} CHANNEL



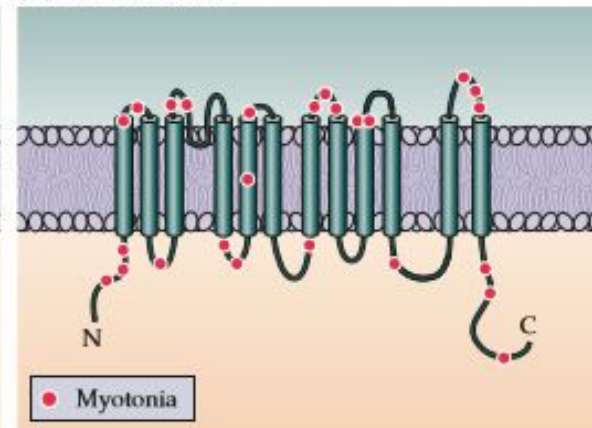
(B) Na^{+} CHANNEL



(C) K^{+} CHANNEL



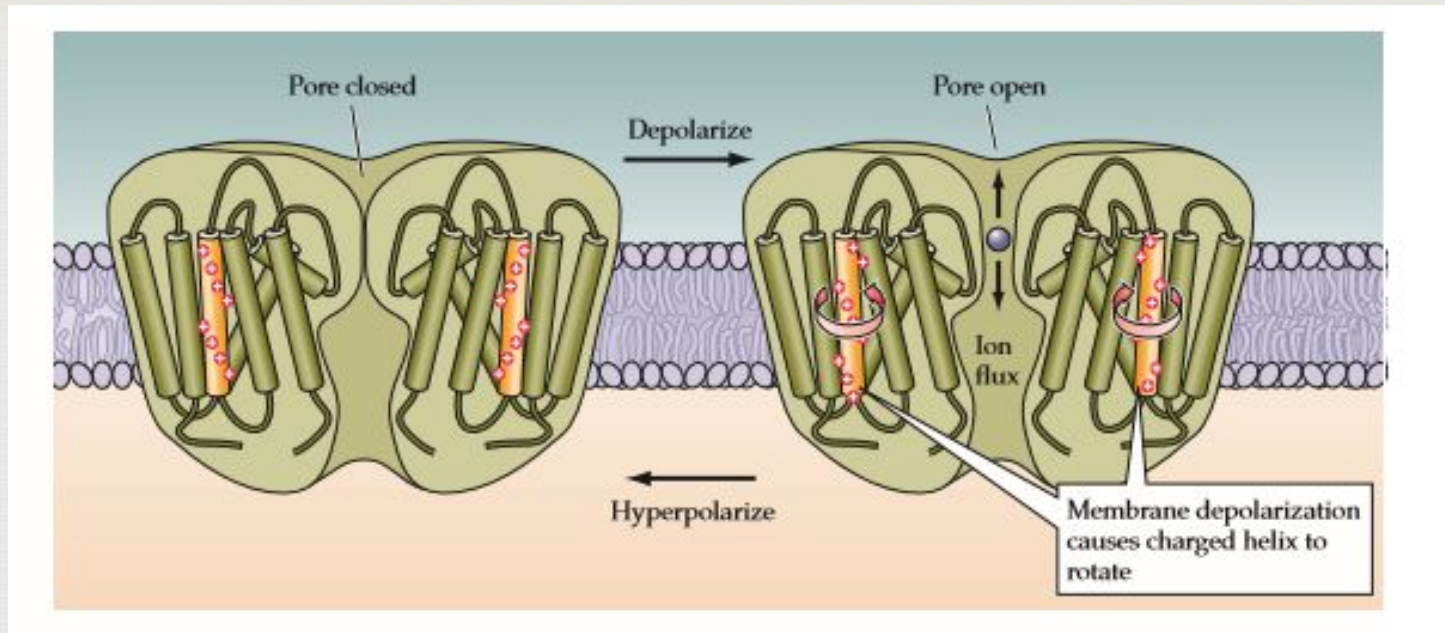
(D) Cl^{-} CHANNEL



A. Canale voltaj-dependente



- ❧ A căror poartă este controlată de valoarea potențialului de membrană și reprezintă cel mai important tip de canale implicat în generarea și transmiterea potențialului de acțiune.
- ❧ Canalele din această categorie se deschid atunci când potențialul de membrană atinge valoarea proprie fiecărui tip de canal. După o perioadă scurtă de timp, specifică fiecărui tip de canal, în care rămâne deschis permițând deplasarea ionilor, conform gradientului de concentrație, canalul se închide. În această categorie sunt descrise canale pentru Na^+ , K^+ , Ca^{2+} și Cl^- .
- ❧ Anticonvulsivante: Carbamazepina, Lamotrigina- Na^+
Gabapentin, Levitiracetam- Ca^{2+} , Zonisamida



