

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

Α'Ν/Χ Κλινική ΕΚΠΑ

Αθήνα 4/5/2018

Ανασταλτικά αμινοξέα

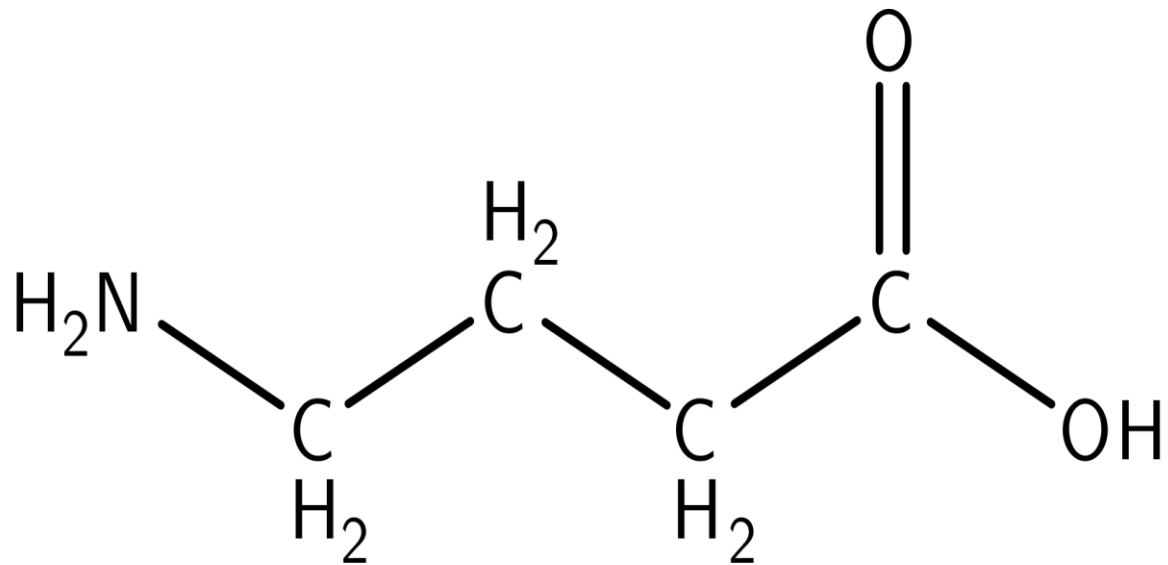
Στέργιος Γκατζώνης
Νευρολόγος

Αναπληρωτής Καθηγητής
Α' Νευροχειρουργική Κλινική Παν/μίου Αθηνών
Μονάδα Χειρουργικής Θεραπείας της Επιληψίας
Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός»

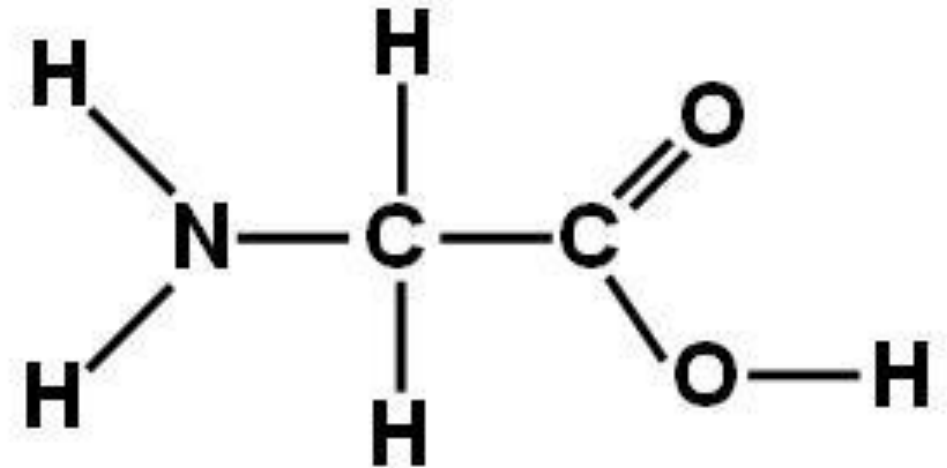


Νευροδιαβιβαστές: Ανασταλτικά αμινοξέα
οι 2 ταχέως δράσης ανασταλτικοί διαβιβαστές

GABA



Glycine



GABA: ανακαλύφθηκε 1883

ανάδειξη ανασταλτικής δράσης 1950 (Bazemore 1850)

- GABA (Gamma-Aminobutyric acid)= νευροδιαβιβαστής
- Στο σύνολο της φυλογενετικής εξέλιξης (σπονδυλωτά και ασπόνδυλα)
- Σπονδυλωτά= σε περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα

- ΡΟΛΟΣ: Ρυθμίζει ποιοι νευρώνες θα διεγερθούν
Ρυθμίζει τον μυϊκό τόνο

Τα νευρικά κύτταρα που περιέχουν και εκλύουν ανασταλτικά αμινοξέα

GABAεργικοί νευρώνες

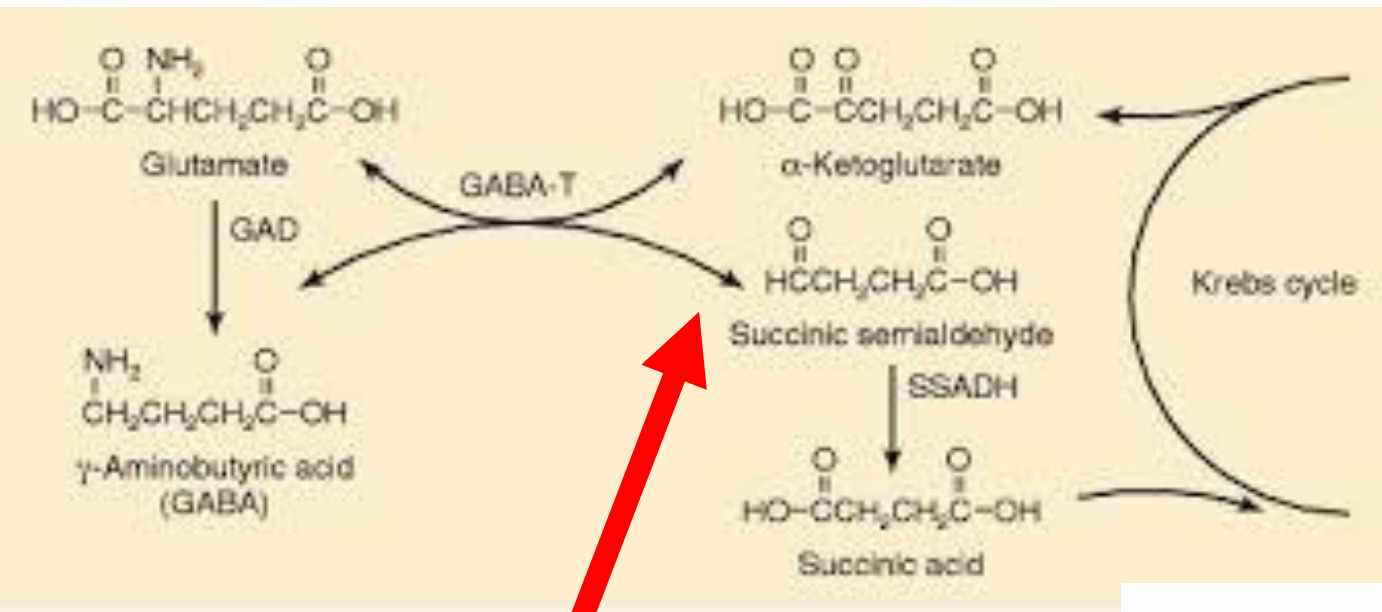
- Σε όλο το ΝΣ
- Σε ενδιάμεσους νευρώνες
- Και σε νευροαξονικές προβολές

Γλυκινεργικοί νευρώνες

- υπάρχουν μόνο σε συγκεκριμένες περιοχές (στέλεχος, νωτιαίος μυελός)
- στον **ραχιαίο νωτιαίο μυελό**

όλοι οι γλυκινεργικοί νευρώνες είναι και GABAεργικοί (συνύπαρξη GABA και γλυκίνης)

αλλά μόνο το 50% των GABAεργικών είναι γλυκινεργικοί



Πρόδρομος : **Γλυκόζη** (πυρουβικό και άλλα αμινοξέα)

Προσθήκη αμινομάδας στο α -ketoglutarate
Ένζυμο: GABA α -oxoglutarate transaminase

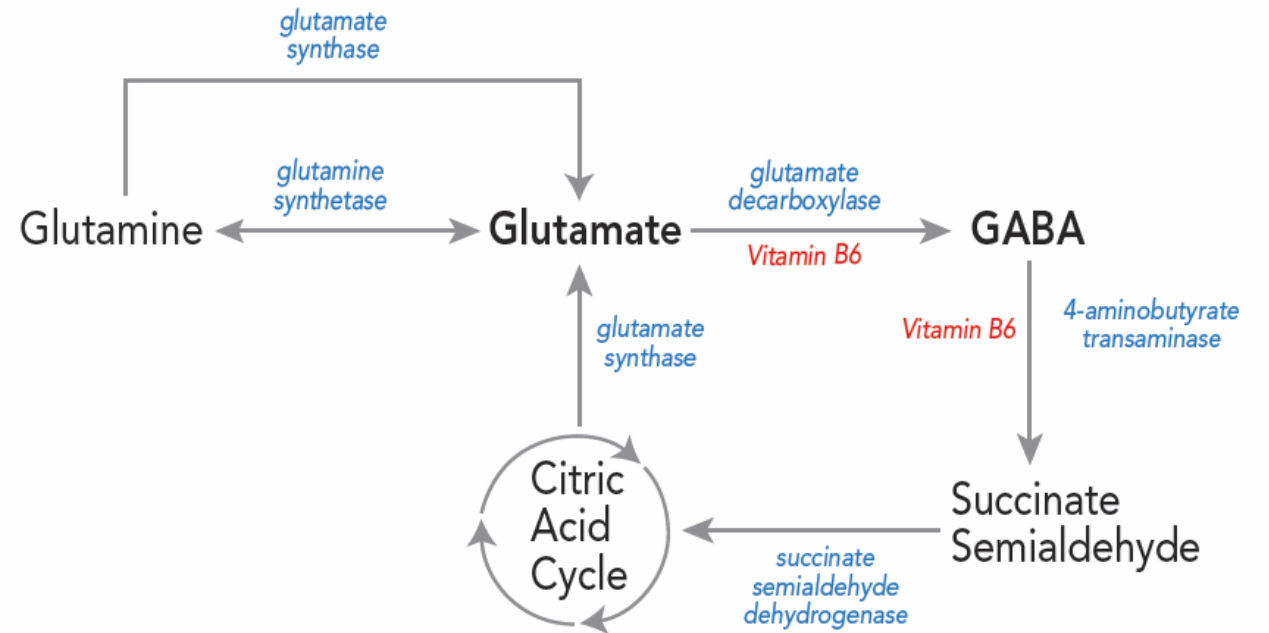
GABA-T

Σχηματίζεται L-γλουταμικό

Αποκαρβοξυλίωση γλουταμικού σε GABA

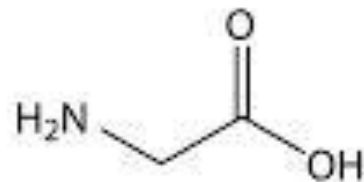
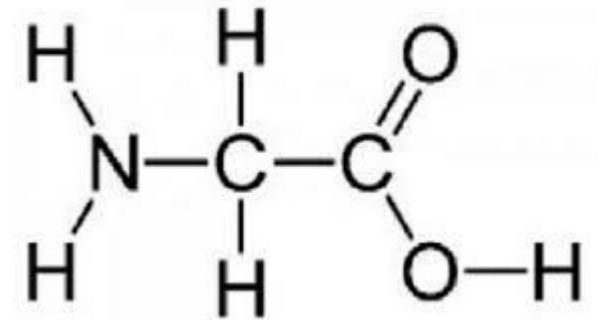
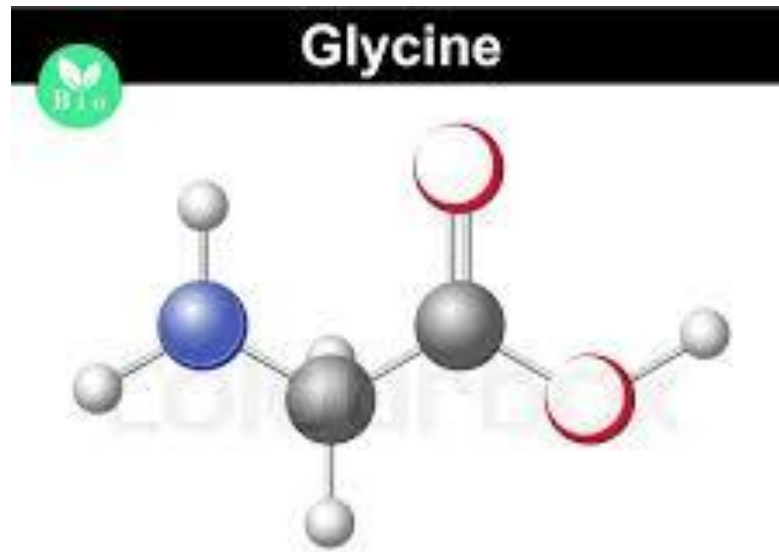
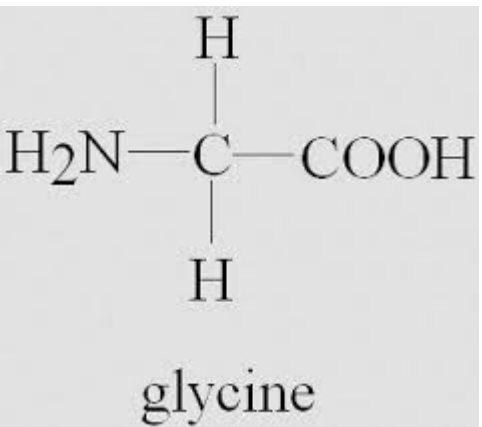
Ένζυμο : GAD

GABA μεταβολίζεται από την GABA-T σε succinic semialdehyde



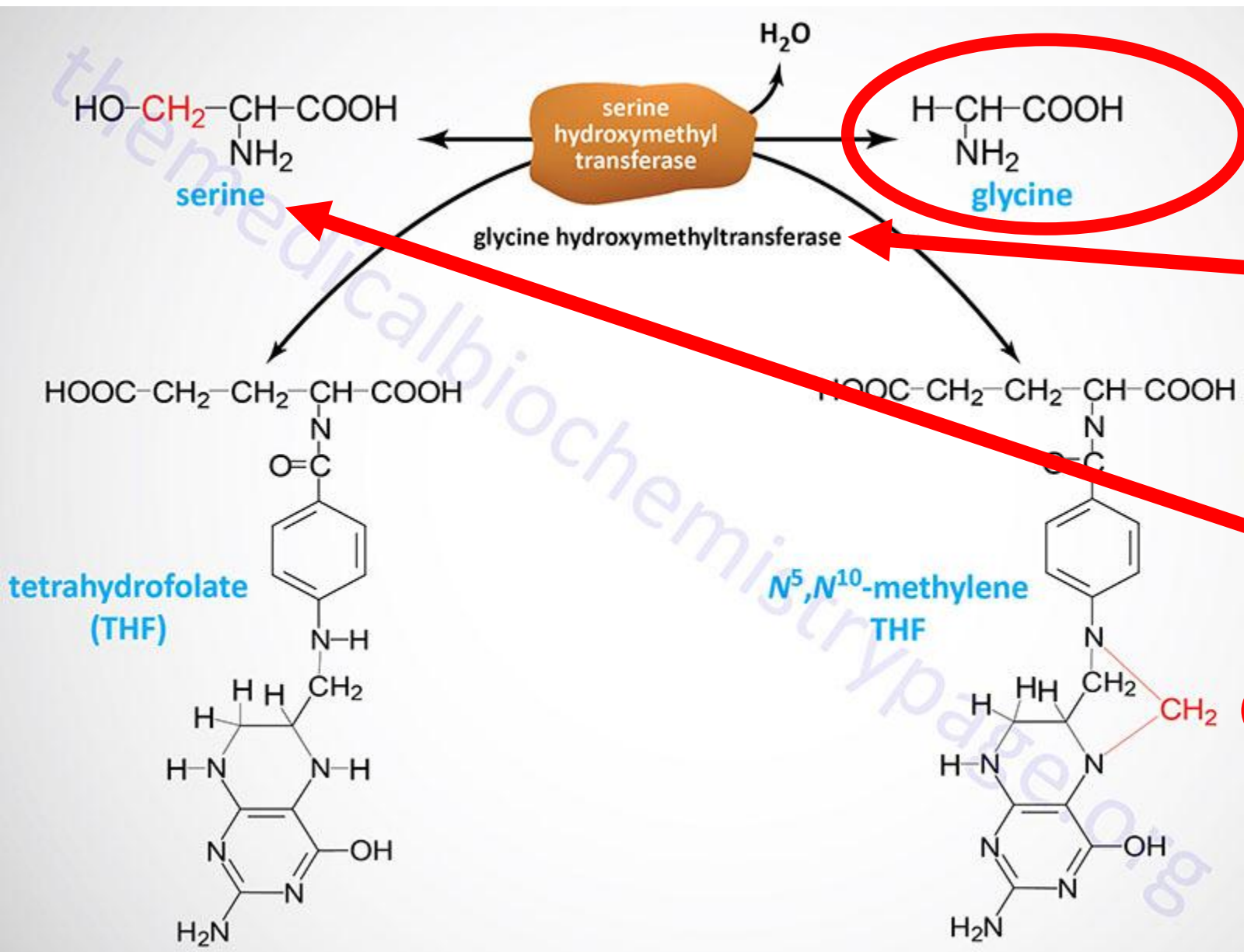
Γλυκίνη: το απλούστερο αμινοξύ

- Η γλυκίνη : και στη σύνθεση πρωτεϊνών.
- Το GABA δεν χρησιμοποιείται



Γλυκίνη

- Μεταβολικό προϊόν πρωτεϊνών και νουκλεοτιδίων
- 1967-1970: ανάδειξη της διαβιβαστικής της δράσης
- Μη απαραίτητο αμινοξύ, περνά τον φραγμό
- 1980-1990: ανάδειξη ρόλου στην διέγερση NMDA r



Το ένζυμο
Υδροξυμεθυλτρανσφεράση
της Σερίνης (βρίσκεται στα
μιτοχόνδρια)

Καταλύει τη μετατροπή της
σερίνης
(προέρχεται από τον κύκλο του Krebs)

σε γλυκίνη

Αποδόμηση με 3 τρόπους.
Κυρίως αναστροφή της σύνθεσης που
περιγράφει..

