**γ-Аминомасляная кислота - тормозной медиатор ЦНС**

Реферат по дисциплине Биоорганическая химия

Подготовила Студентка 1 курса леч. Факультета 121 группы Балашова Дарья

Белорусский Государственный Медицинский Университет

Минск 2009

Введение

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК, GABA, 4-аминобутановая кислота) — аминокислота, важнейший тормозной нейромедиатор центральной нервной системы человека и млекопитающих., рецепторы которого широко распространены в структурах головного мозга. γ-Аминомасляная кислота является биогенным веществом. Содержится в ЦНС и принимает участие в нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге. Следует заметить, что ГАМК не является компонентом белков, полипептидные цепи которых состоят из остатков исключительно α-аминокислот.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является одним из основных медиаторов торможения как в периферической, так и в центральной нервной системе. Гамма-аминомасляная кислота встречается в ЦНС повсеместно, в самых разных концентрациях. Она играет существенную роль в углеводном и аминокислотном обмене в головном мозге, способствует нормализации метаболических процессов в нервной системе. Под влиянием ГАМК активируются энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровоснабжение. ГАМК оказывает стимулирующее действие на цикл Кребса. Она может служить субстратом окисления в мозговой ткани, вызывает общее увеличение содержания аминокислот в мозгу. Существуют данные о том, что эта кислота участвует в пресинаптическом торможении в качестве медиатора в аксо-аксонных синапсах.

Ярким примером, описывающим функции ГАМК в организме, является следующий факт: препарат пикротоксин блокирует рецепторы ГАМК и вызывает конвульсии, поскольку из-за недостатка тормозного действия ГАМК контроль за движением мышц становится затрудненным.

Некоторые судорожные яды (алкалоид бикукулин, пикротоксин) являются специфическими антагонистами этой кислоты.

**Получение in vivo**

Гамма-аминомасляная кислота в организме образуется из другой аминокислоты — глутаминовой — в реакции декарбоксилирования. Гамма-аминомасляная кислота синтезируется только в нервной системе при посредстве глутаматдекарбоксилазы:

HOOC-CH2-CH2-CH(NH2)-COOH 🡪 HOOC-CH2-CH2-CH2-NH2 + СО2

Глутаминовая кислота ГАМК

Цикл превращений в мозге включает такие сопряженные ферментативные реакции, как декарбоксилирование глутамата с образованием ГАМК под действием глутаматдекарбоксилазы, так и переаминирование ГАМК ГАМК-трансаминазой в глутамат с образованием янтарного полуальдегида.

HOOC-CH2-CH2-CH2-NH2 🡪 HOOC-CH2-CH2-CH(O)

ГАМК Янтарный полуальдегид

ГАМК в организме

γ–аминомасляная кислота является основным ингибиторным трансмиттером (передатчиком) в ЦНС. Она осуществляет нейрональную трансмиссию в 1/3 всех синапсов головного и спинного мозга. ГАМК играет важную роль в регуляции двигательных функций. При этом особенностью нейротрансмиттерной организации супраспинальных двигательных центров (в первую очередь базальных ганглиев и коры мозжечка) является большое количество ГАМК–ергических нейронов, оказывающих тормозное влияние на активность спинальных интер– и мотонейронов через ингибиторные ГАМК–ергические системы, которые, переключаясь в зрительном бугре, церебральной коре и/или двигательных ядрах мезодиэнцефальной области и мозгового ствола, идут в составе руброспинального, вестибулоспинального и ретикулоспинального трактов. В спинном мозге ГАМК выполняет функции ингибиторного трансмиттера как на пресинаптических рецепторах, локализованных на терминалях афферентных проекций, так и на постсинаптических рецепторах мотонейронов и интернейронов. (ГАМК-рецепторы)

ГАМК-рецепторы

Рецепторы ГАМК широко распространены в структурах головного мозга. ГАМК-рецепторы различаются как по фармакологическим характеристикам, так и по механизмам функционирования.

ГАМК-рецепторы - группа клеточных рецепторов гамма-аминомасляной кислоты. Выделяют три класса ГАМК-рецепторов: ионотропные ГАМК-A и ГАМК-C, и метаботропные ГАМК-B.

ГАМК-А-рецептор — наряду с ГАМК-С-рецептором, один из двух ионотропных ГАМК-рецепторов, отвечающий за реакцию организма на гамма-аминомасляную кислоту. ГАМК–А рецепторы («классические» ГАМК рецепторы) –сложные макромолекулярные структуры, связанные с бензодиазепиновами рецепторами. Они активируются ГАМК и некоторыми ее агонистами (мусцимол) и блокируются специфическим антагонистом ГАМК бикукуллином. Активация этих рецепторов связана с открытием Cl– каналов.