Între cele două tipuri de canale ionice există o relație de interdependență funcțională în cadrul neurotransmisiei cerebrale. În segmentul presinaptic activarea canalelor voltaj-dependente determină eliberarea sinaptică a neurotransmițătorului care odată ajuns la segmentul postsinaptic induce prin intermediul canalelor ligand-dependente următoarele modificări:

- ✓ depolarizarea postsinapsei (prin deschiderea canalelor de sodiu) și generarea unui potențial de acțiune, numit potențial postsinaptic excitator; în această situație, o astfel de sinapsă este considerată **excitatorie**;
- ✓ hiperpolarizare (prin deschiderea canalelor de clor), cu instalarea unui potențial postsinaptic inhibitor, situație în care sinapsa este considerată **inhibitorie**.

Etapele neurotransmisiei cerebrale



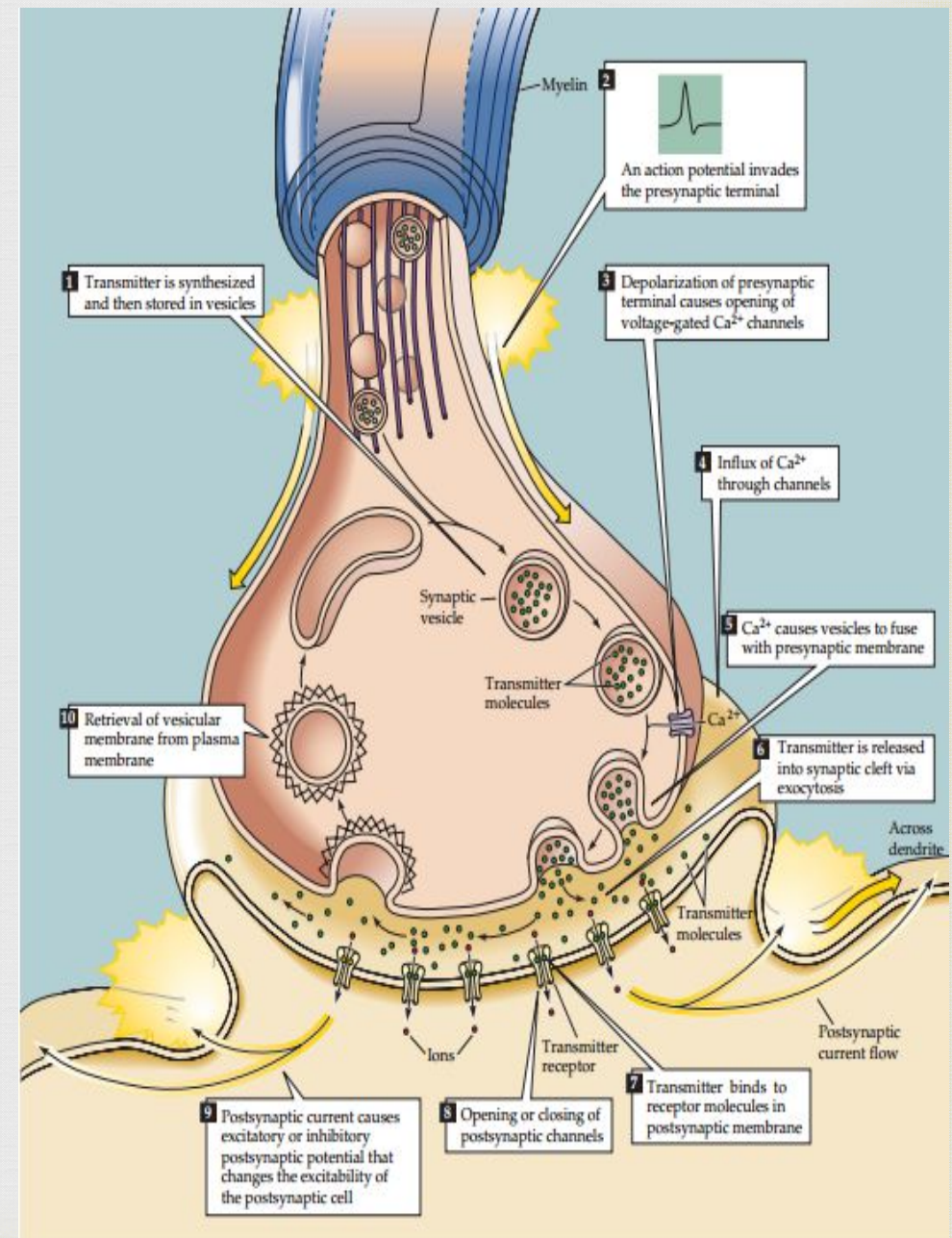
- ❧ Sinteză și stocare
- ❧ Eliberarea neurotransmițătorilor prin exocitoză-**canalele voltaj-dependente Na^+ și Ca^{2+}**
- ❧ Receptorii și efectorii neurotransmițătorilor-**canalele ligand-dependente**(GABA,glutamat,acetilcolină,etc.)
- ❧ Recaptare și degradare