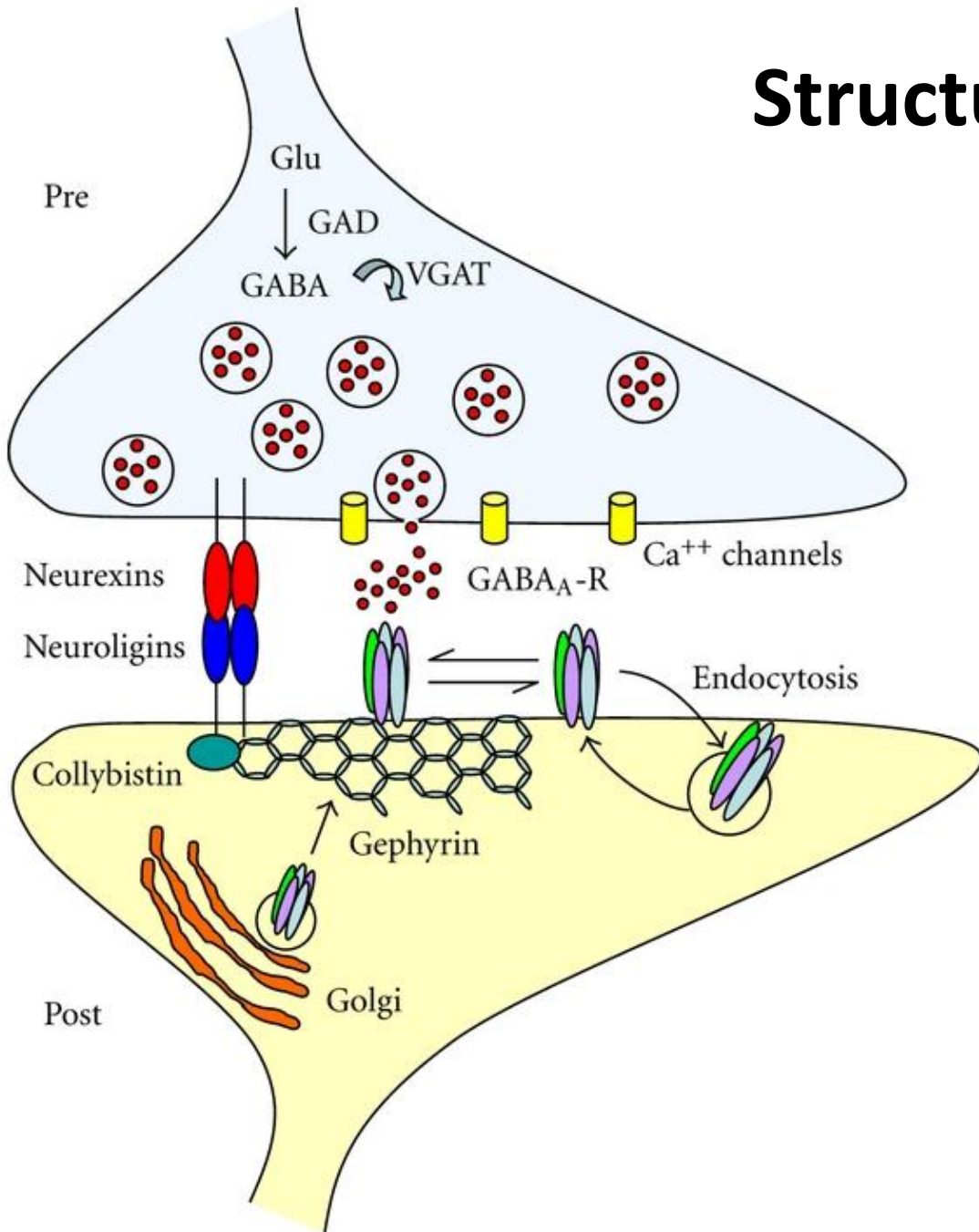
Κατανομή γλυκίνης

- Ν. Μυελός
- Γέφυρα
- Προμήκης
- Υπερπρομηκικές περιοχές

- Παρεγκεφαλίδα - φλοιός: μικρότερες συγκεντρώσεις

- Ενίοτε συνυπάρχει με άλλους διαβιβαστές

Structural organization of GABAergic synapses

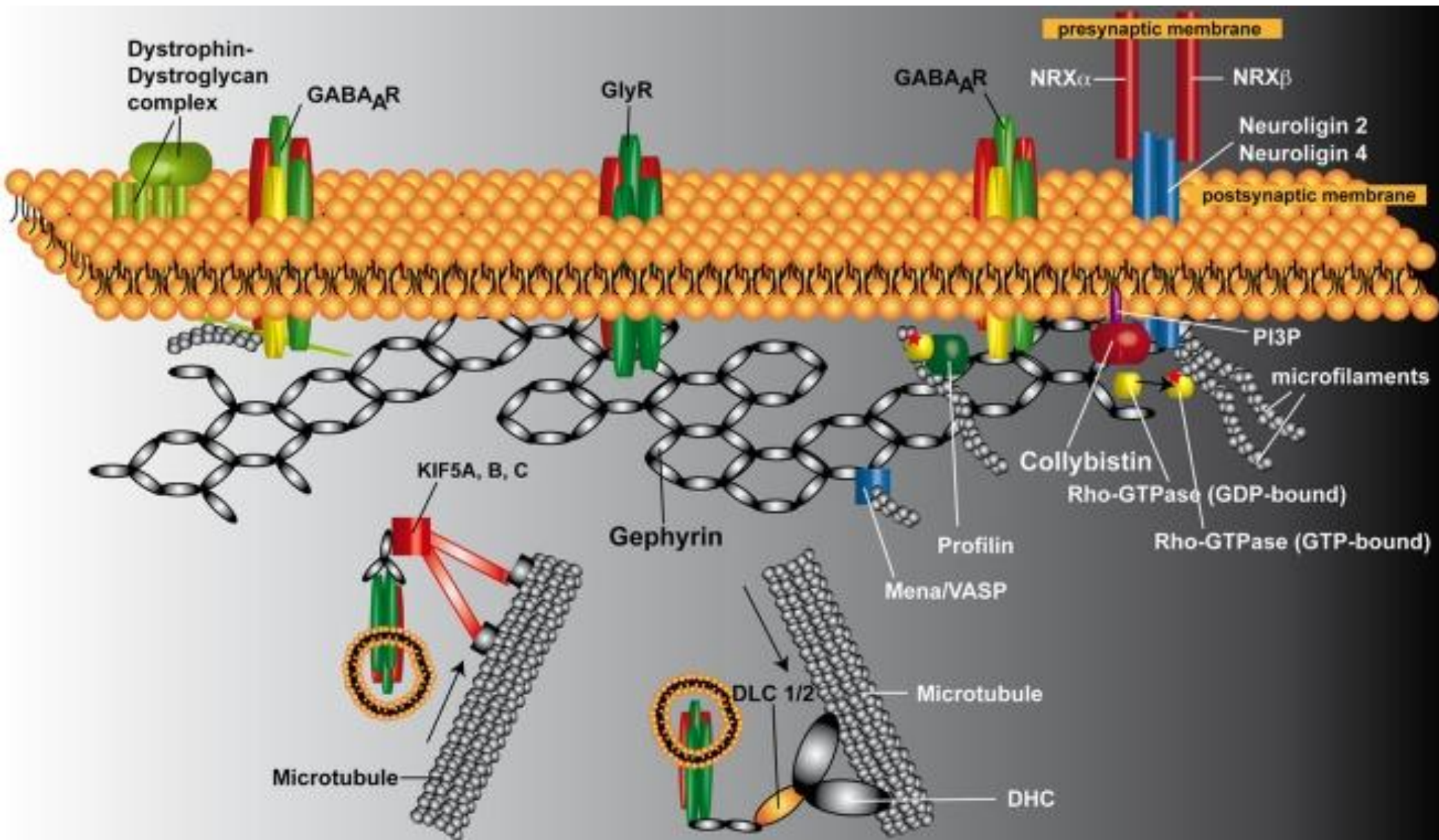


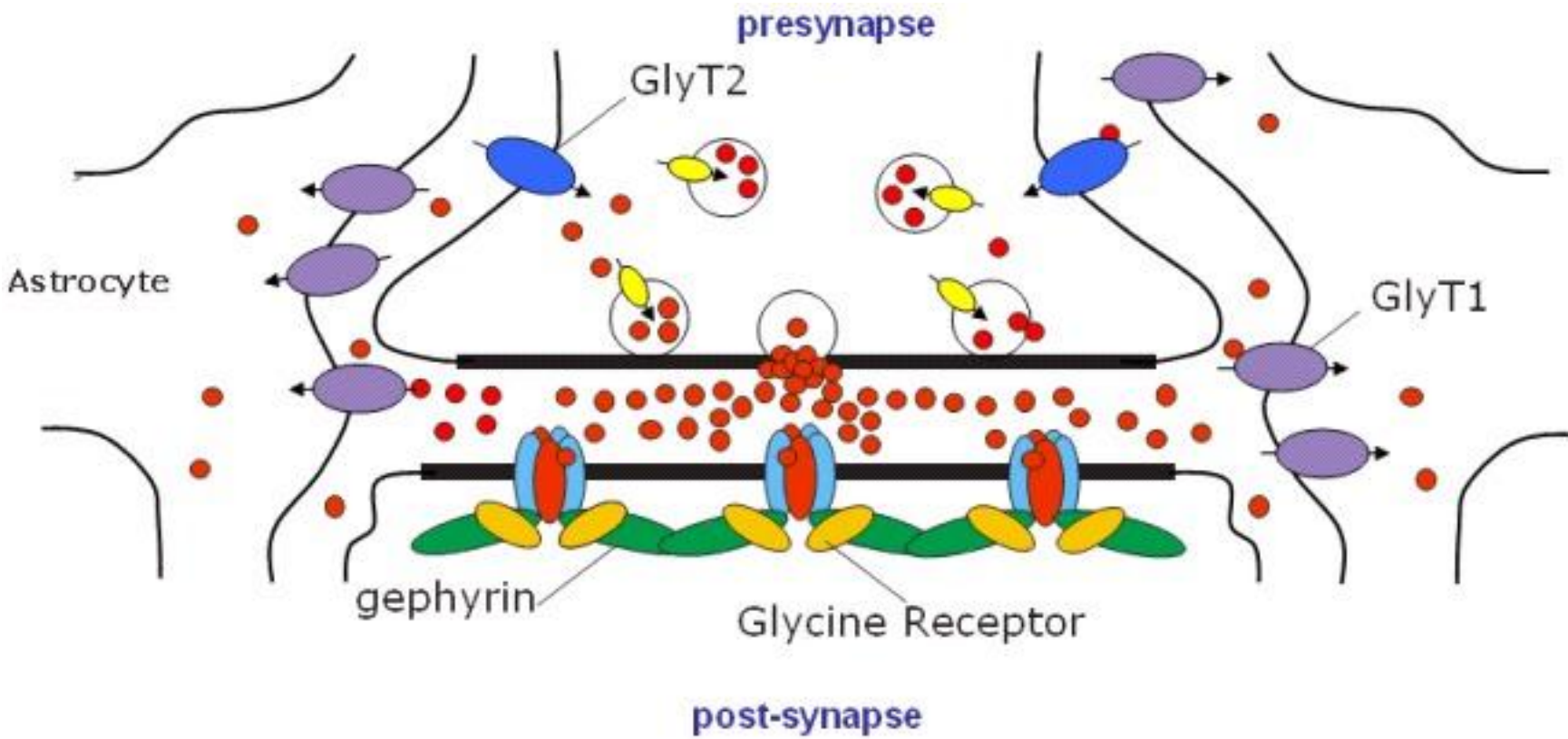
postsynaptic organization

large number of proteins allow

the correct **targeting,**
clustering
stabilization
of GABA_A receptors.

Γεφυρίνη





Structural organization of GLYCINEergic synapses

Ανασταλτικοί νευρώνες

Κυρίως ενδιάμεσοι ανασταλτικοί νευρώνες

Inhibitory Neurons:

Keeping the Brain's Traffic in Check

Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι ενδιάμεσων ανασταλτικών νευρώνων

Διαφορετικοί τύποι ανασταλτικών ενδιάμεσων νευρώνων
στον εγκεφαλικό φλοιό
δείχνουν ποικιλομορφία στη μορφολογία,
στην ηλεκτροφυσιολογία
και το **περιεχόμενο** τους σε νευροπεπτίδια
και πρωτεΐνες που δεσμεύουν ασβέστιο

Ενδιάμεσοι ανασταλτικοί νευρώνες

Parvalbumin (PV) type of inhibitory interneurons

Somatostatin (SOM) type of inhibitory neurons

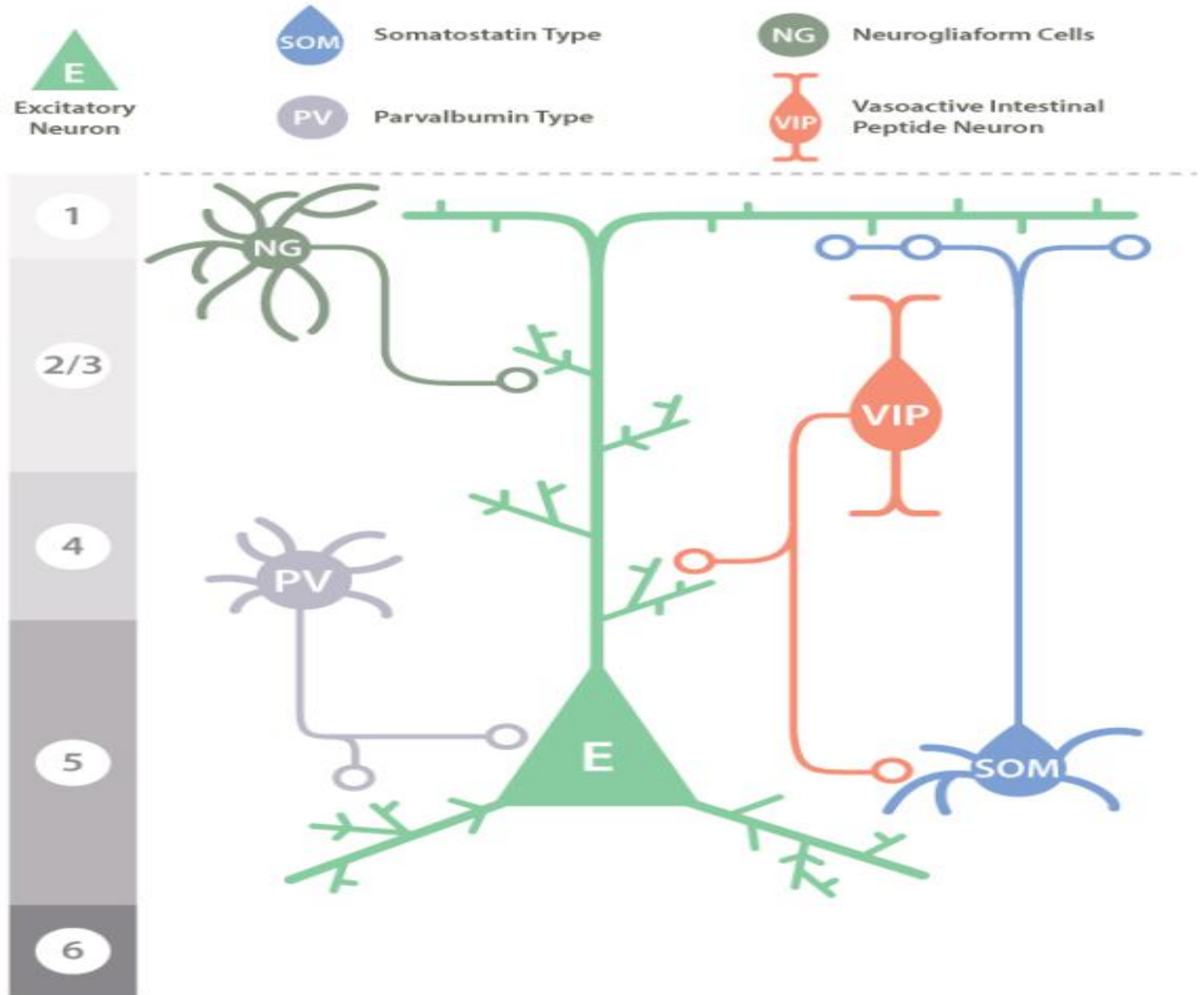
5HT_{3aR} expressing neurons

(1) Vasoactive intestinal peptide (VIP) neurons

(2) Reelin expressing neurons.

Neurogliaform i.e. they are neurons that morphologically show glia-like processes.

