



Transmisia GABAergică

15.03.2017

Anca Bradu

medic rezident psihiatrie

anul I

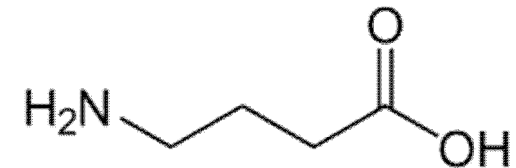
Gamma-AminoButiric Acid

1883: produs de metabolismism la plante și microorganisme [1], rol în semnalizarea celulară [2][3]

1950: parte integrantă a SNC [1]

IUPAC: 4-aminobutanoic acid

(International Union of Pure and Applied Chemistry)

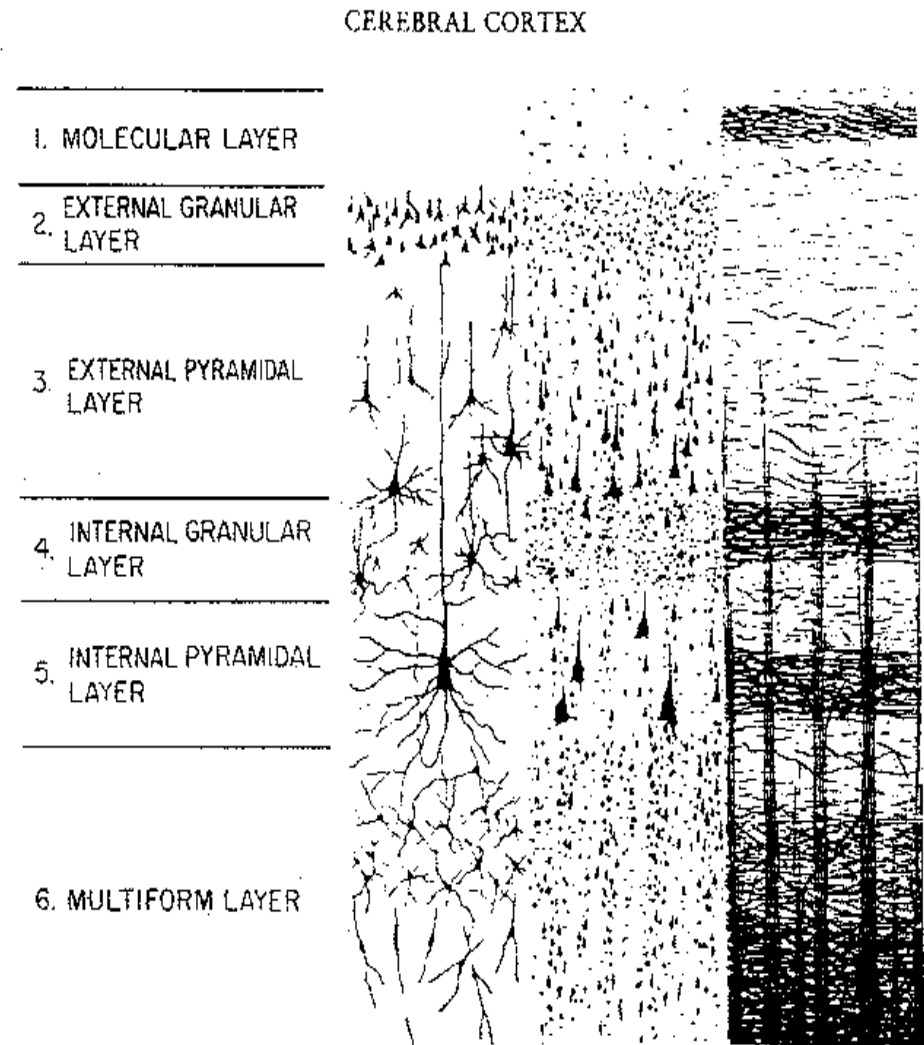


GABA

- = principalul neurotransmițător inhibitor
- reduce neuroexcitabilitatea, reglează tonusul muscular
- efect relaxant, anxiolitic, anticonvulsivant
- rol în proliferarea [4][5], migrarea [6] și diferențierea [7][8] celulelor neurale progenitoare, în elongarea neuritelor (axonii și dendritele) [9] și formarea sinapselor [10]
- reglează creșterea celulelor stem embrionice și neurale
- stimulează/inhibă producția de STH [11]
- implicat în sinteza melatoninei [12]