✓ Eliberarea mediatorului chimic din componenta presinaptică începe odată ce la membrana butonului terminal ajunge potențialul de acțiune declanșat de canalele de sodiu voltaj dependente.

✓ Depolarizarea membranei deschide canalele de calciu voltaj dependente, iar influxul de calciu pătruns în buton inițiază fuzionarea vezicului cu membrana presinaptică și formarea porului prin care va fi eliberat mediatorul (exocitoză).

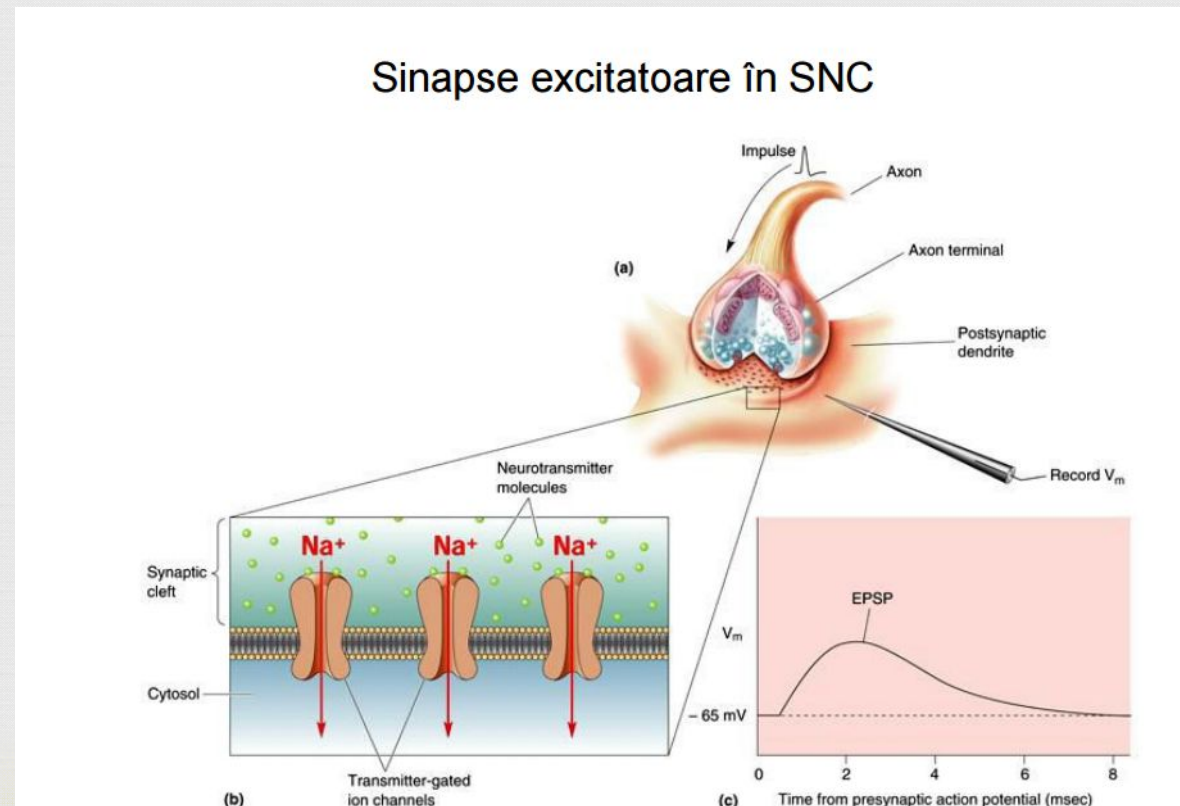
✓ Mediatorul chimic difuzează în fanta sinaptică și se fixează pe receptorii membranei postsinaptice:

- ❖ receptori inotropici
- ❖ receptori metabotropici



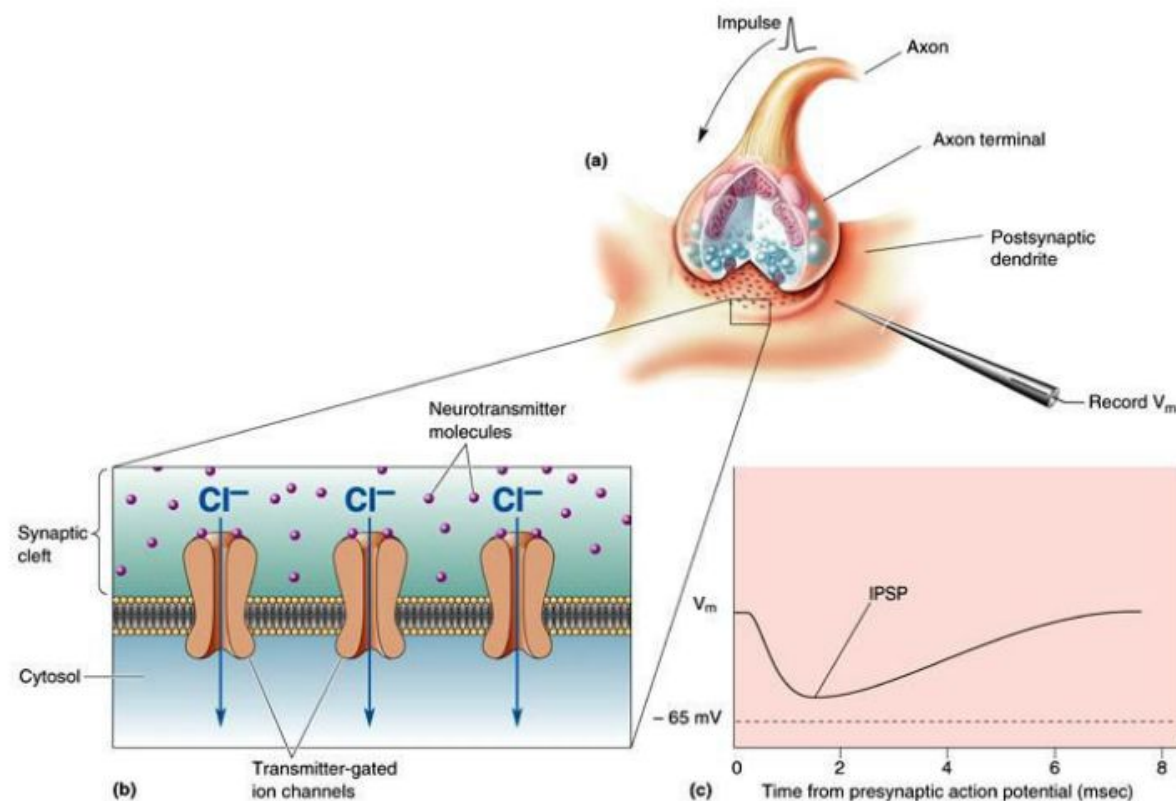
Acțiunea mediatorilor asupra acestor receptori determină două tipuri de răspuns postsinaptic în funcție de canalele ionice pe care acești receptori le controlează.

- ∞ **a. Potențialul postsinaptic excitator (PPSE)** - *potential local de tip depolarizant* determinat de un influx de Na^+ (ex. receptorul nicotinic pentru acetilcolină) sau de Ca^{2+} (ex. receptorul pentru glutamat). Aceste depolarizări locale se sumează temporo-spatial iar când ating potențialul prag ($A \gg 20 \text{ mV}$) declanșează potențialul de acțiune prin deschiderea canalelor rapide pentru Na^+ .



b. Potențialul postsinaptic inhibitor (PPSI) - *potential local de tip hiperpolarizant* ce poate fi determinat de un influx de Cl^- (ex. receptorul pentru GABA) sau eflux de K^+ (ex. receptorul muscarinic pentru acetilcolină). Aceste potențiale reduc excitabilitatea postsinaptică și împiedică declanșarea potențialului de acțiune.

Sinapse inhibitoare în SNC



B. Canalele ligand-dependente



- Canalele din această categorie, localizare în segmentul postsinaptic al sinapselor cu transmitere rapidă, excitatorie sau inhibitorie prezintă funcție duală având și rol de receptori - adesea descriși ca **receptorii ionotropici**.
- Pot prezenta structură tetramerică sau pentamerică.

3 transmembrane regions and one re-entrant loop 4 subunits	
Neurotransmitter	Receptor subtype
Glutamate	AMPA (e.g., GluR1–4 subunits)
	KAINATE (e.g., GluR5–7, KA1–2 subunits)
	NMDA (e.g., NMDAR1, NMDAR2A–D, NMDAR3A subunits)
AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid; NMDA, <i>N</i> -methyl-D-aspartate.	