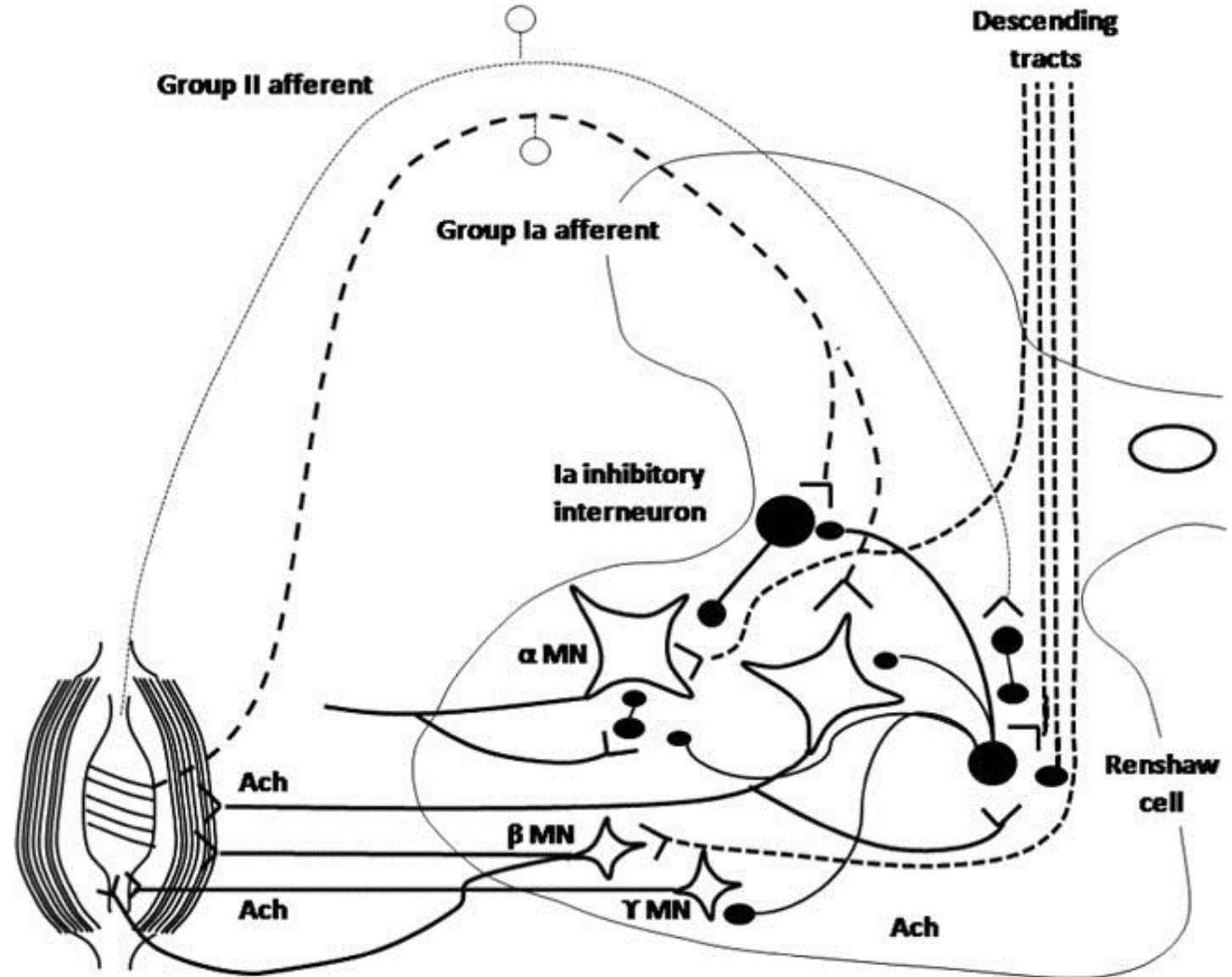
Cortical Layers



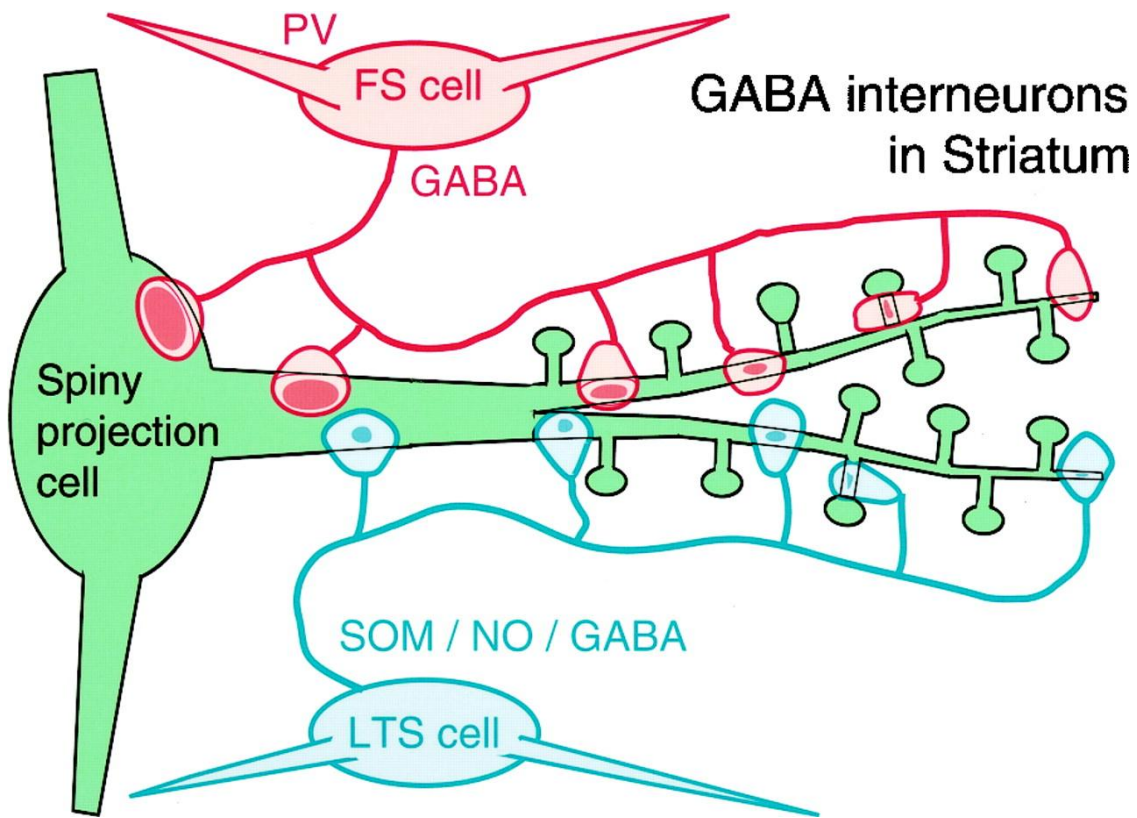
Spinal Cord inhibitory interneurons

- **1a Inhibitory Neuron:** Found in Lamina VII. Responsible for inhibiting antagonist motor neuron. 1a spindle afferents activate 1a inhibitory neuron.
- **1b Inhibitory Neuron:** Found in Lamina V, VI, VII. afferent or Golgi tendon organ activates it

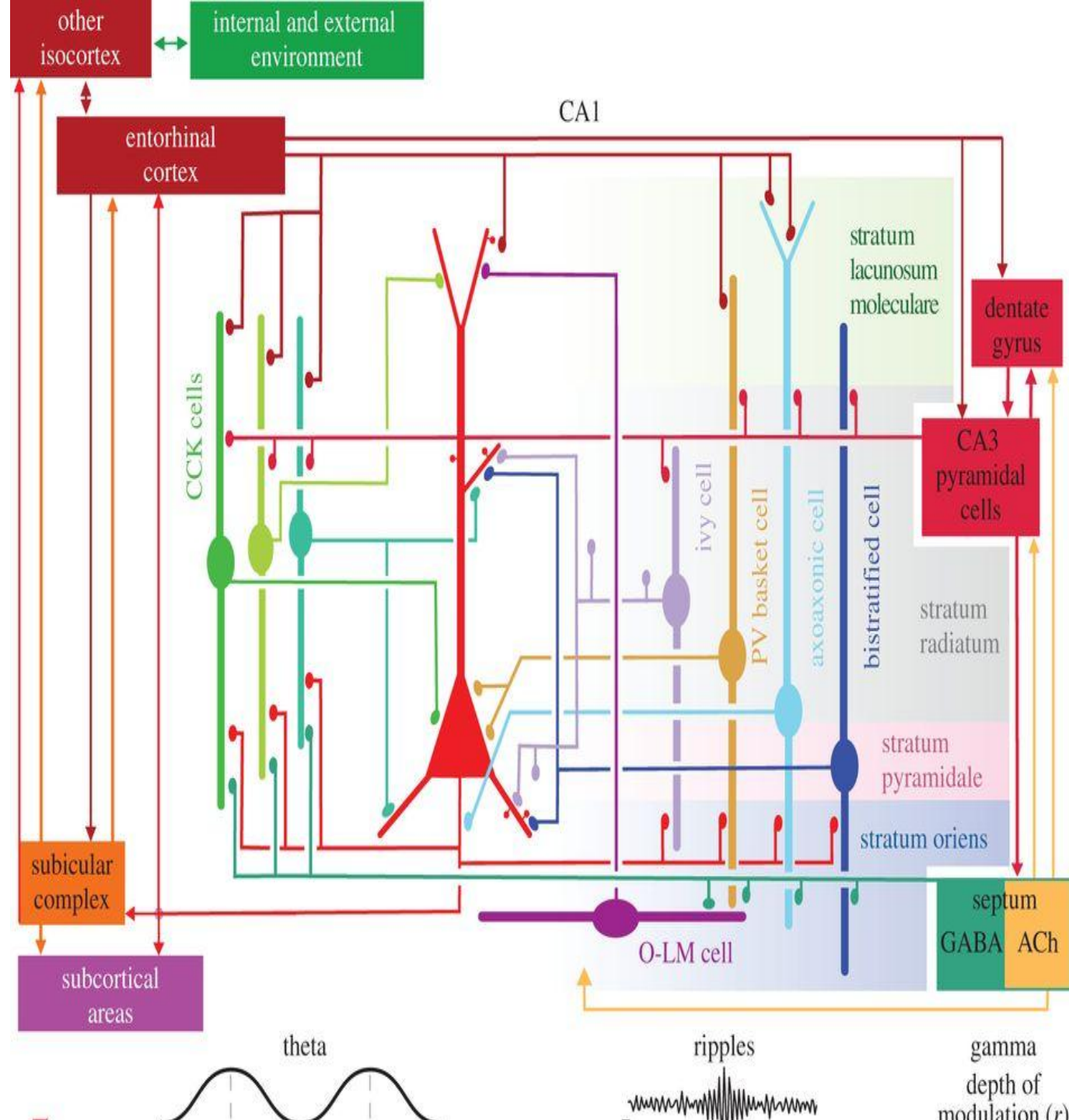
diagram showing the inhibitory and excitatory pathways in the spinal cord from the muscle spindles. The excitatory synapses are indicated using the V-shaped symbols while the inhibitory synapses are indicated by the small filled circles. The larger filled circles correspond to the inhibitory interneurons; MN, motor neuron



Spatial and temporal relationships between pyramidal cells **and eight types** of GABAergic interneuron in the **CA1 area**



Peter Somogyi 2013,



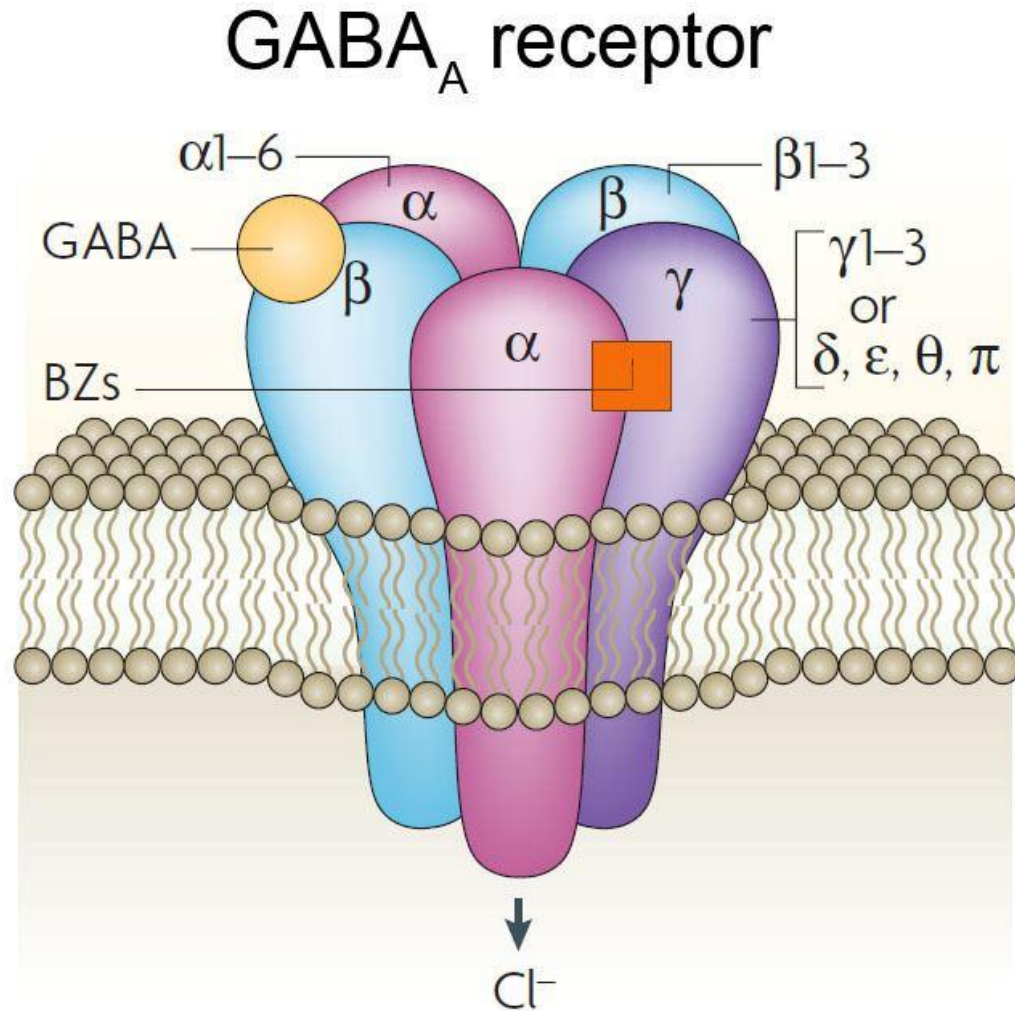
Υποδοχείς GABA

- GABA A Ιοντικός
- GABA B Μεταβοτροπικός
- GABA C Ιοντικός

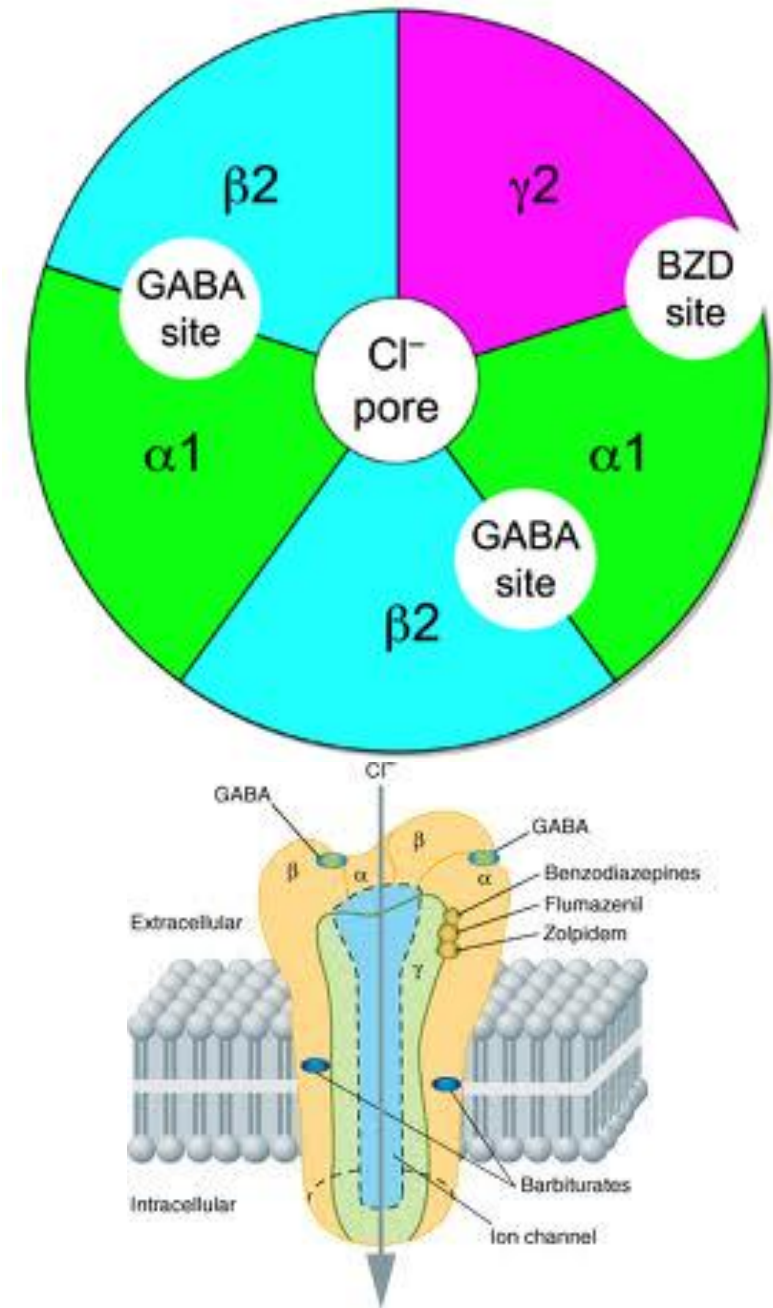
Διακρίνονται

- φαρμακολογικά*
- ιστολογικά*
- βιοχημικά*
- ηλεκτροφυσιολογικά*

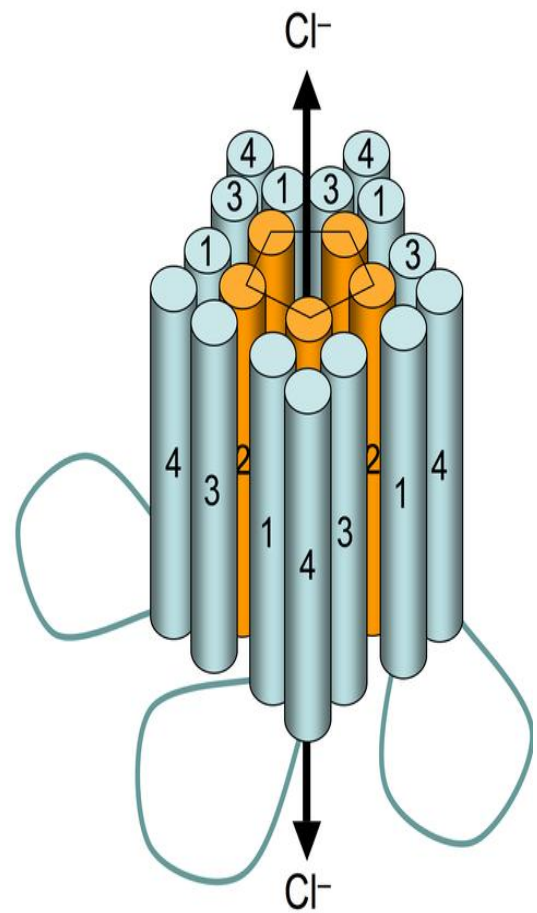
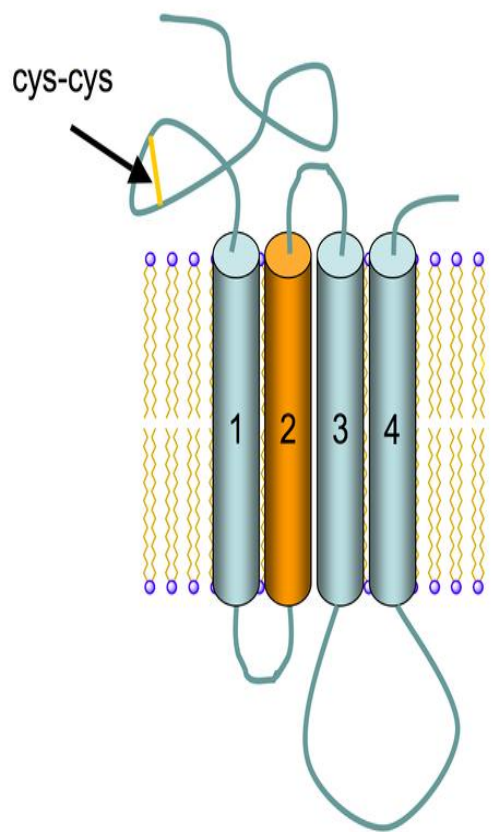
$\alpha 1-6$, $\beta 1-4$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , π , θ
 Συνήθως 2 α , 2 β και γ .
 Η δ αντικαθιστά την γ