В то же время агонистами ГАМК–В рецепторов являются ГАМК и баклофен. Эти рецепторы не блокируются специфическим антагонистом ГАМК бикукуллином, входят в группу G–белков и связаны с Са2+ и К+ каналами.

ГАМК-B-рецептор - метаботропный трансмембранный ГАМК-рецептор, воздействующий на калиевые каналы клетки.

ГАМК-C-рецептор — ионотропный рецептор γ-аминомасляной кислоты, связанный с хлоридным каналом. При активации рецептора молекулами ГАМК начинается транспорт ионов хлора во внутриклеточное пространство, который приводит к ингибированию нервного импульса. Антагонисты ГАМК-С-рецептора усиливают когнитивные способности мозга и стимулируют память.

Представляя естественный механизм защиты, ГАМК ограничивает возбуждающий стимул как пресинаптически - через ГАМК-B-рецепторы, функционально связанные с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами пресинаптических мембран, так и постсинаптически через ГАМК-A-рецепторы (ГАМК-барбитурат-бензодиазепинрецепторный комплекс), функционально связанные с потенциал-зависимыми хлорными каналами.

Особенно широко распространены в структурах мозга ГАМК-A-рецепторы. Наибольшая их плотность определяется в височной и лобной коре, гиппокампе, миндалевидных и гипоталамических ядрах, черной субстанции, сером веществе вокруг водопровода, ядрах мозжечка. Несколько в меньшей степени рецепторы представлены в хвостатом ядре, скорлупе, таламусе, затылочной коре, эпифизе.

Активация постсинаптических ГАМК-A-рецепторов приводит к гиперполяризации клеточных мембран и торможению возбуждающего импульса, вызванного деполяризацией. ГАМК-A-рецептор состоит из трех субъединиц. Все три субъединицы (альфа, бета и гамма) связывают ГАМК.

Основная физиологическая роль ГАМК - создание устойчивого равновесия между возбуждающими и тормозными системами.

Долгое время считалось, что эта аминокислота исключительно связана с синаптическим торможением. Но оказалось, что на ранних этапах развития мозга ГАМК опосредует преимущественно синаптическое возбуждение. Во взрослом мозге возбуждающая функция ГАМК сохраняется лишь частично, уступая место синаптическому торможению.

-Перенос ГАМК

Молекулы ГАМК, как и других нейропередатчиков, в пресинаптическом участке переносятся из цитоплазмы в везикулы с помощью специальных транспортеров, которые используют протонный градиент, создаваемый везикулярными АТФазами. В случае ГАМК по протонному градиенту движутся сначала анионы Cl–, которые затем обмениваются на анионы ГАМК. После высвобождения ГАМК в синаптическую щель начинается ее захват электрогенными транспортерами. Эти транспортеры локализуются как в астроцитах, так и в самих нейронах. Поскольку транспорт является электрогенным, анион аминокислоты переносится вместе с двумя катионами Na+ и одним анионом Cl–.

РАЗНООБРАЗИЕ ФОРМ ГАМК-ЭРГИЧЕСКОГО ТОРМОЖЕНИЯ

Формы ГАМК-эргического торможения весьма разнообразны; их отличают друг от друга ряд достаточно специфических признаков.

Во-первых, принципиальным моментом является то, какая клетка (возбуждающая или тормозная) подвергается торможению. Если тормозятся ГАМК-эргические интернейроны, то конечным результатом будет повышение возбудимости нейронной сети, включающей в себя эти единицы. Если же торможению подвергается возбуждающая клетка, то это приведет к снижению возбудимости соответствующей группы нейронов.

Во-вторых, важен участок постсинаптической клетки, на котором находятся ГАМК-эргические синапсы. Основываясь на морфологических и функциональных особенностях ГАМК-эргических нейронов, можно выделить два основных класса таких участков. Первый – это ГАМК-эргические интернейроны, аксоны которых оканчиваются на дендритах клеток-целей; наличие иннервации такого типа позволяет интернейронам влиять на распространение кальциевых токов от дендрита к соме. Второй класс представлен ГАМК-эргическими интернейронами, аксоны которых проецируются на сому постсинаптической клетки. Влияния подобных связей контролируют генерацию потенциалов действия клеткой-целью.

В-третьих, ГАМК-эргические интернейроны различаются по типу кальциевого тока, который участвует в высвобождении передатчика (ГАМК) в их терминалях.

Наконец, следует учесть, что помимо “традиционной” квантовой синаптической передачи существует тоническая форма ГАМК-эргического торможения. Небольшой, но статистически значимый тонический ток ГАМК-эргической природы был обнаружен в клетках мозжечка, коры, таламуса.

Механизмы. Тоническое торможение связано с постоянной слабой активацией ГАМК-рецепторов.

Существуют три гипотезы о механизме тонического торможения.