Localizare

- la nivel corticolimbic: în neuronii intrinseci (în organizarea columnară a cortexului la nivelul stratului granular extern), în interneuroni (15-25%) (inhibă celulele piramidale glutamatergice)
- la nivel subcortical: în neuronii striați din *substantia nigra pars reticulata* și *globus pallidus*
- la nivelul cerebelului: în celulele Purkinje



Localizare

periferic la nivelul:

- stomacului, ficatului, pancreasului, intestinului [13]
- ovarelor, trompelor uterine, uterului [13]
- rinichilor, vezicii urinare [13]
- plămânilor [14] (implicat în mecanismul astmului bronșic)
- testiculelor [15]
- cristalinului [16]

Sinteza GABA

GABA exogen NU traversează bariera hemato-encefalică [17]

GABA endogen -> sintetizat în creier din GLUTAMAT (principalul neurotransmițător excitator) după acțiunea enzimei **glutamat decarboxilază*** și a co-factorului piridoxal fosfat (forma activă a vit B6) prin înlăturarea grupării α -carboxil

*GAD (glutamat decarboxilaza)

- exprimată:
 - la nivelul SNC: neuronii GABAergici
 - periferic: celulele insulare pancreatice
- codificată de 2 gene [18]:
 - GAD65 la nivelul terminațiilor nervoase -> sinteza GABA (concentrat în veziculele sinaptice) -> rol în neurotransmisia inhibitorie rapidă
(mutația nulă GAD65 = risc de epilepsie la șobolanii homozigoți)
 - GAD67 = sursa principală de GABA la nivel neuronal

Metabolismul GABA

Acțiunea sinaptică a GABA: 2 direcții:

- postsinaptic
- înapoi presinaptic și spre astrocite

4 tipuri genetice de transportori

TIAGABINE = inhibitor de transportor GABA utilizat în epilepsie și tulburarea de panică

Metabolismul GABA

GABA-Transaminază* catalizează GABA în prezența α -cetoglutaratului (care primește gruparea amino) în semialdehidă succinică și glutamat

-> semialdehida succinică oxidată de **dehidrogenaza** sa în acid succinic (participă mai departe în ciclul Krebs ca sursă de energie)