4 transmembrane regions 5 subunits	
Neurotransmitter	Receptor subtype
Acetylcholine	Nicotinic receptors (e.g., α_7 -nicotinic receptors; $\alpha_4\beta_2$ -nicotinic receptors)
GABA	GABA _A receptors (e.g., α_1 subunits)
Glycine	Strychnine-sensitive glycine receptors
Serotonin	5HT ₃ receptors

Table 3-2 Key ligand-gated ion channels directly targeted by psychotropic drugs

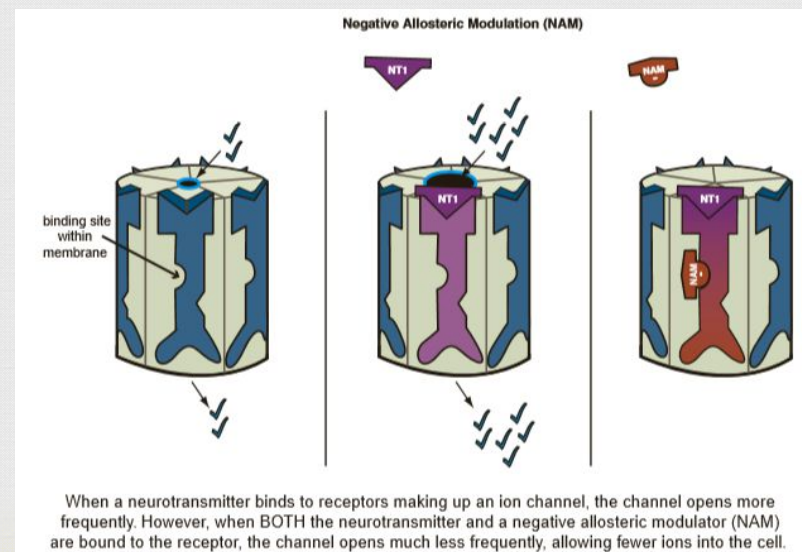
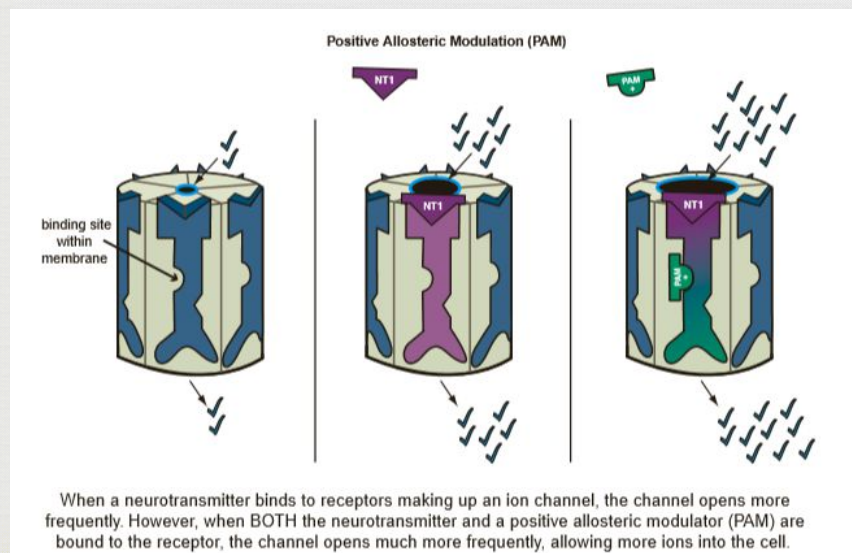
Neurotransmitter	Ligand-gated ion-channel receptor subtype directly targeted	Pharmacologic action	Drug class	Therapeutic action
Acetylcholine	$\alpha_4\beta_2$ nicotinic receptors	Partial agonist	Nicotinic receptor partial agonist (NRPA) (varenicline)	Smoking cessation
GABA	GABA _A benzodiazepine receptors	Full agonist	Benzodiazepines	Anxiolytic
	GABA _A non-benzodiazepine PAM sites	Full agonist	"Z drugs"/hypnotics (zolpidem, zaleplon, zopiclone, eszopiclone)	Improve insomnia
Glutamate	NMDA NAM channel sites/ Mg ⁺⁺ sites	Antagonist	NMDA glutamate antagonist (memantine)	Slowing progression in Alzheimer's disease
	NMDA open channel sites	Antagonist	PCP (phencyclidine) Ketamine	Hallucinogen anesthetic
Serotonin	5HT ₃	Antagonist	Antidepressant (mirtazapine)	Unknown; reduce nausea
	5HT ₃	Antagonist	Antiemetic	Reduce chemotherapy-induced emesis

PAM, positive allosteric modulator; NAM, negative allosteric modulator; NMDA, *N*-methyl-D-aspartate; Mg, magnesium.