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

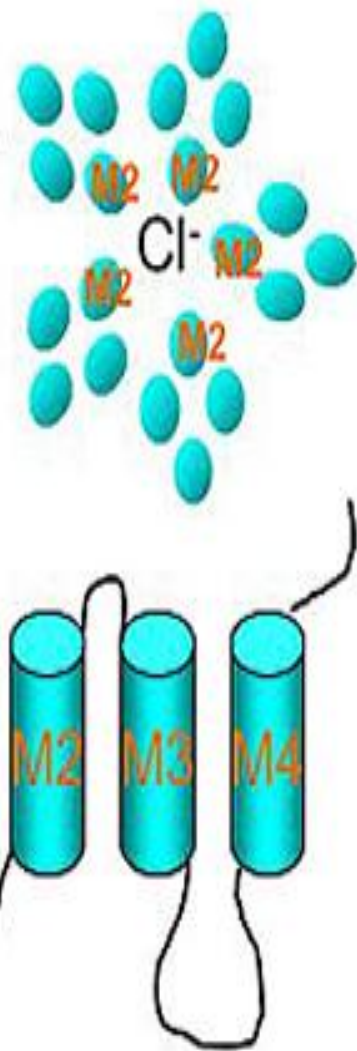
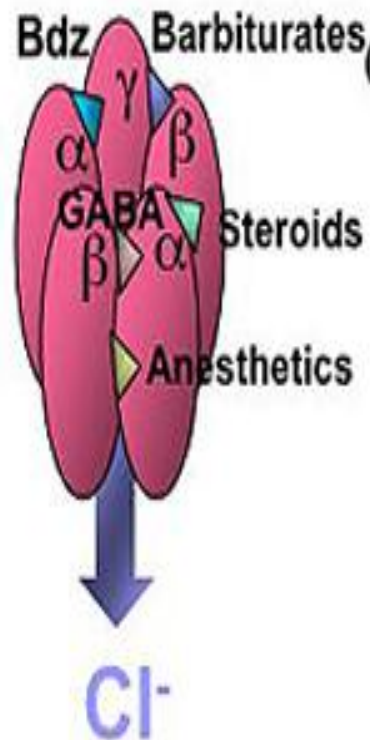


Source: Katzung BG, Martens SB, Trevor AJ: Basic & Clinical Pharmacology, 12th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



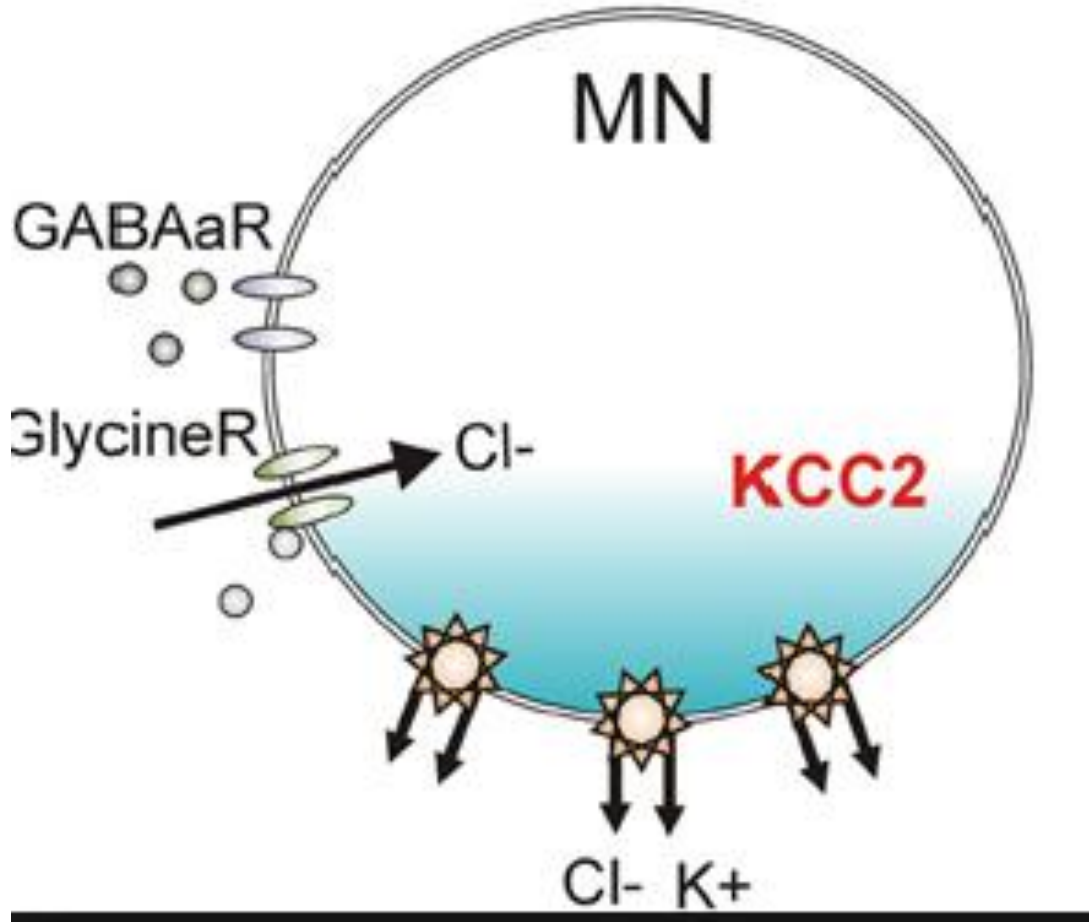
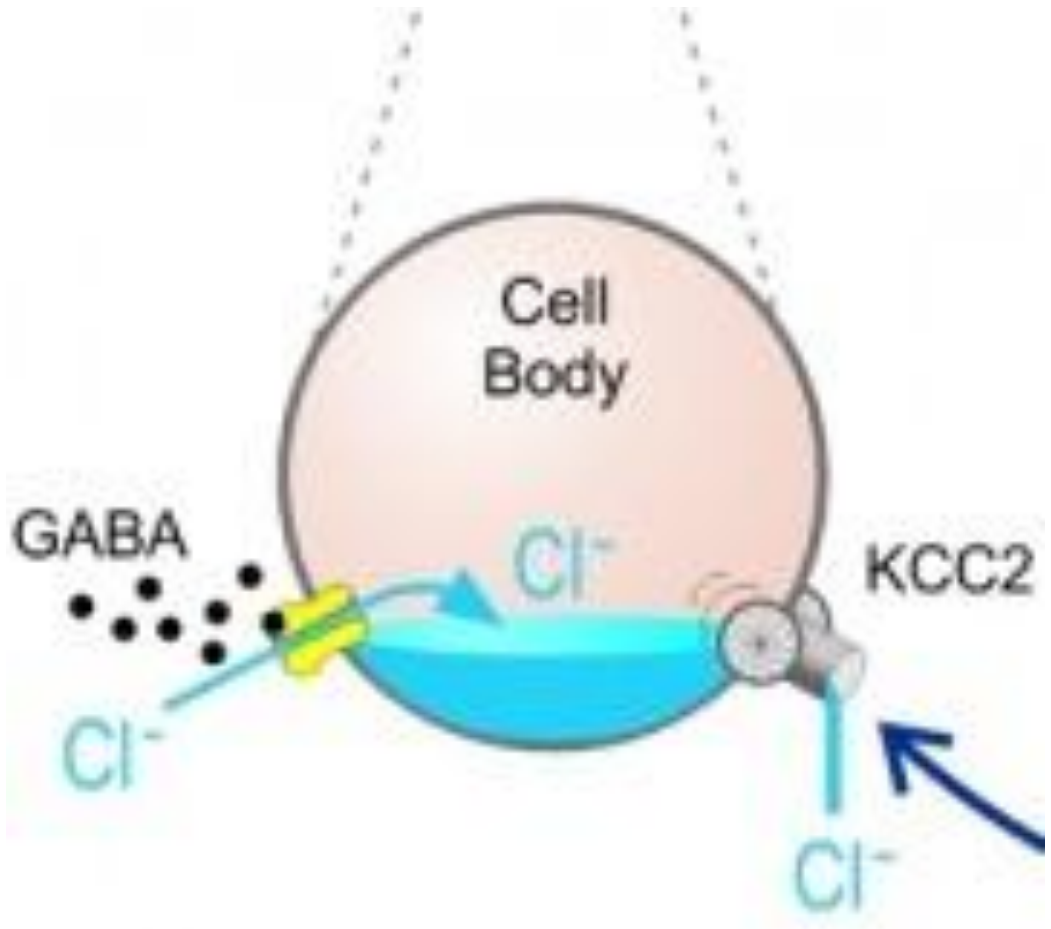
α1-6
 β1-3
 δ
 ε
 γ1-4
 π
 ρ1-3
 theta

GABA_A Receptor



Πως δρα το Gaba και η γλυκίνη

chloride potassium symporter
somata and dendrites, no in axons



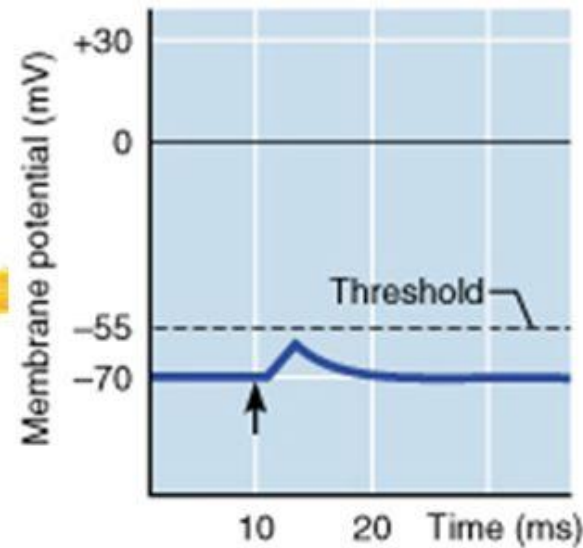
Postsynaptic Potentials

❖ EPSP

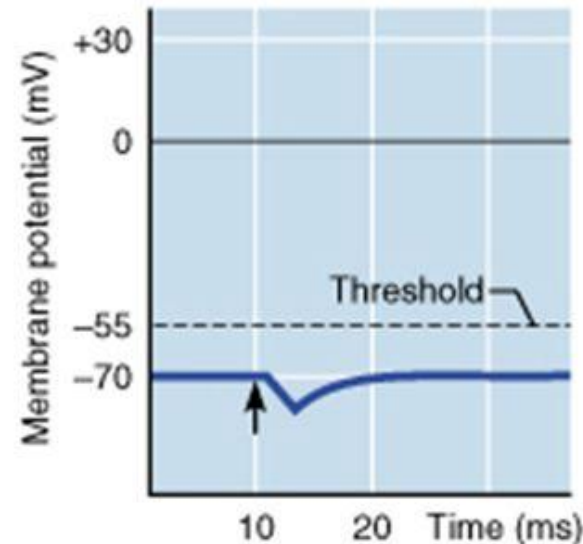
- excitatory postsynaptic potential
- provides a small local depolarization
- generally results from opening Na^+ channels

❖ IPSP

- inhibitory postsynaptic potential
- provides a small local hyperpolarization
- generally results from opening K^+ or Cl^- channels



Excitatory postsynaptic potential (EPSP)

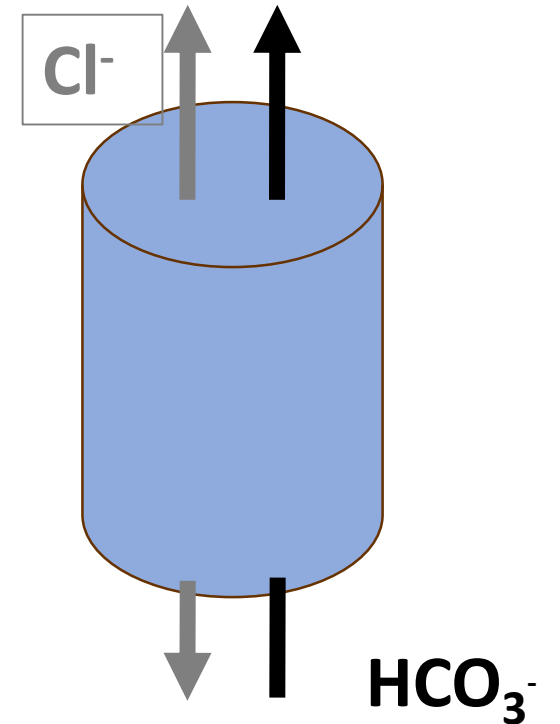


Inhibitory postsynaptic potential (IPSP)