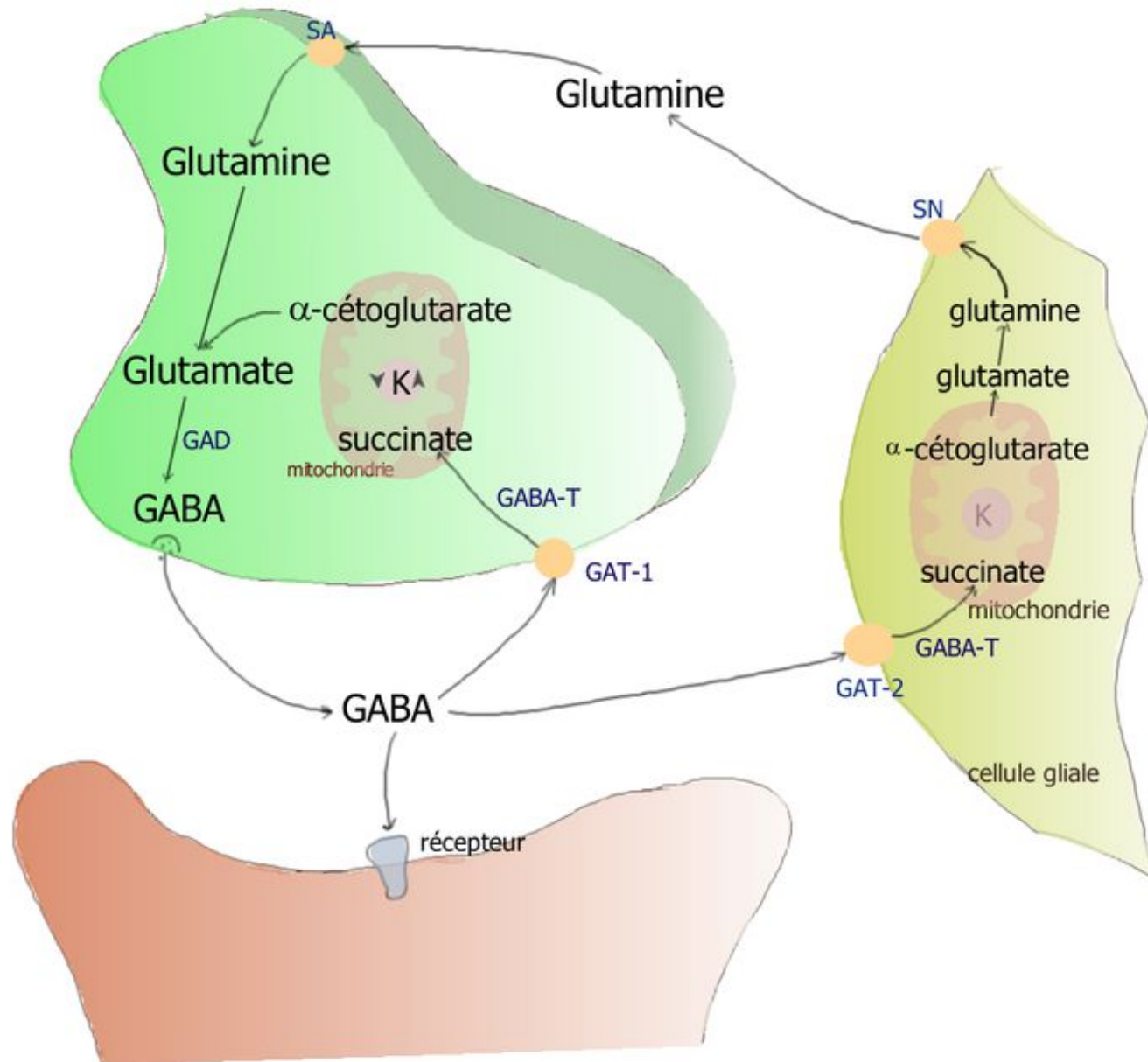
*GABA-T

= enzimă la nivelul neuronilor și celulelor gliale orientată spre compartimentul extracelular

-> substanțele care inhibă catabolismul GABA (inhibă GABA-T) au proprietăți anticonvulsivante:

- **ACIDUL VALPROIC**
- **VIGABATRIN** = γ -Vinyl-GABA

Metabolismul GABA



Receptorii GABA

GABA-A = ionotropic = receptor cuplat cu canal de Cl^-

- în neuronii maturi: influx de Cl^- -> hiperpolarizare = efect inhibitor

- în neuronii imaturi (prezintă o concentrație neobișnuit crescută de Cl^- intracelular): eflux de Cl^- -> depolarizare = **efect excitator*** [19][20]

(agoniștii GABA-A utilizați în perioada neonatală pot exacerba crizele convulsive)

GABA-B = metabotropic = cuplat cu proteina G

- eflux de K^+ -> hiperpolarizare = efect inhibitor

*GABA excitator

- + gradientul de Cl^- din neuronii imaturi - determinat de concentrația crescută de co-transportori NKCC1
- + GABA implicat în maturarea pompelor ionice [8]
- + maturarea mai rapidă a interneuronilor GABAergici și semnalizarea mai timpurie comparativ cu transmisia glutamatergică
- acțiunea GABA din excitatorie devine inhibitorie în probele de creier prelevate de la șoareci imaturi și incubate în LCR artificial [21]
- 2016: studiu de optogenetică pe șoareci imaturi in-vivo -> **GABA inhibitor** [22]; aceeași tehnică utilizată pe probe de creier -> **GABA excitator = artefact** al probelor in-vitro [23]

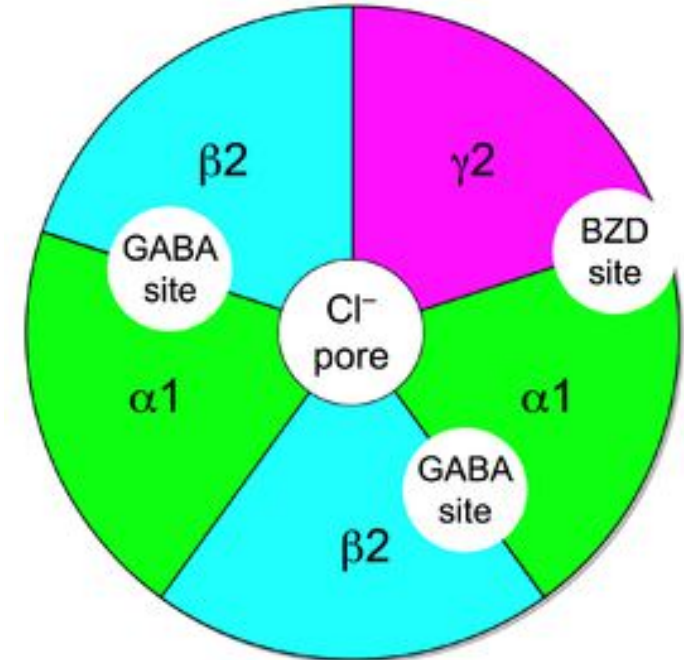
GABA inhibitor și excitator la insecte [24]