Reglarea alosterică



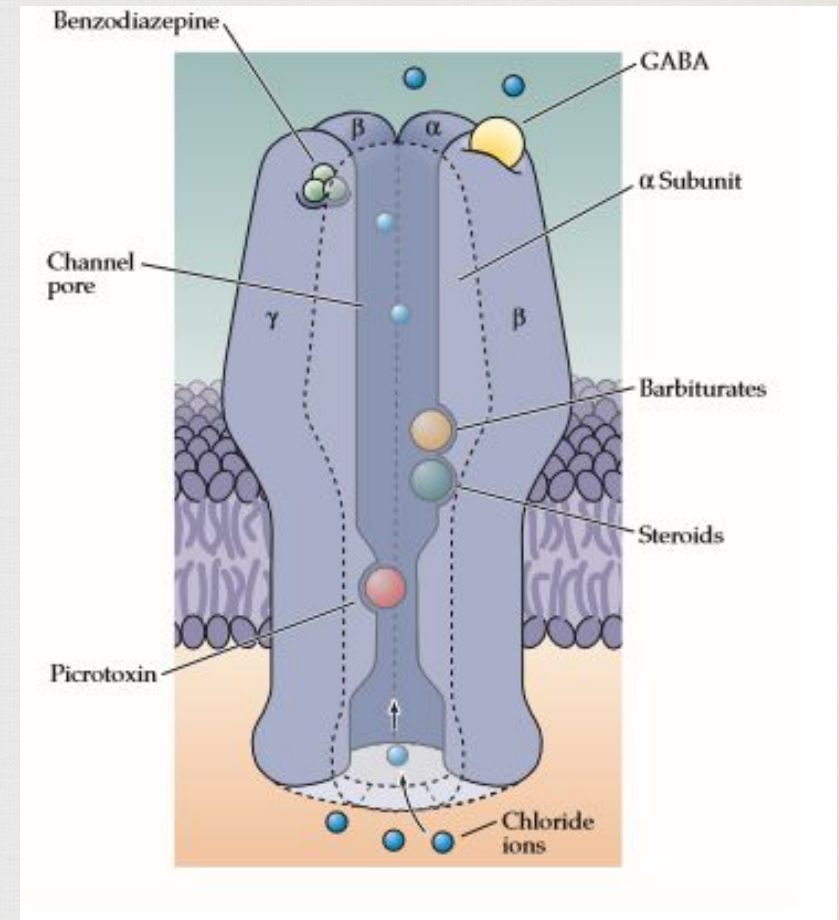
- Canalele ionice pot fi reglate pe lângă neurotransmițători și de alți liganzi care interacționează cu celelalte situsuri de legare a receptorului.
- Acești liganzi îndeplinesc funcția de neuromodulatori deoarece ei sunt lipsiți de activitate sau prezintă acțiune minimă în absența neurotransmițătorului.
- Există 2 forme: PAMs-reglare alosterică pozitivă - BZD-GABA, Galantamina-receptorii nicotinici Ach, monoxidul de azot-receptorii Glutamat- și NAMs-reglare alosterică negativă-fenciclidina, ketamina, Mg-receptorii pentru Glutamat.