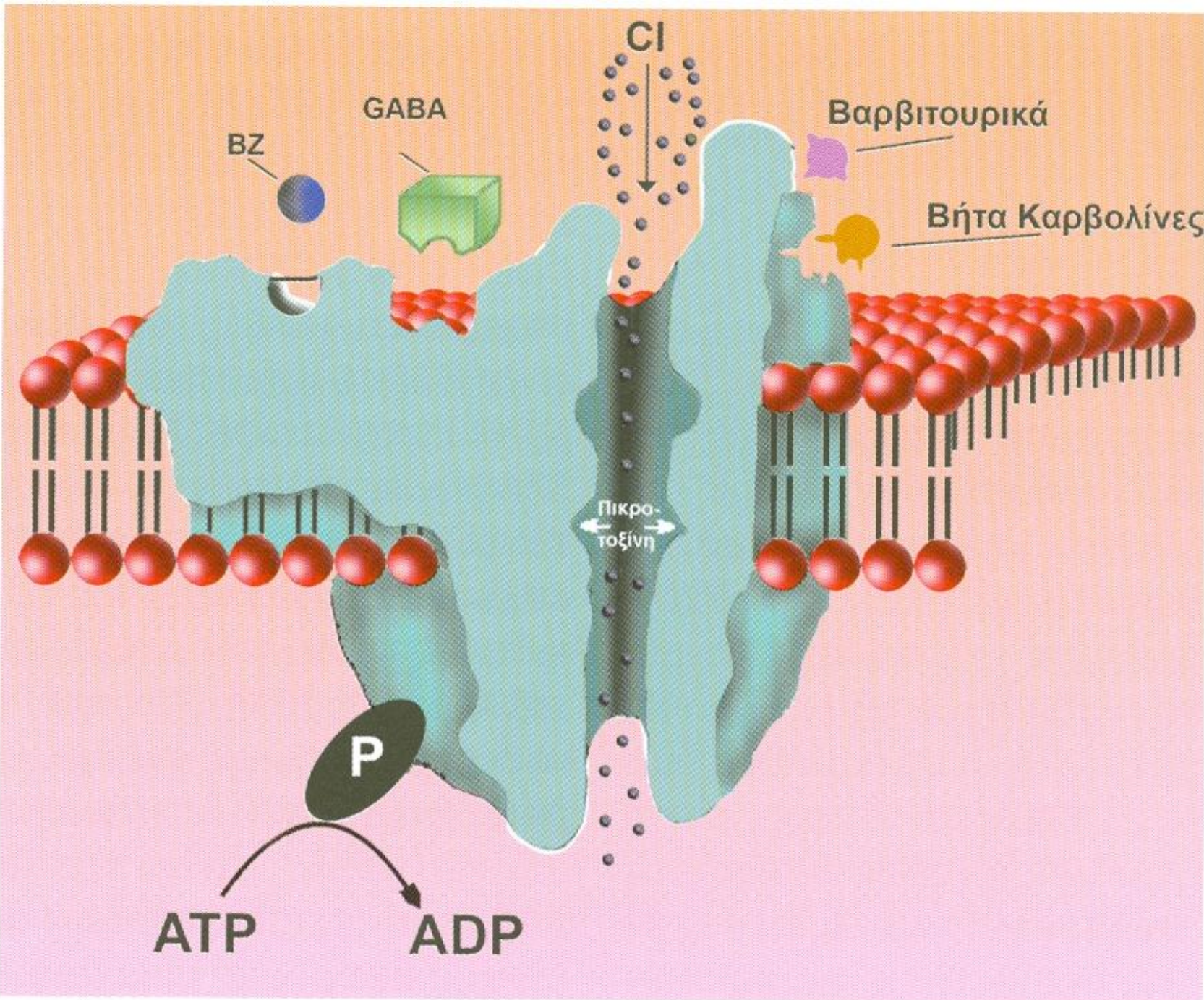
Είσοδος
Χλωρίου και
υπερπόλωση

Gaba A: διαπερατός από διττανθρακικά

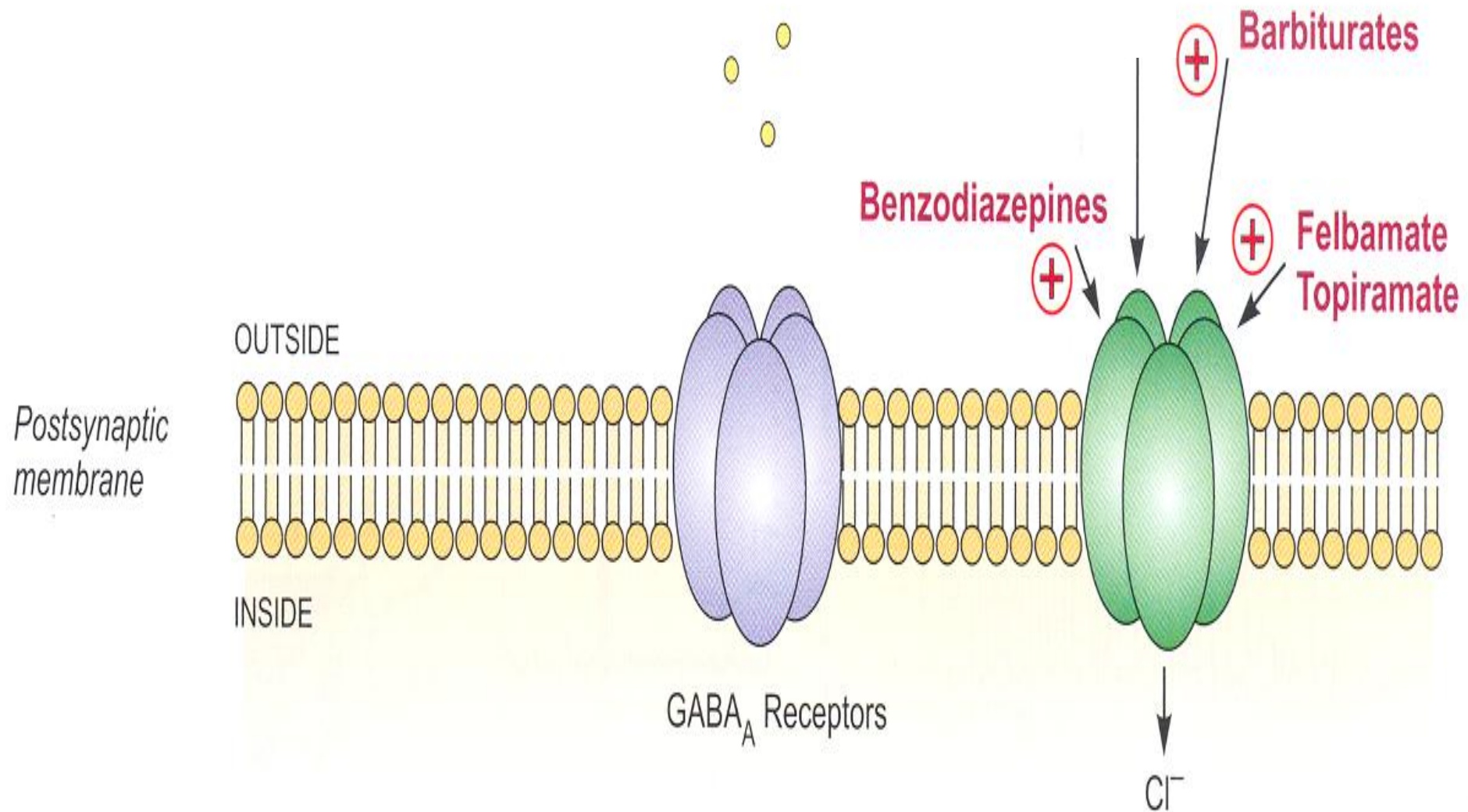
- η συγκέντρωση των διττανθρακικών στο κύτταρο συντηρείται με τη δράση του ενζύμου **Καρβονική Ανυδράση**.
- **ΌΤΑΝ ΑΝΟΙΓΕΙ ΤΟ ΚΑΝΑΛΙ** στα -70 mV λόγω της μεγαλύτερης συγκέντρωσης HCO_3^- εσωτερικά γίνεται **εκροή HCO_3^-**
- **εκπόλωση** (μικρή)



αναλογία $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ είναι 5:1



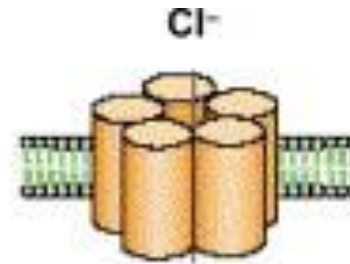
Βαρβιτουρικά: Διάρκεια.
Βενζοδιαζεπίνες : Συχνότητα.



ΤΡΙΑ ΕΙΔΗ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ GABA

GABA_A

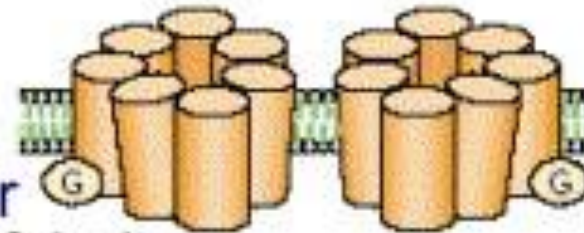
- Ligand-gated ion channel



Subunits:
α1-6, β1-3, γ1-3, δ, ε, θ and π

GABA_B

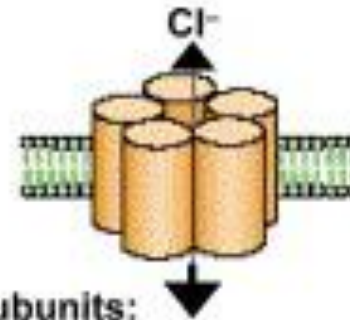
- G protein-coupled receptor



Subunits:
R1a, R1b and R2

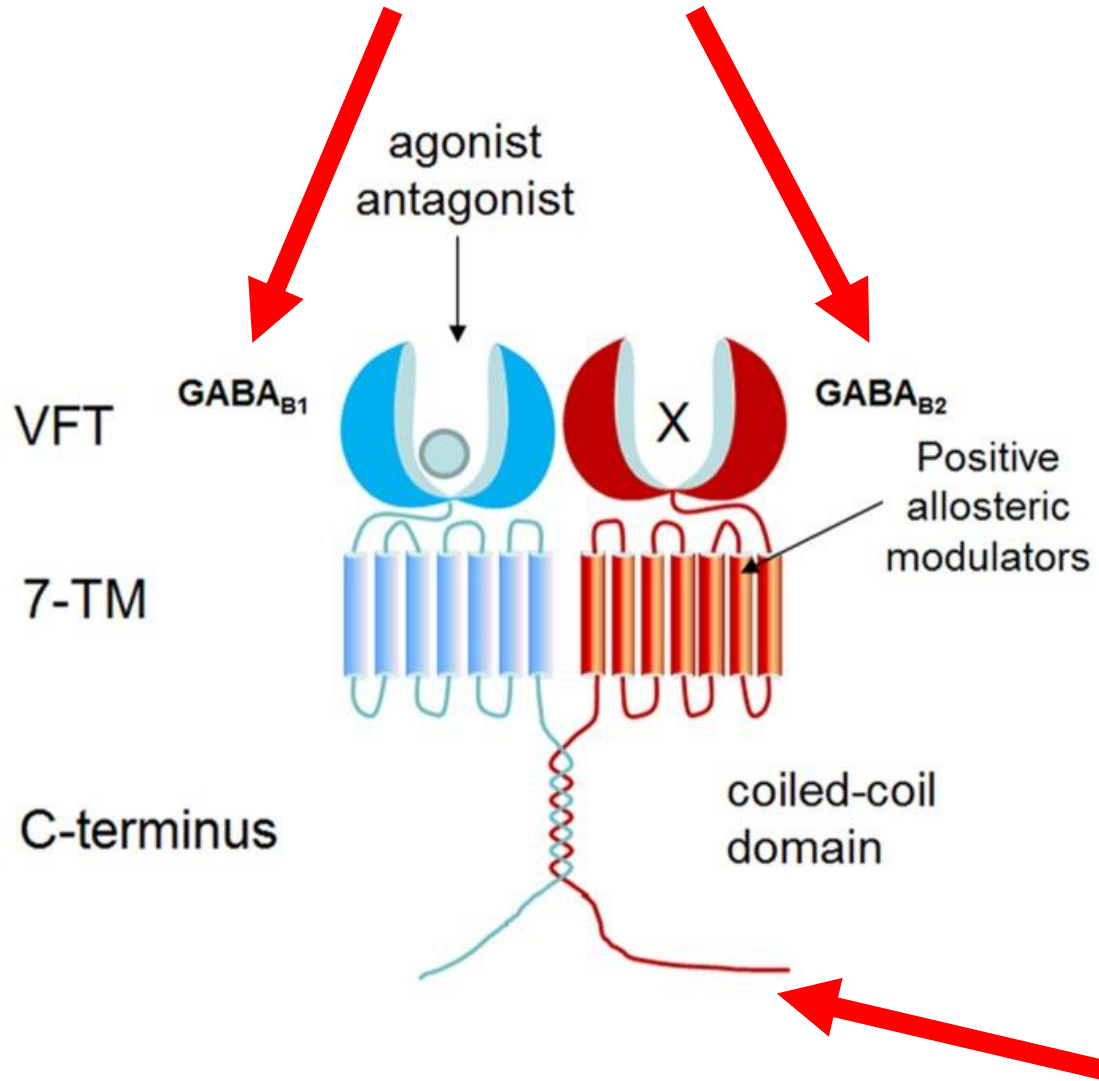
GABA_C

- Ligand-gated ion channel

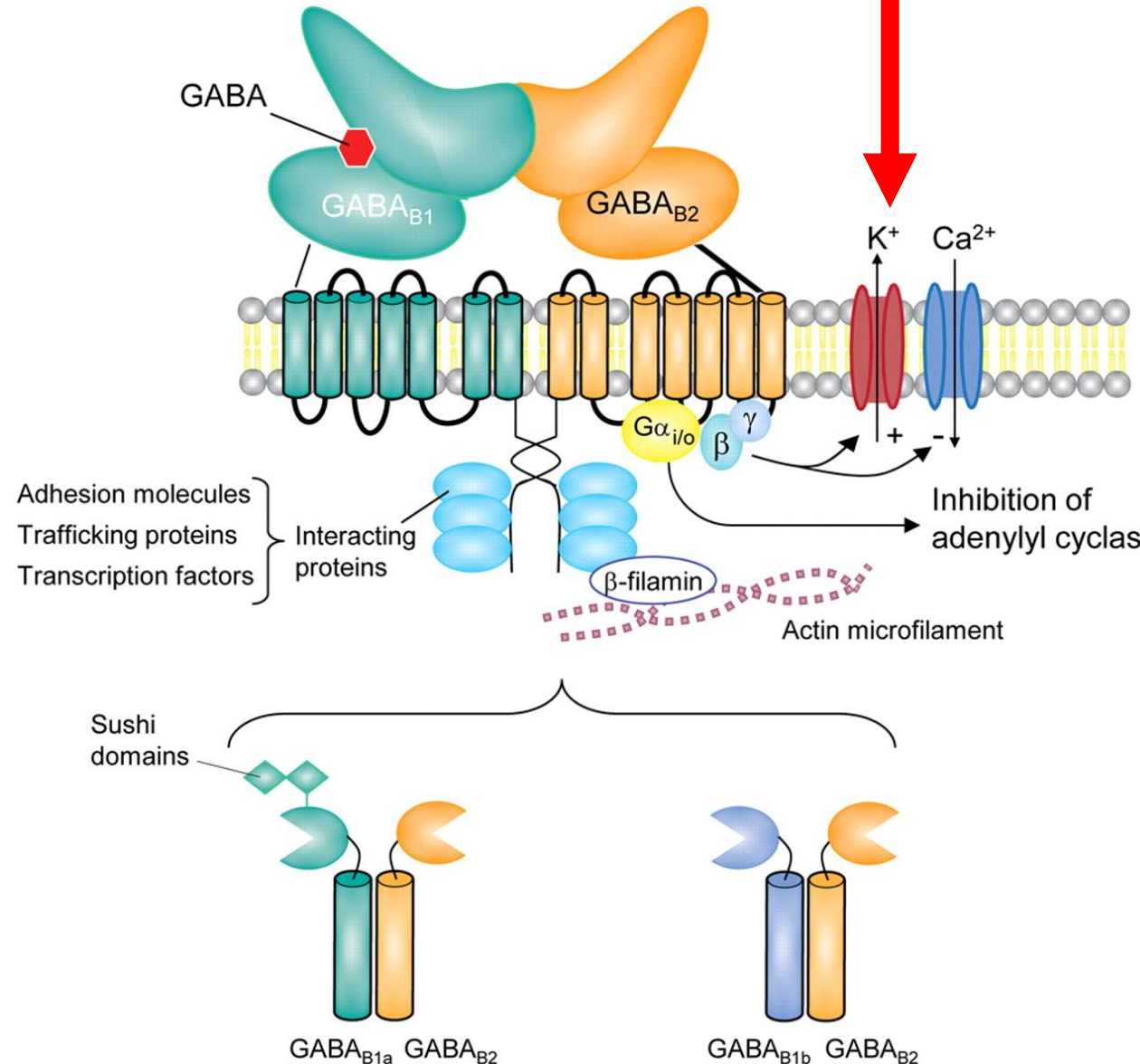


Subunits:
ρ1-3

GABA_B υποδοχέας



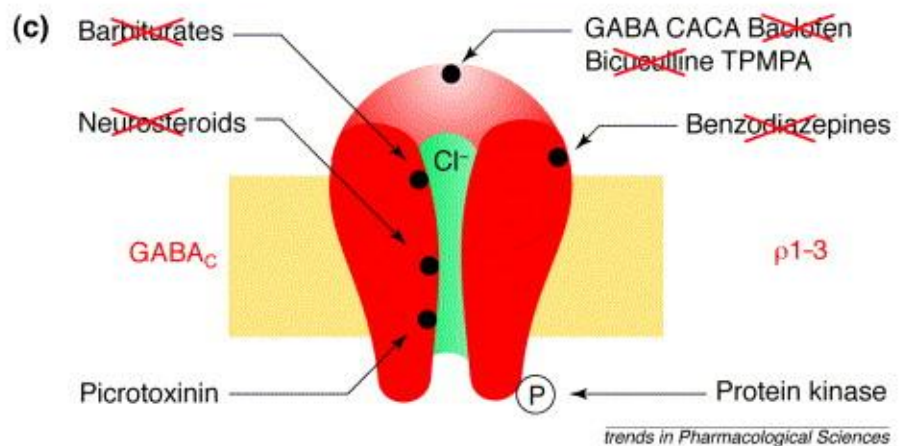
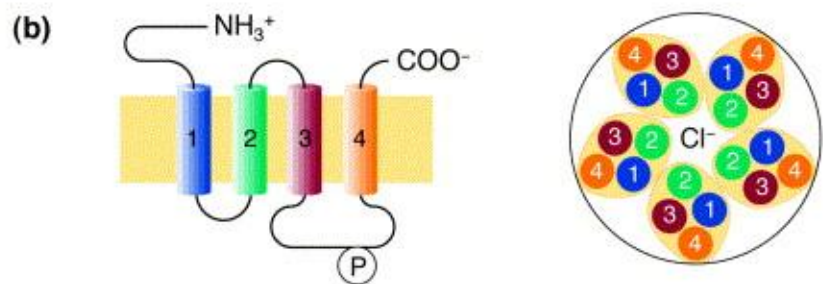
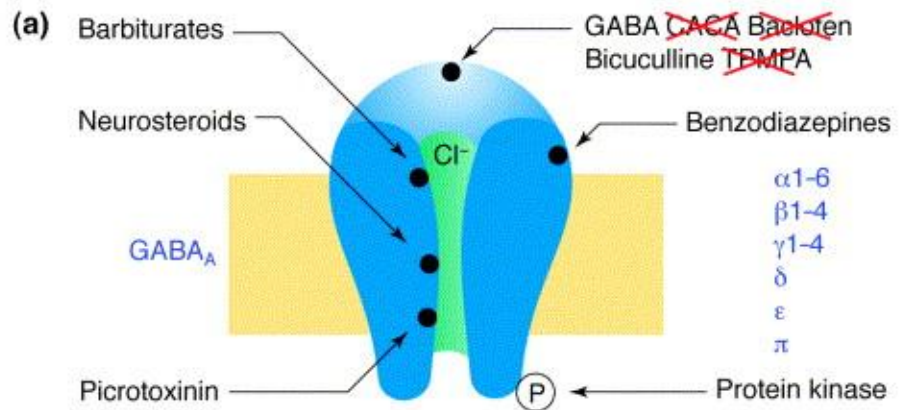
ΚΝΣ
Περιφερικό αυτόνομο