Согласно одной из них, постоянная составляющая ГАМК-эргического тока представляет собой сумму спонтанных тормозных постсинаптических токов, возникающих в ответ на спонтанный, не индуцированный пресинаптическим импульсом, выброс ГАМК

Вторая гипотеза предполагает, что тонический ГАМК-эргический ток возникает за счет диффузии ГАМК во внесинаптическое пространство (в результате “перелива”) и последующей активации внесинаптических рецепторов этого трансмиттера, свойства которых отличны от свойств синаптических рецепторов. Помимо молекул ГАМК, покидающих синаптическую щель, определенную роль в повышении внеклеточной концентрации ГАМК и, следовательно, в тоническом ГАМК-опосредованном торможении могут играть функционирование ГАМК-транспортеров в обратном направлении, высвобождение ГАМК астроцитами и (или) снижение активности ГАМК-трансаминазы.

И, наконец, третья гипотеза о происхождении ГАМК-эргического тонического тока заключается в том, что данный ток возникает при спонтанном (без участия нейротрансмиттера) открывании каналов ГАМК-рецепторов.

Функциональное значение. Функция внесинаптических ГАМК-рецепторов заключается в определении внеклеточной концентрации ГАМК и поддержании соответствующего уровня тонического торможения.

Роль тонического ГАМК-опосредованного тока состоит в поддержании определенного значения потенциала на мембране и соответствующей модуляции возбудимости клетки. Другой функцией тонического торможения является шунтирование (создание дополнительного пути) фазных пре- и постсинаптических трансмембранных токов.

Несмотря на успехи в идентификации различных типов ГАМК-эргического торможения в ЦНС, физиологическое и патологическое значение этих феноменов остается предметом интенсивных исследований.

Медицинское значение. Применение в фармакологии

Снимает возбуждение и оказывает успокаивающее действие. ГАМК можно принимать как транквилизатор, но без риска развития привыкания. Обладает легким гипотензивным действием, снижает исходно повышенное артериальное давление и выраженность обусловленных гипертонией симптомов (головокружение, бессонница), незначительно урежает частоту сердечных сокращений. Оказывает умеренное антигипоксическое и противосудорожное действие. Применяют при сосудистых заболеваниях головного мозга (атеросклерозе, гипертонической болезни)

ГАМК в форме препарата аминалон используют в комплексном лечении эпилепсии и артериальной гипертензии

Релаксирующее действие, применяют при лечении нарушений половых функций

Применяют при синдроме дефицита внимания. Повышает продуктивность мышления, улучшает память, благоприятно влияет на восстановление движений и речи после нарушения мозгового кровообращения.

Ноотропное средство, восстанавливает процессы метаболизма в головном мозге, способствует утилизации глюкозы мозгом и удалению из него токсичных продуктов обмена. Применяется при хронической церебральнососудистой недостаточности с нарушением памяти, внимания, речи, головокружениями и головной болью, при динамических нарушениях мозгового кровообращения, а также после инсульта и травм мозга с целью повышения двигательной и психической активности больных.

У больных сахарным диабетом снижает содержание глюкозы, при нормальном содержании глюкозы в крови оказывает обратный эффект (за счет гликогенолиза).

Имеются данные об эффективности при эндогенных депрессиях с затруднениями умственной деятельности

Может применяться при алкогольных энцефалопатиях, алкогольных полиневритах, слабоумии.

У детей гамма-аминомасляная кислоту применяют при отсталости умственного развития с пониженной психической активностью.

Некоторые транквилизаторы, основанные на свойстве ГАМК усиливать торможение, применяются для лечения пациентов, страдающих тревожностью

Знание механизмов действия ГАМК используется про наркозе. Действие анестетиков является результатом их влияния на химические синапсы в ЦНС, содержащие ГАМК.

a. Пресинаптические эффекты: Анестетики способны угнетать нейросекрецию (предупреждая поступление кальция в клетку) как подавляющих, так и возбуждающих нейромедиаторов. Также доказано, что некоторые общие анестетики могут усиливать выброс угнетающего нейромедиатора – ГАМК.

b. Постсинаптические эффекты: Многочисленные анестетики (барбитураты, этомидат, пропофол, летучие анестетики) воздействуют на синаптическую функцию, усиливая постсинаптический эффект ГАМК.

Таким образом, биологическое действие гамма-аминомасляной кислоты следующее: улучшающее метаболизм мозга, ноотропное, седативное, анксиолитическое, противосудорожное и др.

**Список литературы**

1)Бархатова В.П., Завалишин И.А., Переседова А.В Спастичность: патогенез и современные подходы к лечению

2) Семьянов А.В. ГАМК-эргическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов ​и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия

Нейрофизиология, 2002

3) Аткинсон Р.Л., Зинченко В.П., Смит Э.Е. Введение в психологию

4) Ванюшин, Вертанян, Априкян – Метилирование фосфолипидов в синаптосомах мозга и рецепция ГАМК, 1991