Receptorul GABA-A

- heteropentamer transmembranar

19 subunități: [25]

- 6 α (GABRA1-6)
- 3 β (GABRB1-3)
- 3 γ (GABRG1-3)
- δ (GABRD)
- ϵ (GABRE)
- π (GABRP)
- θ (GABRQ)
- 3 ρ (GABRR1-3)



- potențial post-sinaptic inhibitor = -70 mV
- localizare: neuroni, celule Leydig, placenta, leucocite, țesut endocrin, hepatic, plăci epifizare

Receptorul GABA-B

- heterodimer transmembranar - 7 subunități
- 2 subtipuri: GABA-B1 (în stratul granular), GABA-B2 (în celulele Purkinje)
- potențial post-sinaptic inhibitor = -100 mV
- localizare: SNC, SNP

- presinaptic: auto- și heteroreceptor – inhibă eliberarea neurotransmițătorului
- postsinaptic: hiperpolarizare ↑

Substanțe GABAergice

Agoniști de receptor GABA-A: etanol, barbiturice, benzodiazepine, carisoprodol, hidrat cloral, etaqualonga, etomidat, glutetimida, kava, metaqualona, muscimol, steroizi neuroactivi, z-drugs (zopiclon, zolpidem), propofol, skullcap (*Scutellaria lateriflora*), valeriana, theanina, anestezice volatile

Antagoniști de receptor GABA-A: bicuculline, cicutoxin, flumazenil, furosemid, gabazin, oenanthotoxin, picrotoxin, Ro15-4513, thujone, amentoflavona

Agoniști de receptor GABA-B: baclofen, GBL (γ -butyrolactona), propofol, GHB (γ -hidroxibutiric acid = precursor GABA), phenibut

Antagoniști de receptor GABA-B: phaclofen, saclofen

Inhibitori de recaptare a GABA: deramciclan, hyperforin, tiagabine

Inhibitori de GABA-T: gabaculine, phenelzine, valproat, vigabatrin, *Melissa officinalis*

Analogi GABA: pregabalin, gabapentin

Altele: L-glutamine, L-theanine, picamilon, progabide

Substanțe GABAergice

MUSCIMOL = agonist GABA-A – extras din ciuperca psihoactivă *Amanita muscaria*

Benzodiazepinele – mecanism indirect: nu activează receptorul GABA-A, ci ↑ frecvența de deschidere a canalelor de Cl⁻

Scutellaria lateriflora = sedativ

VALERIANA = sedativ și anxiolitic

BICUCULLINE = antagonist GABA-A
= convulsivant - ↓ frecvența și durata deschiderii canalelor de Cl⁻

PENICILINA, PICROTOXIN

= convulsivante – blochează canalele de Cl⁻



Implicații în neuropsihiatrie

deficit GABAergic:

- ↓ activitatea GAD la nivelul cortexului
- ↓ expresia GAD67 și a transportorului GABA de la nivelul interneuronilor
- hipofuncția presinaptică

- Schizofrenie
- Anxietate
- Depresie
- Alcoolism

Bibliografie

1. Roth RJ, Cooper JR, Bloom FE (2003). *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press. p. 106.
2. Bouché N, Fromm H (March 2004). "GABA in plants: just a metabolite?". *Trends Plant Sci.* 9 (3): 110–5.
3. Roberts MR (September 2007). "Does GABA Act as a Signal in Plants?: Hints from Molecular Studies". *Plant Signal Behav.* 2 (5): 408–9.
4. LoTurco JJ, Owens DF, Heath MJ, Davis MB, Kriegstein AR (December 1995). "GABA and glutamate depolarize cortical progenitor cells and inhibit DNA synthesis". *Neuron.* 15 (6): 1287–1298.
5. Haydar TF, Wang F, Schwartz ML, Rakic P (August 2000). "Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones". *J. Neurosci.* 20 (15): 5764–74.
6. Behar TN, Schaffner AE, Scott CA, O'Connell C, Barker JL (August 1998). "Differential response of cortical plate and ventricular zone cells to GABA as a migration stimulus". *J. Neurosci.* 18 (16): 6378–87.
7. Barbin G, Pollard H, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y (April 1993). "Involvement of GABA_A receptors in the outgrowth of cultured hippocampal neurons". *Neurosci. Lett.* 152 (1–2): 150–154.