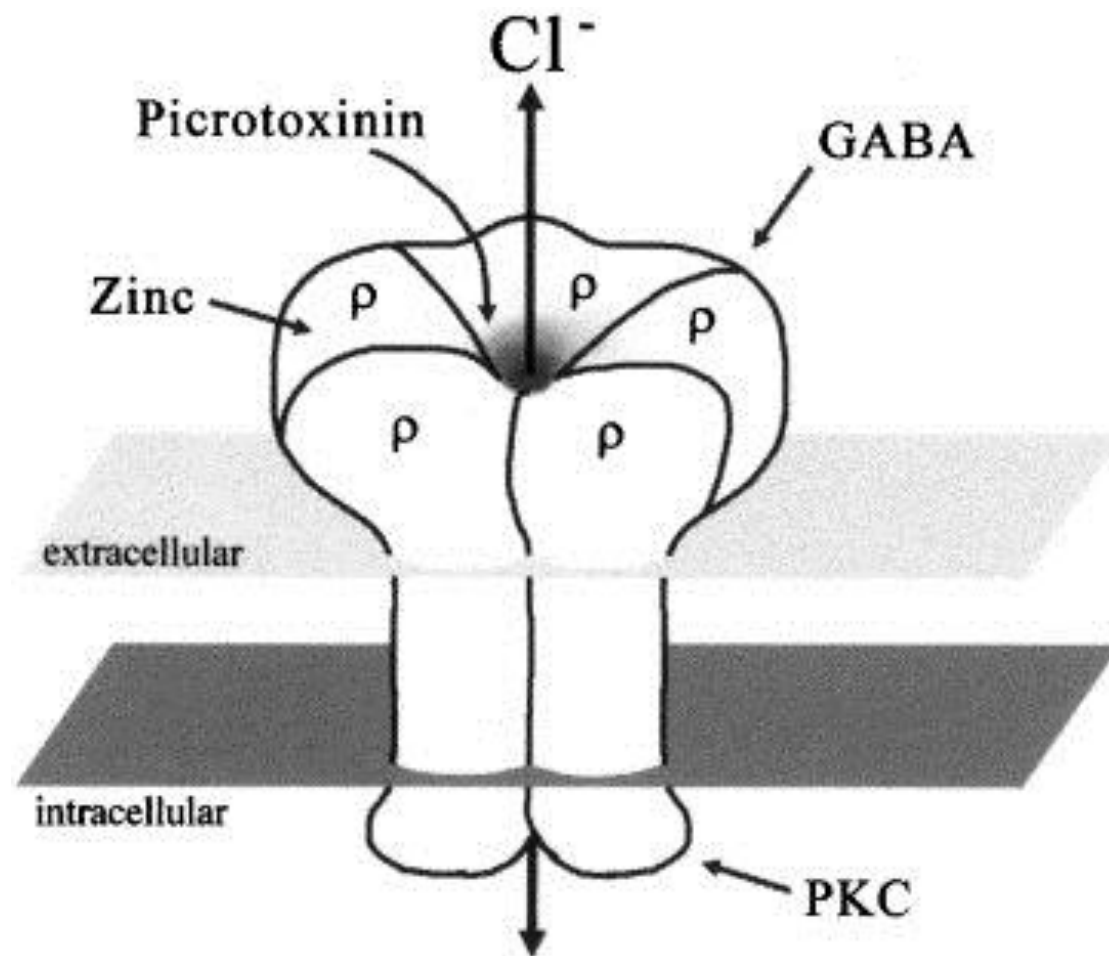
The GABA C ή GABA A-rho receptor

- **GABA A-rho** (previously known as the GABAC receptor) :
υποκατηγορία του GABA A αποτελούμενη αποκλειστικά από ρ (rho)
υπομονάδες
- **Εκφράζεται κυρίως στον αμφιβληστροειδή**
- Δεν επηρεάζεται από αλλοστερικούς τροποποιητές (βενζο- βαρβιτ)
- Δράση Gaba σε ρ υποδοχέα: 10 φορές ισχυρότερη από ότι σε Gaba A

Σας θυμίζει κάτι;



GABA C: insensitive to typical allosteric modulators of GABA_A receptor channels such as benzodiazepines and barbiturate



Ισομορφές υποδοχέων

- Πιο διαδομένη υπομονάδα: **$\alpha 1$** .
- Συνδυασμός **$\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$** : ο πολυπληθέστερος (στους ενήλικες).
- Πλούσια σε **$\alpha 2$** : Ιππόκαμπος, ραβδωτό, οσφρητικός βολβός.
- Πλούσια σε **$\alpha 3$** : δικτυωτός πυρήνας θαλάμου, πυρήνες στελέχους.
- **$\alpha 6$** υπομονάδα: μόνο σε παρεγκεφαλίδα.

Φαρμακολογία υποδοχέα

- **αγωνιστές:**

GABA

μουσκιμόλη

- **ανταγωνιστές (αναστολείς):**

bicuculline

πικροτοξίνη

- **αλλοστερικοί ρυθμιστές:**

βενζοδιαζεπίνες

βαρβιτουρικά

αναισθητικά αέρια

αιθανόλη

νευροστεροΐδή

Διάφορες πληροφορίες

- Bicuculline ανταγωνιστικός (competitive) αναστολέας συνδέεται στη θέση σύνδεσης του GABA και παρεμποδίζει τη σύνδεση του αγωνιστή.
- Πικροτοξίνη μη-ανταγωνιστικός αναστολέας συνδέεται σε θέση μέσα στο διάυλο παρεμποδίζοντας τη ροή των ιόντων.
- Κάποιες ουσίες συνδέονται τη θέση βενζοδιαζεπινών αλλά έχουν την αντίθετη δράση (ονομάζονται αντίστροφοι αγωνιστές).
- αιθανόλη ενισχυτική δράση
αύξηση διάρκειας ανοίγματος

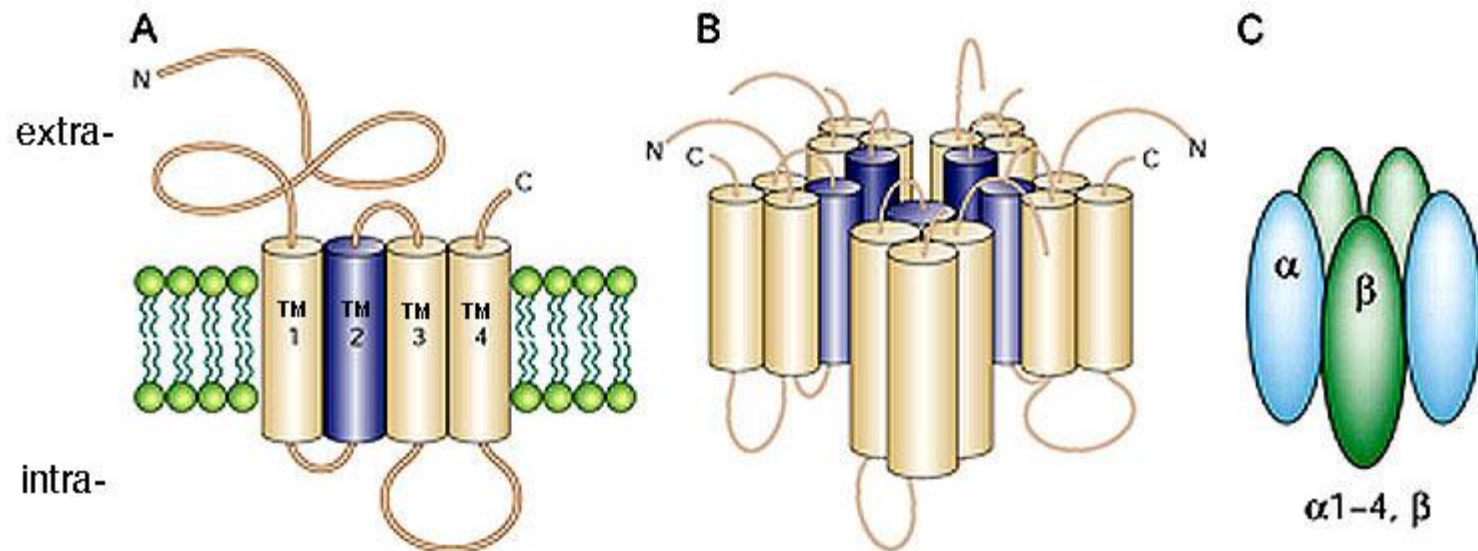
Ο φυσιολογικός ρόλος των υποδοχέων GABA_A

- Αντιτίθενται στην εκπόλωση και έτσι ελέγχουν τη δημιουργία δυναμικών ενέργειας.
- Αποτελούν βασικό στοιχείο της ισορροπίας αναστολής – διέγερσης.
- Παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία ρυθμικότητας σε περιοχές του εγκεφάλου

Υποδοχέας γλυκίνης : ιοντικός υποδοχέας Cl-

- 5 υπομονάδες 2α και 3β (α 1-4 και β;)
(GLRA1, GLRA2, GLRA3, GLRA4 και GLRB).
- glycine, β-alanine, taurine : ενεργοποιούν τον υποδοχέα
- Στρυχνίνη: ανταγωνιστής

**Η γλυκίνη
συνδέεται στην
α-υποομάδα**



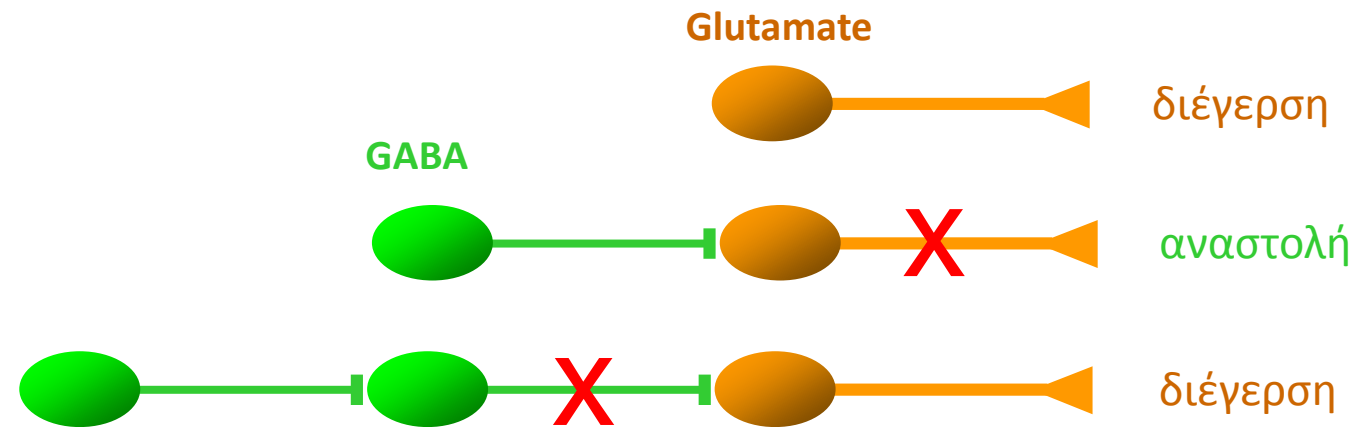
Γλυκίνη και NMDA υποδοχείς

- **Αποτελεί παράγοντα (;) ενεργοποίησης NMDA υποδοχέων
(μάλλον αυξάνει την συχνότητα)**

Δυσλειτουργία υποδοχέα γλυκίνης

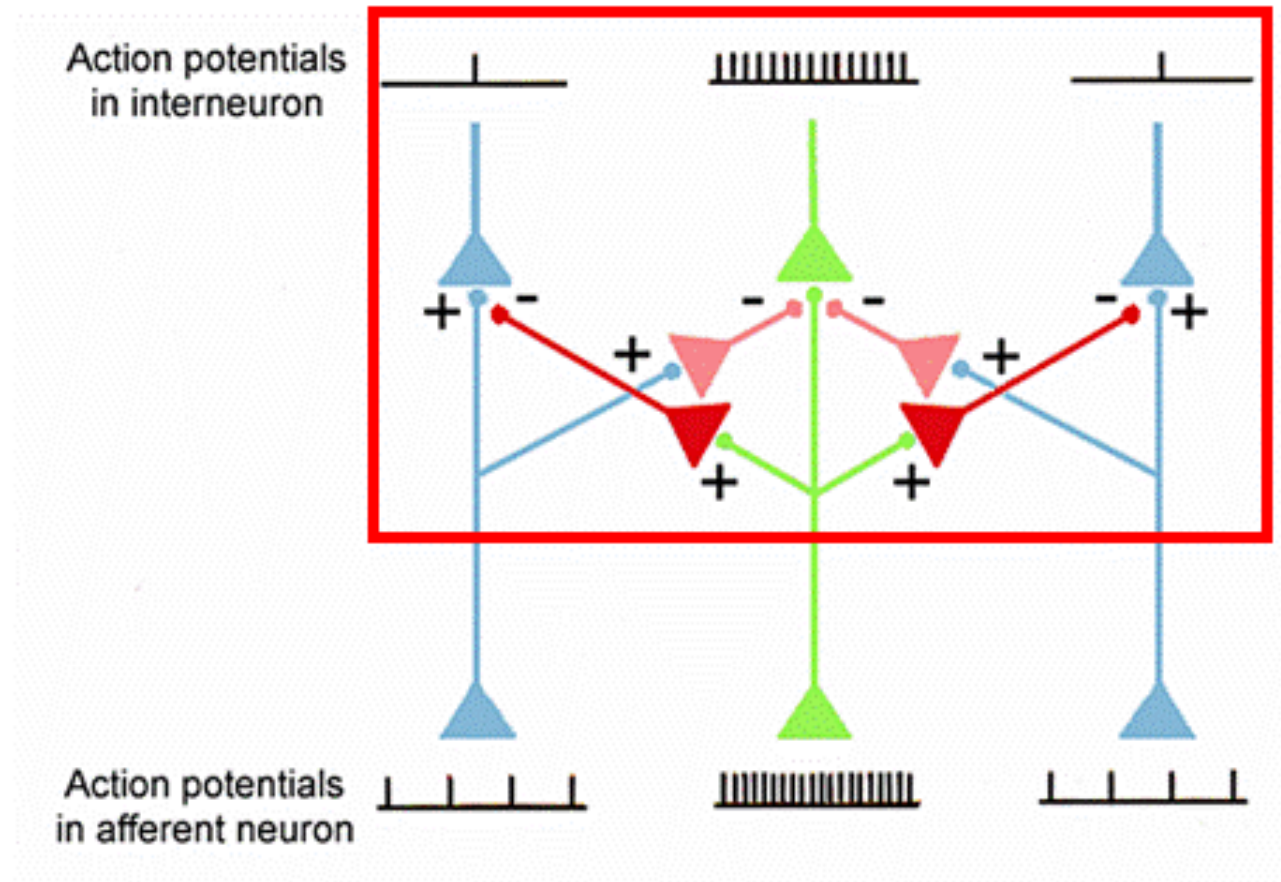
- Υπερκληξία (startle syndrome)
- Stiff person syndrome

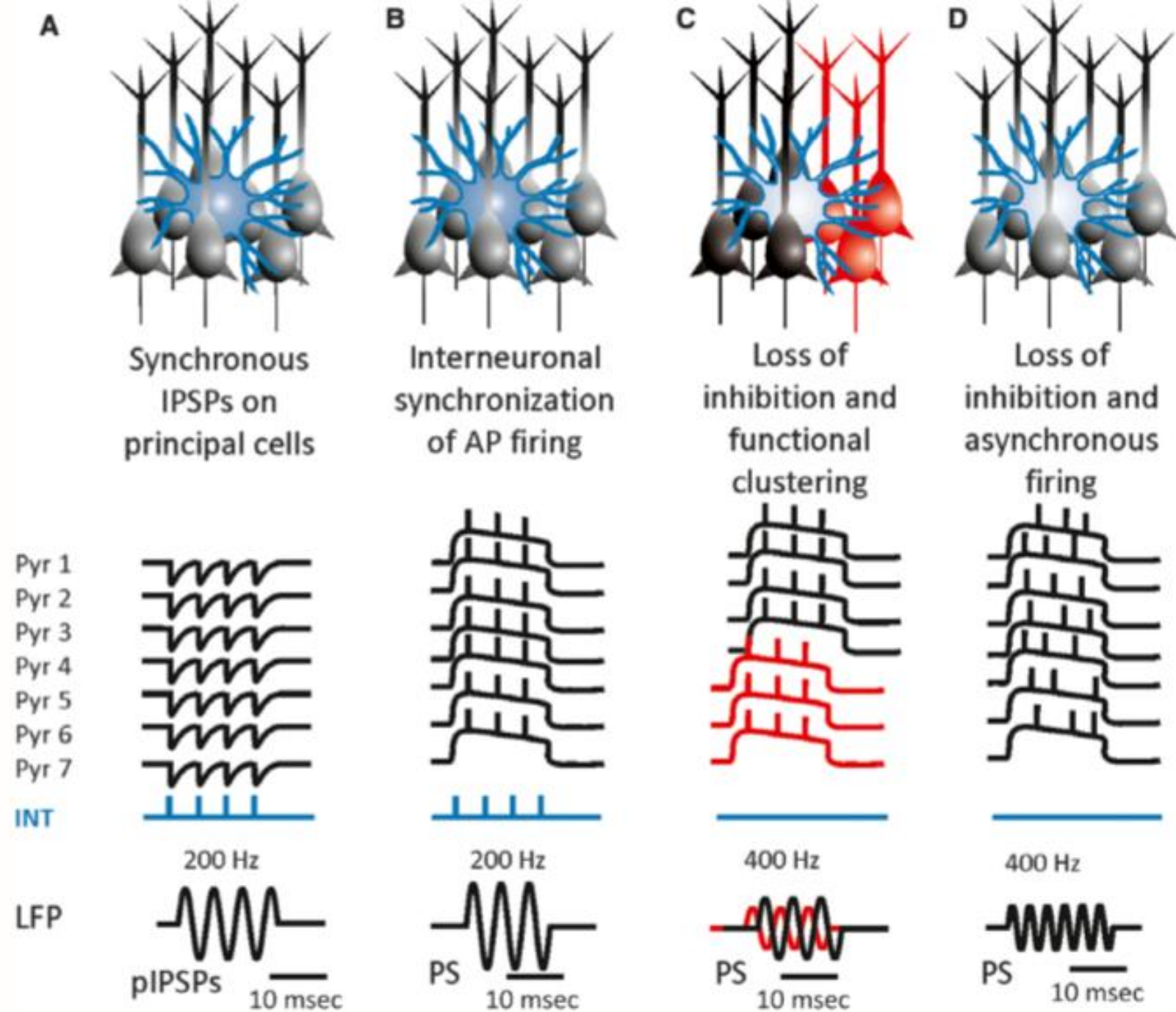
Προσοχή GABA εργική δράση δεν σημαίνει πάντα αναστολή