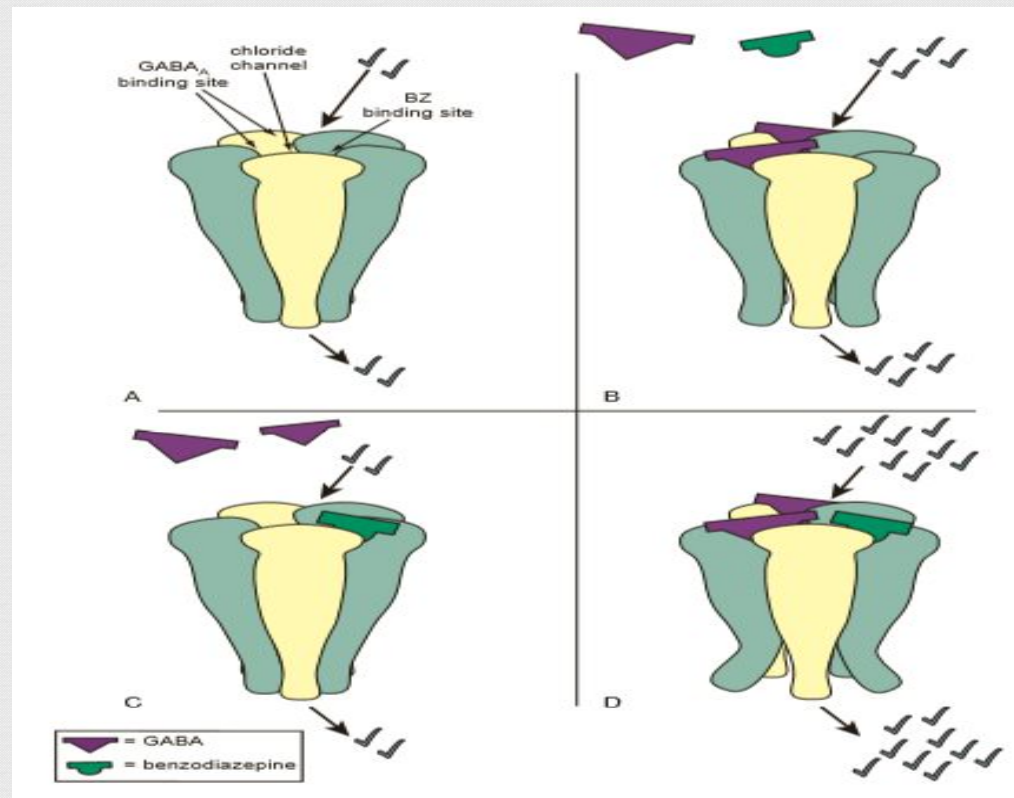
Receptorul GABA-A



Receptorul GABA-A și GABA-C sunt receptori ionotropici de tip canal ionic pentru clor. Atunci când are loc interacțiunea dintre o moleculă de GABA cu un astfel de receptor, canalul de clor se deschide, permițându-le ionilor negativi de clor să pătrundă în neuron, să-i hiperpolarizeze membrana, și astfel, să-i scadă excitabilitatea.



PAMs: Benzodiazepinele prezintă la nivelul receptorului GABA-A situsuri de legare specifice (situsuri alosterice pozitive) asupra cărora acționează ca și agonist total amplificând efectul inhibitor al GABA prin deschiderea mai frecventă a canalului de clor. Efectul terapeutic obținut este de anxioliză, sedare, miorelaxare și anticonvulsivant. Activitatea BZD la nivelul situsului alosteric se realizează doar în prezența neurotransmițătorului.

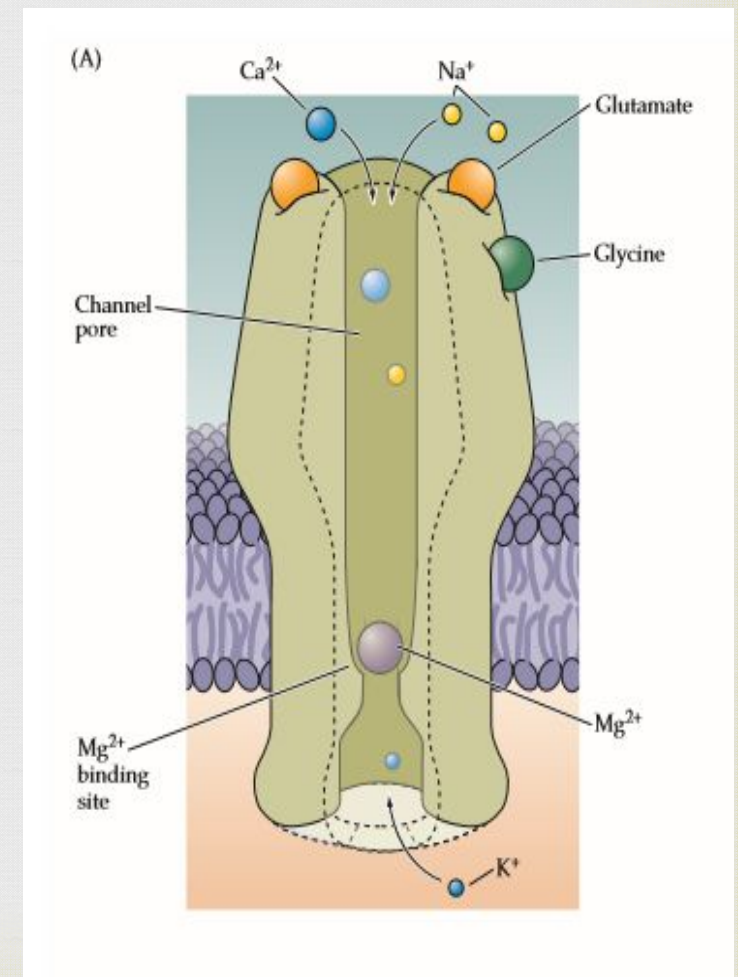
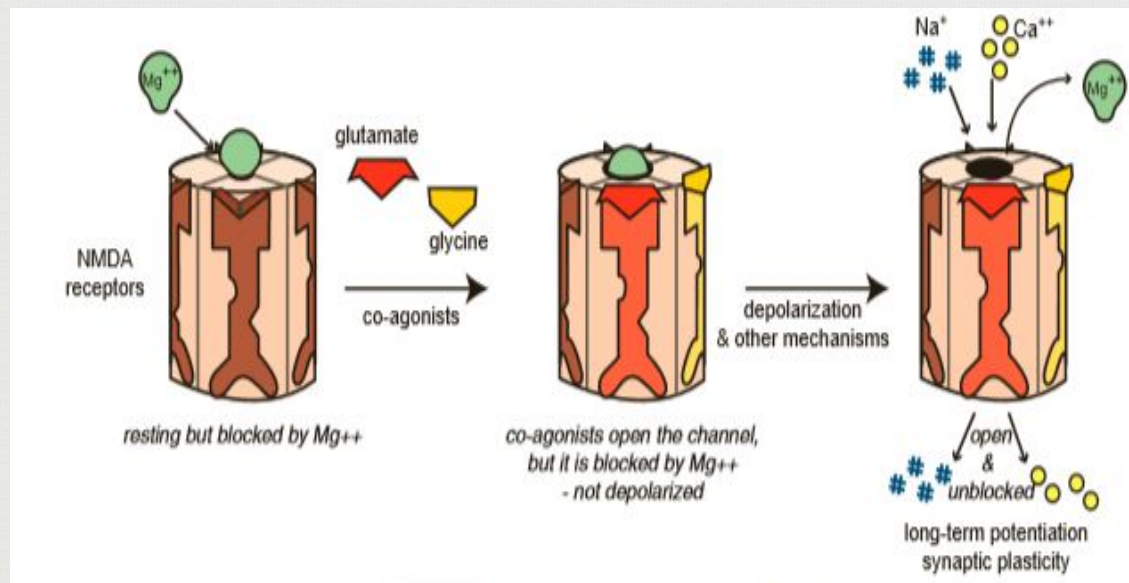