Bibliografie

8. Ganguly K, Schinder AF, Wong ST, Poo M (May 2001). "GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition". *Cell*. 105 (4): 521–32.
9. Maric D, Liu QY, Maric I, Chaudry S, Chang YH, Smith SV, Sieghart W, Fritschy JM, Barker JL (April 2001). "GABA expression dominates neuronal lineage progression in the embryonic rat neocortex and facilitates neurite outgrowth via GABA(A) autoreceptor/Cl⁻ channels". *J. Neurosci*. 21 (7): 2343–60.
10. Ben-Ari Y (September 2002). "Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture". *Nat. Rev. Neurosci*. 3 (9): 728–739.
11. Erdö SL, Wolff JR (February 1990). "γ-Aminobutyric acid outside the mammalian brain". *J. Neurochem*. 54 (2): 363–72.
12. Müller EE, Locatelli V, Cocchi D (April 1999). "Neuroendocrine control of growth hormone secretion". *Physiol. Rev*. 79 (2): 511–607.
13. Balemans MG, Mans D, Smith I, Van Benthem J (1983). "The influence of GABA on the synthesis of N-acetylserotonin, melatonin, O-acetyl-5-hydroxytryptophol and O-acetyl-5-methoxytryptophol in the pineal gland of the male Wistar rat". *Reproduction, Nutrition, Development*. 23 (1): 151–60.

Bibliografie

14. Xiang YY, Wang S, Liu M, Hirota JA, Li J, Ju W, Fan Y, Kelly MM, Ye B, Orser B, O'Byrne PM, Inman MD, Yang X, Lu WY (July 2007). "A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma". *Nat. Med.* **13** (7): 862–7.
15. Payne AH, Hardy MH (2007). *The Leydig cell in health and disease*. Humana Press. ISBN 1-58829-754-3.
16. Kwakowsky A, Schwirtlich M, Zhang Q, Eisenstat DD, Erdélyi F, Baranyi M, Katarova ZD, Szabó G (December 2007). "GAD isoforms exhibit distinct spatiotemporal expression patterns in the developing mouse lens: correlation with *Dlx2* and *Dlx5*". *Dev. Dyn.* **236** (12): 3532–44.
17. Kuriyama K, Sze PY (January 1971). "Blood–brain barrier to H³- γ -aminobutyric acid in normal and amino oxyacetic acid-treated animals". *Neuropharmacology*. **10** (1): 103–108.
18. Coyle JT. "Amino Acid Neurotransmitters". *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Volume 1. 9th Edition*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkings. 2009. p. 76-84.
19. Li K, Xu E (June 2008). "The role and the mechanism of γ -aminobutyric acid during central nervous system development". *Neurosci Bull.* **24** (3): 195–200.

Bibliografie

20. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R (October 2007). "GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations". *Physiol. Rev.* 87 (4): 1215–1284.
21. Rheims S, Holmgren CD, Chazal G, Mulder J, Harkany T, Zilberter T, Zilberter Y (August 2009). "GABA action in immature neocortical neurons directly depends on the availability of ketone bodies". *J. Neurochem.* 110 (4): 1330–8.
22. Valeeva G, Tressard T, Mukhtarov M, Baude A, Khazipov R (June 2016). "An Optogenetic Approach for Investigation of Excitatory and Inhibitory Network GABA Actions in Mice Expressing Channelrhodopsin-2 in GABAergic Neurons". *The Journal of Neuroscience.* 36 (22): 5961–73.
23. Bregestovski P, Bernard C (2012). "Excitatory GABA: How a Correct Observation May Turn Out to be an Experimental Artifact". *Frontiers in Pharmacology.* 3: 65.
24. Ffrench-Constant RH, Rocheleau TA, Steichen JC, Chalmers AE (June 1993). "A point mutation in a *Drosophila* GABA receptor confers insecticide resistance". *Nature.* 363 (6428): 449–51.
25. Martin IL and Dunn SMJ. GABA receptors. A review of GABA and the receptors to which it binds. Tocris Cookson LTD.