μείωση της αναστολής = αύξηση της διέγερσης

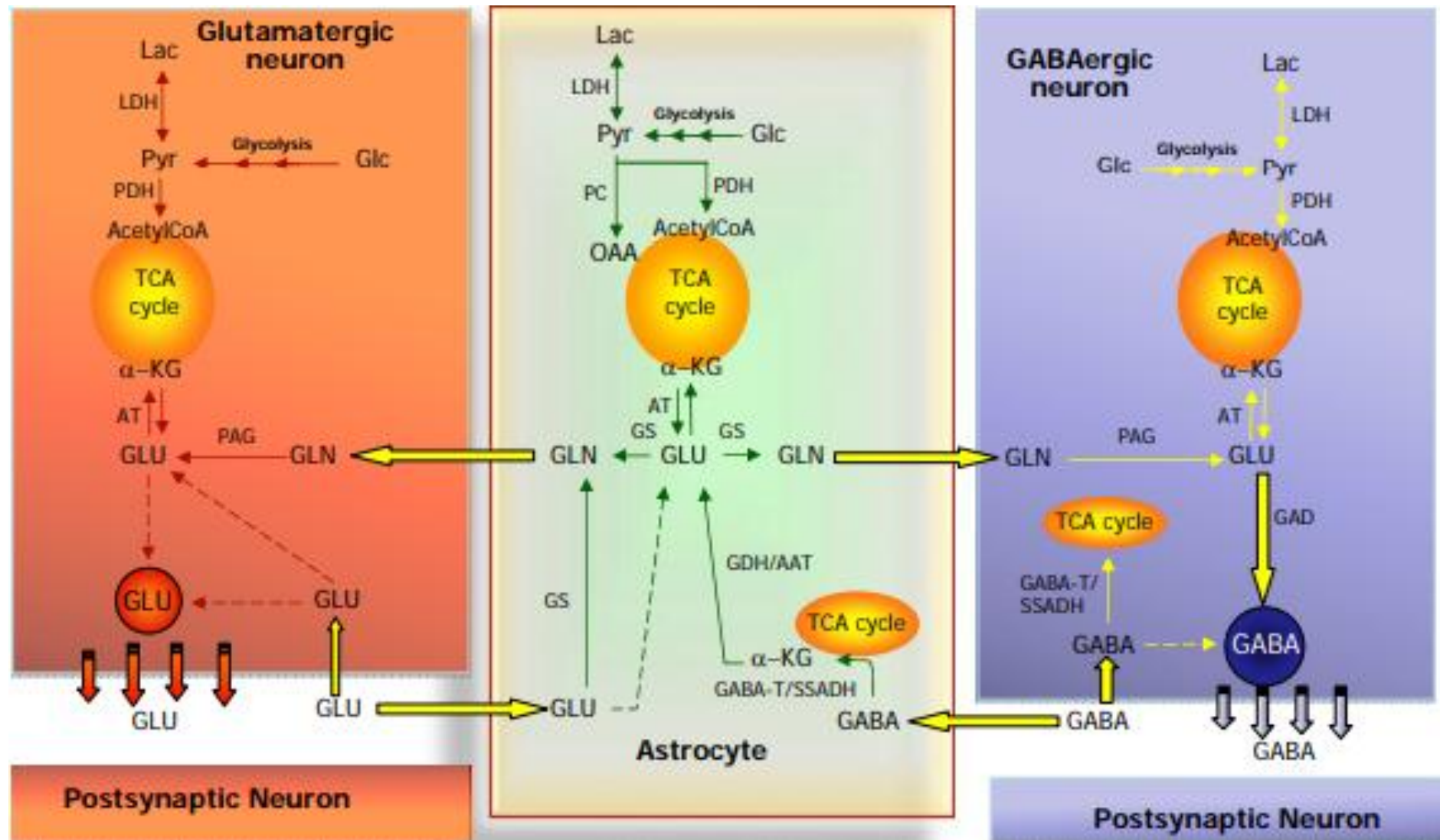
Γαβα-εργική δράση και Μεταβολή της ρυθμικότητας



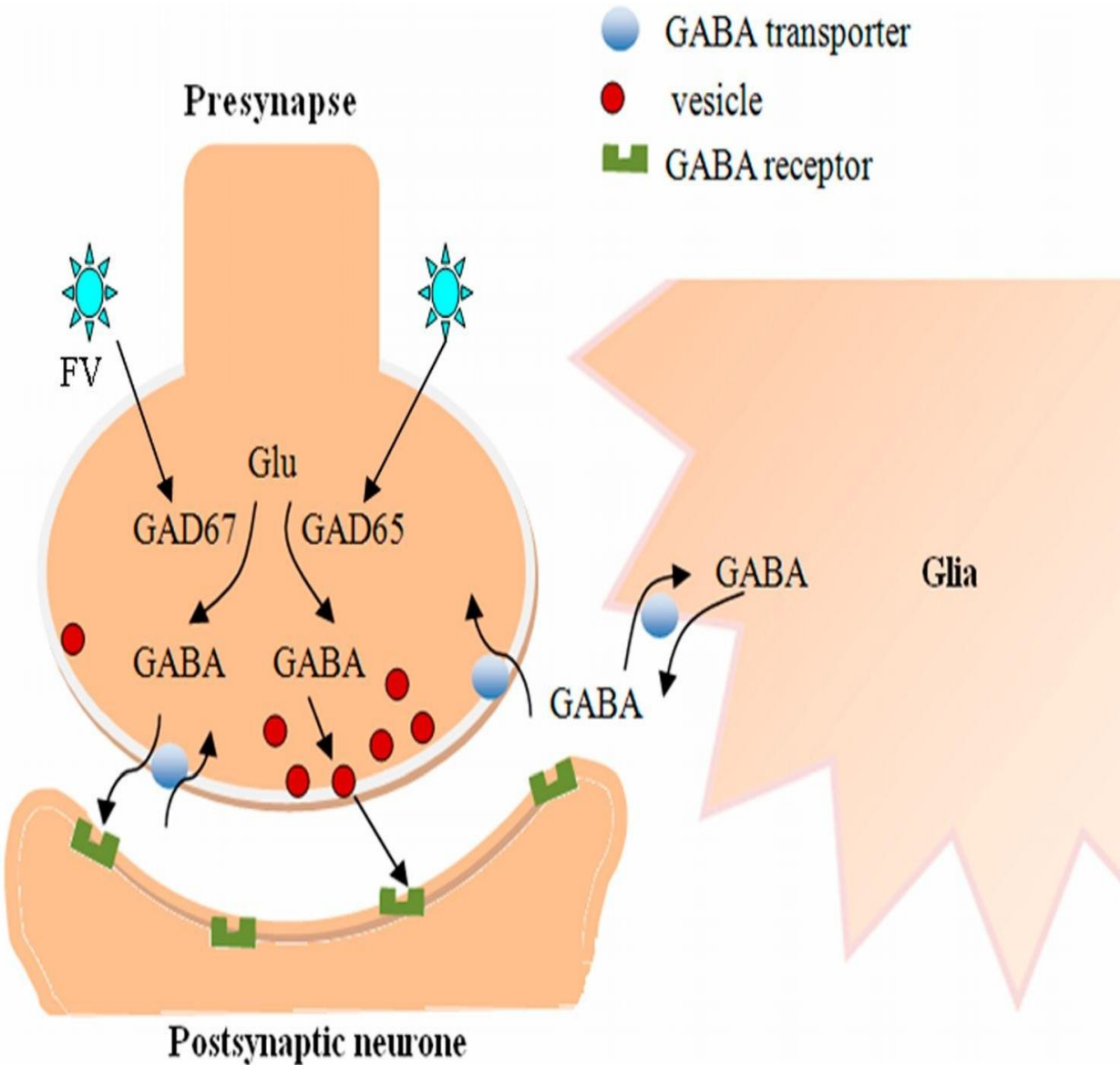


Interneurons play a complex role in epileptic HFOs, and their involvement is dependent on the subtype of HFOs

Συμμετοχή της γλοίας στο turn over του Gaba Σύνθεση από γλουταμίνη



GABA uptake

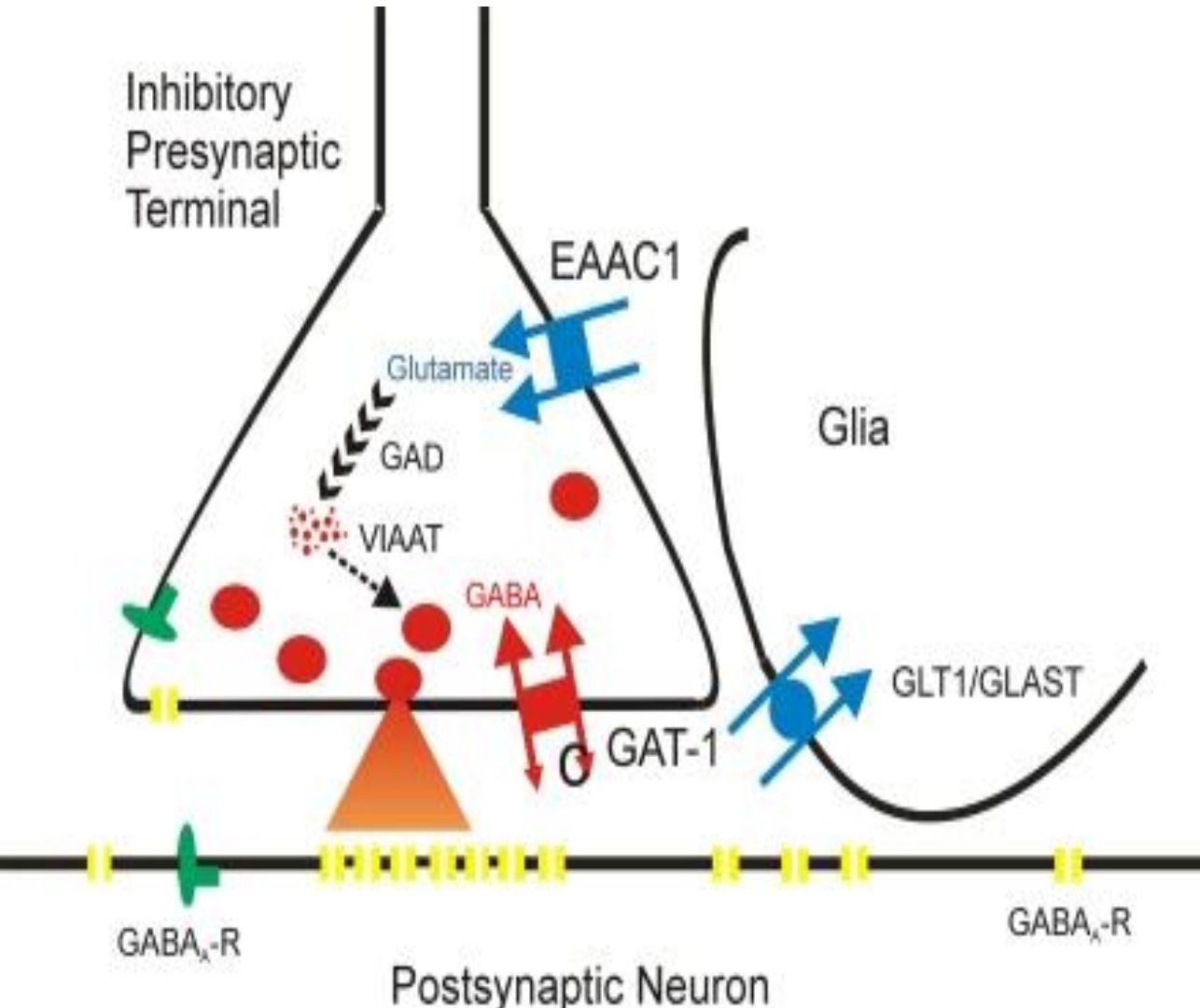


20% Από αστροκύτταρα
Το υπόλοιπο από τον προσιναπτικό ν.

Υπάρχουν 4 μεταφορείς:

GAT1, GAT2, GAT3: GABA specific
BGT1: betaine-GABA

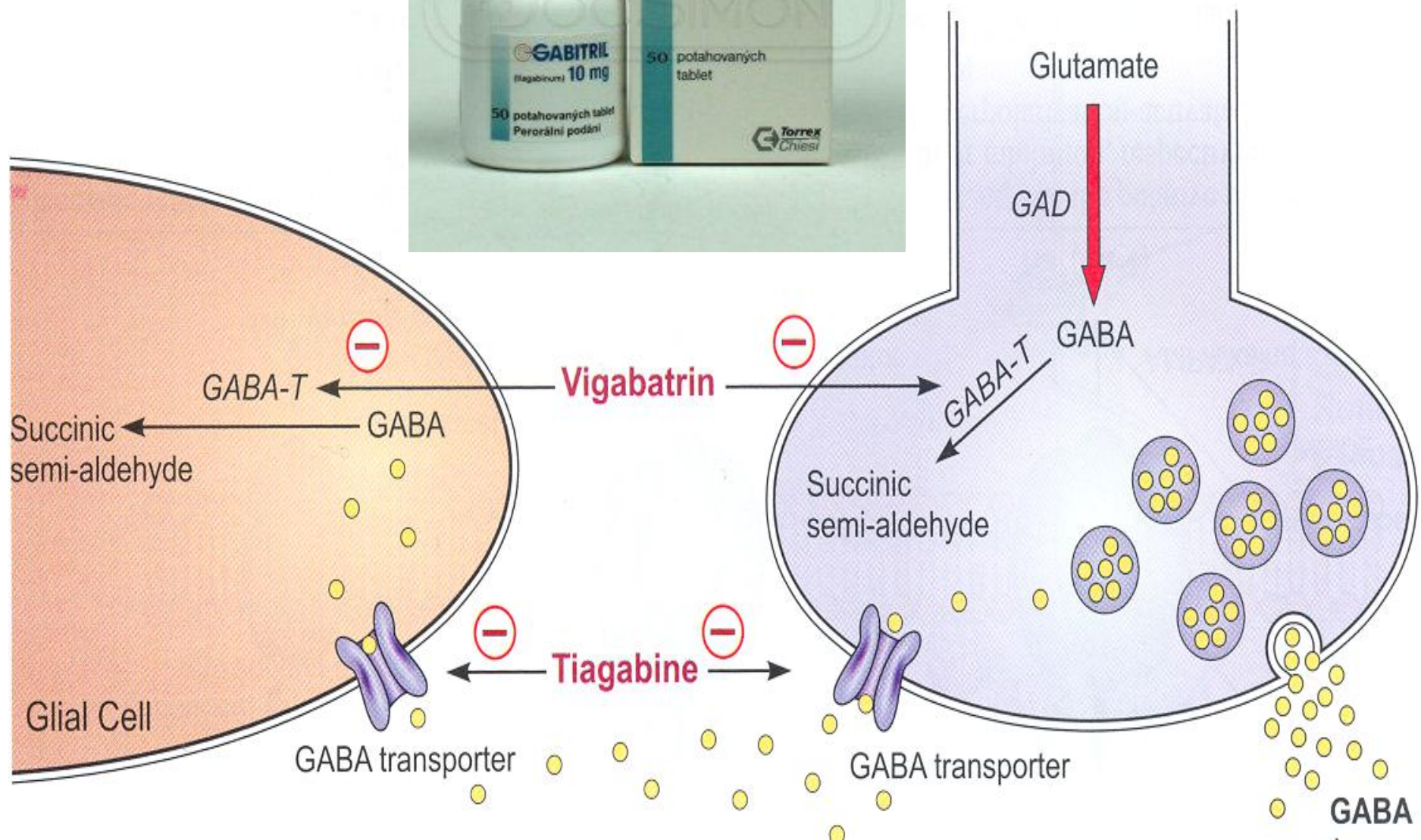
Κυστιδικός μεταφορέας ανασταλτικών αμινοξέων



- GABA και γλυκίνη:
μεταφέρονται στα συναπτικά
κυστίδια
με κοινό

**κυστιδιακό μεταφορέα
ανασταλτικών αμινοξέων**

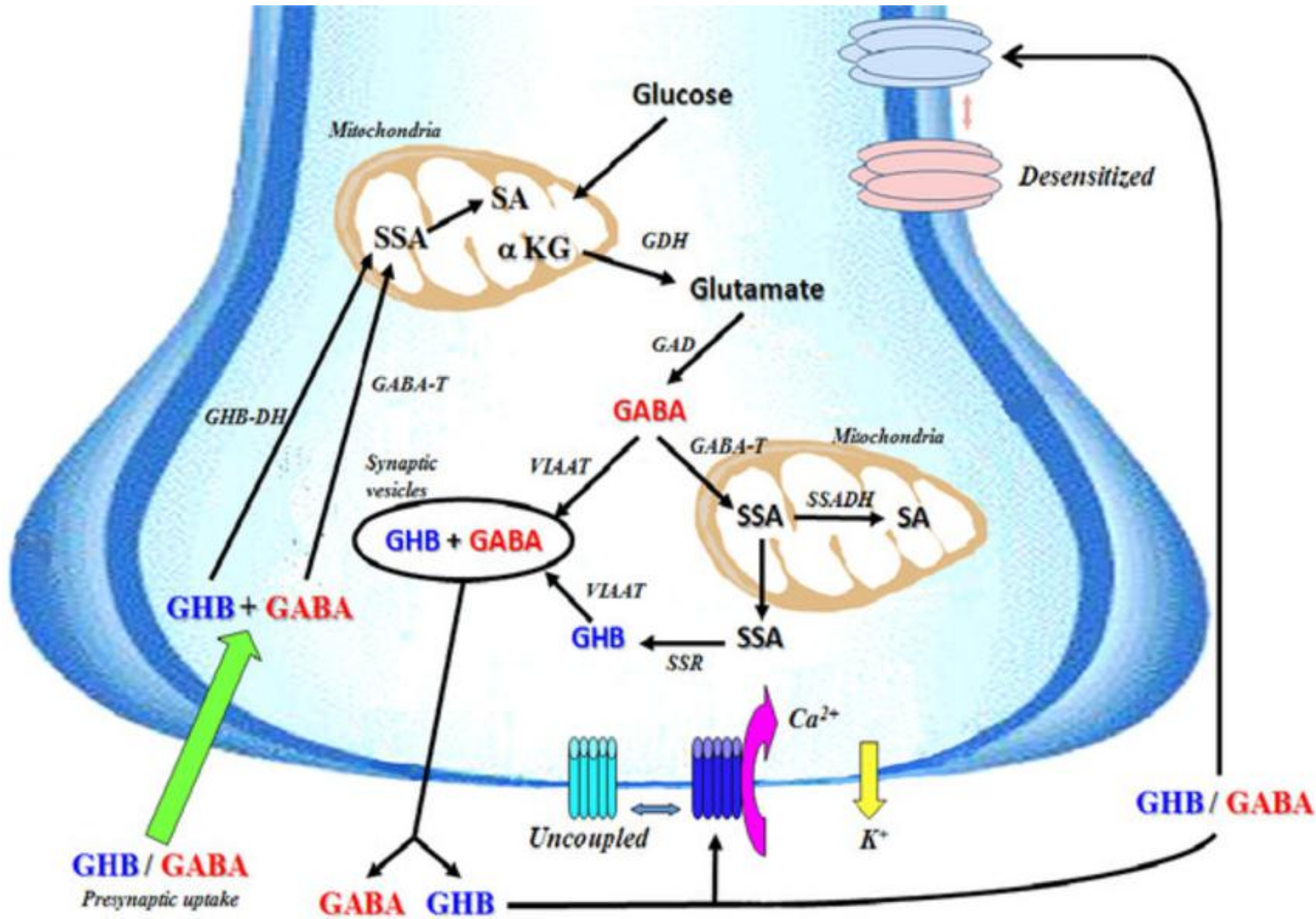
(also termed the vesicular GABA
transporter VGAT)



targets metabotropic presynaptic GHB receptors that control Ca^{2+} entry and Ca^{2+} -dependent K^+ efflux

γ -Hydroxybutyric acid (GHB)
cataplexy, narcolepsy, and alcoholism.

sodium oxybate (Xyrem).