Receptorul NMDA



- ✓ Receptorul ionotropic NMDA este un receptor de tip canal ionic care permite conductanța atât a calciului, cât și a sodiului și potasiului. În timpul activării, apare influx de calciu și sodiu simultan cu efluxul de potasiu.
- ✓ Acest receptor prezintă situsuri care sunt stimulatorii, cele pentru glutamat și glicina și situsuri inhibitorii, cele pentru magneziu, fenciclidina, ketamina și MK 801 (dizocilpina, antagonist sintetic NMDA).
- ✓ Neurotransmisia glutamatergică se produce astfel, într-un mod unic, atât ligand cât și voltaj dependent. Canalul se activează doar dacă există în sinapsa atât glutamat cât și glicină, caracteristic modului de funcționare ligand dependent dar și prin depolarizarea parțială a membranei postsinaptice, pentru a fi contracarat efectul inhibitor al magneziului, mod de funcționare voltaj dependent.

- ✓ Legarea fenciclidinei sau a ketaminei la nivelul situsului alosteric negativ previn deschiderea canalului de calciu sub acțiunea glutamatului și a glicinei (blochează canalul de calciu când acesta este deschis) reducând acțiunea excitatorie a acestuia.
- ✓ Legarea ionilor endogeni de magneziu la nivelul situsului alosteric al receptorului NMDA previne influxul de calciu, împiedicând activarea receptorului în prezența glutamatului și a glicinei. Odată cu depolarizarea membranei ionul de magneziu este împins de la nivelul porului permițând fluxul altor cationi.
- ✓ Memantina reprezintă un antagonist al receptorului NMDA legându-se preferențial de canalele cationice modulate de acești receptori.



Vă mulțumesc!

Bibliografie



1. Stephen M. Stahl: *Stahl's essential psychopharmacology*, Cambridge, 2013.
2. William C. Hall, Dale Purves: *Neuroscience-third edition*, Sinauer Associates, 2004.
3. Zito K., Scheuss V. : *NMDA Receptor Function and Physiological Modulation*, Elsevier, 2009.
4. Vyclicky V., Korinek M. : *Structure, Function, and Pharmacology of NMDA Receptor Channels*, Institute of physiology, 2014.
5. Chebib M. , Graham A. R. : *GABA-Activated Ligand Gated Ion Channels: Medicinal Chemistry and Molecular Biology*, American Chemical Society, 2005.
6. Shiloh R., Stryker R. : *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*, Taylor & Francis, 2006
7. Ting J., Phillips E.M.: *Neurotransmitter: Release*, Wiley Encyclopedia of chemical biology, 2008.
8. June-Bum K. , *Channelopathies* . Korean J Pediatr 2014;57(1):1-18