The organization of a GABA/GHB synapse.

Maitre et al 2016

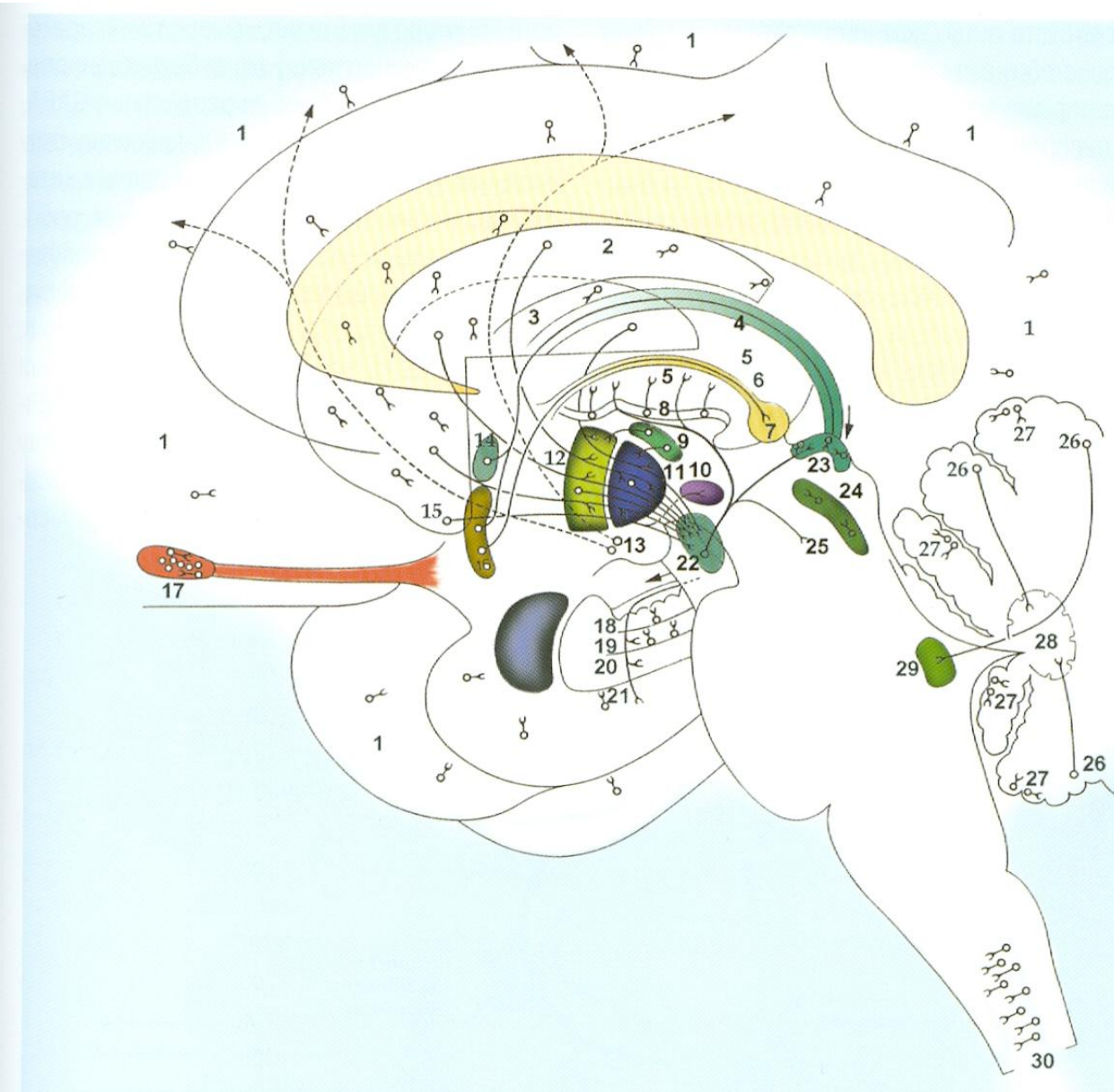
Gaba εργική λειτουργία

- Εκτεταμένη στο ΚΝΣ
- Βασική φαρμακολογία στηρίζεται στο Gaba
- Gaba και επιληψία

- Gaba εγικοί μηχανισμοί: διέγερση ή/και αναστολή

Κατανομή και χαρτογράφηση GABA

- Ανίχνευση μέσω της GAD.
- Περιοχές πρωταθλητές:
 - ραβδωτό : 95% Gabaεργικοί νευρώνες
 - ωχρά σφαίρα
 - μέλαινα ουσία (δικτυωτή)
 - παρεγκεφαλίδα
- Διάμεσοι νευρώνες:
 - θάλαμος
 - ιππόκαμπος
 - φλοιός

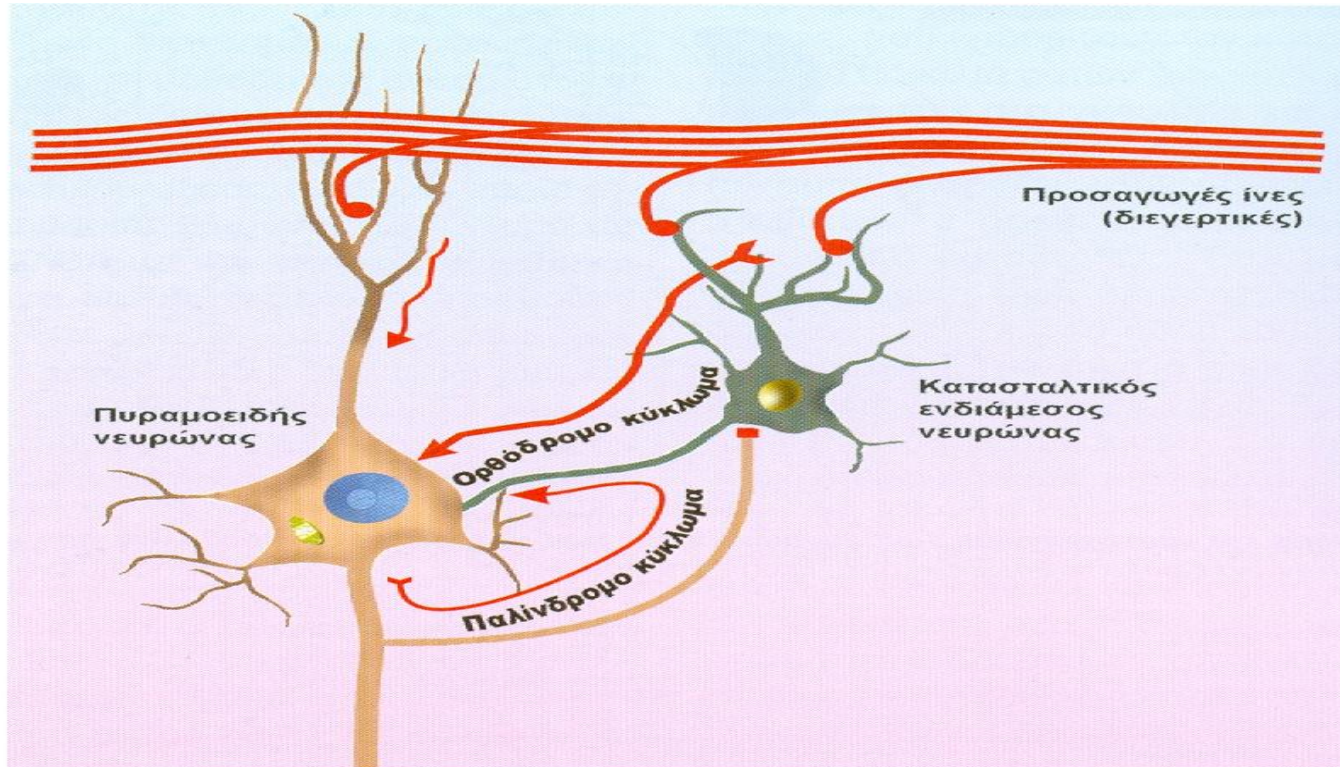


Διάμεσοι νευρώνες

- Ορθόδρομο κύκλωμα
- Παλίνδρομο κύκλωμα
- Χαμηλότερος ουδός από τα πυραμιδικά κύτταρα
- Ορισμένοι τύποι: Μεγαλύτερη ευαισθησία σε βλάβες
- Καλαθοφόρα : ιδιαίτερα ανθεκτικά

Παλίνδρομη καταστολή

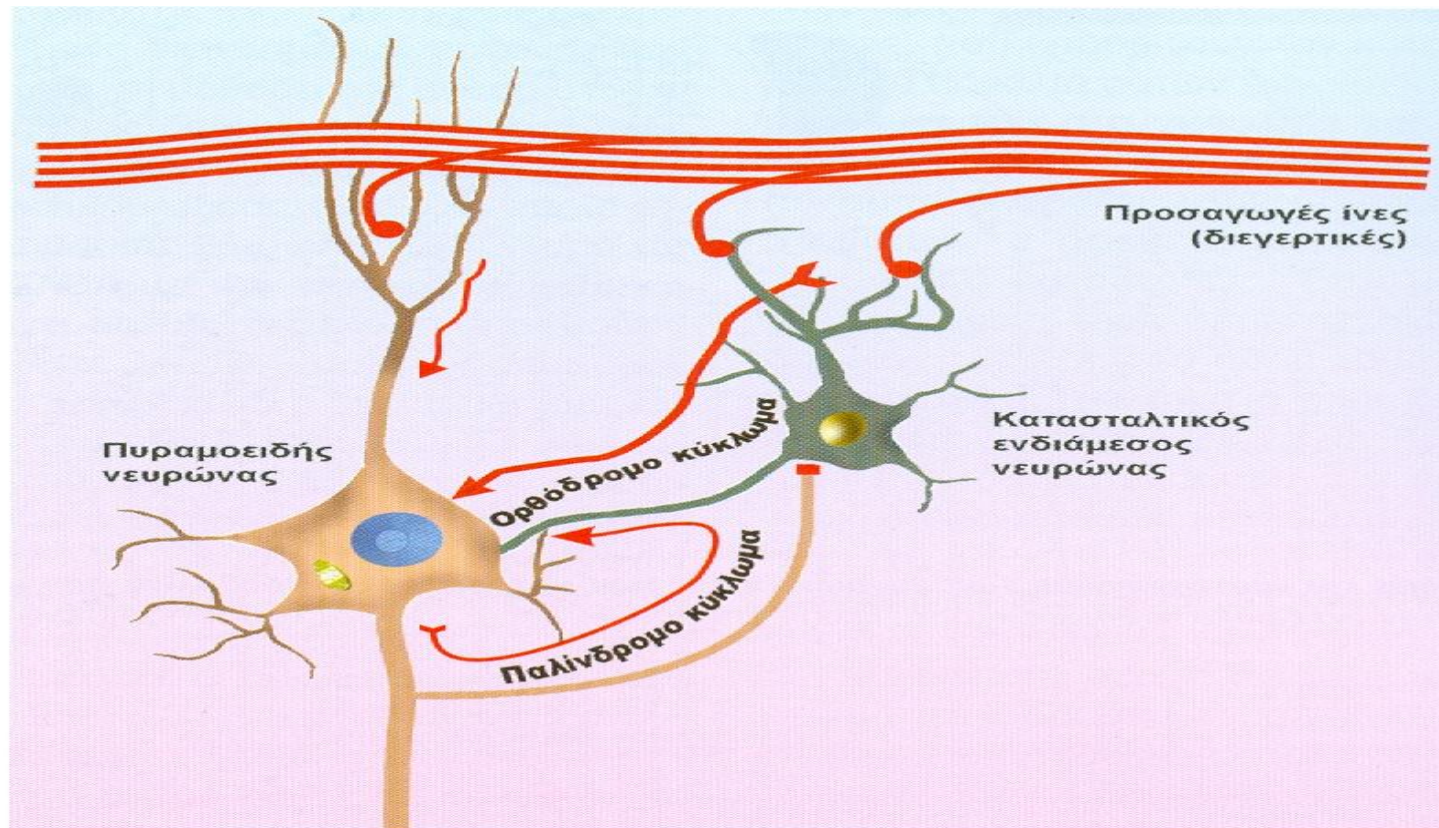
Οι κατασταλτικοί ενδιάμεσοι νευρώνες ενεργοποιούνται από τα παράπλευρα αξονικά κλωνία των πρωτεύοντων νευρώνων ΜΟΝΟ αν προηγουμένως έχουν διεγερθεί οι πρωτεύοντες νευρώνες



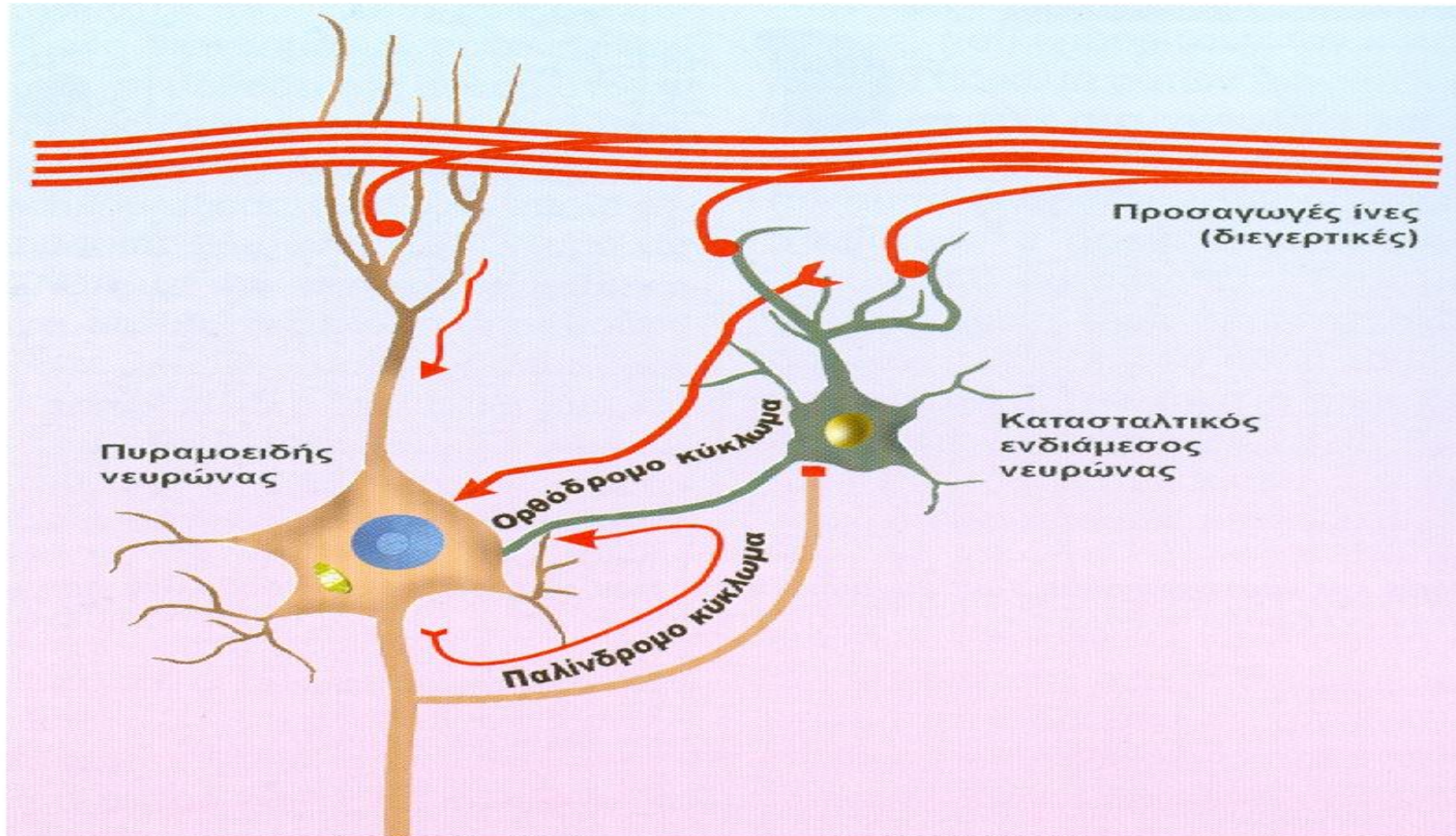
Επικρατεί στον ιππόκαμπο
Πχ τα καλαθοφόρα

Ορθόδρομη καταστολή

Οι προσαγωγές ώσεις φθάνουν στους πρωτεύοντες νευρώνες αλλά και στους ενδιάμεσους

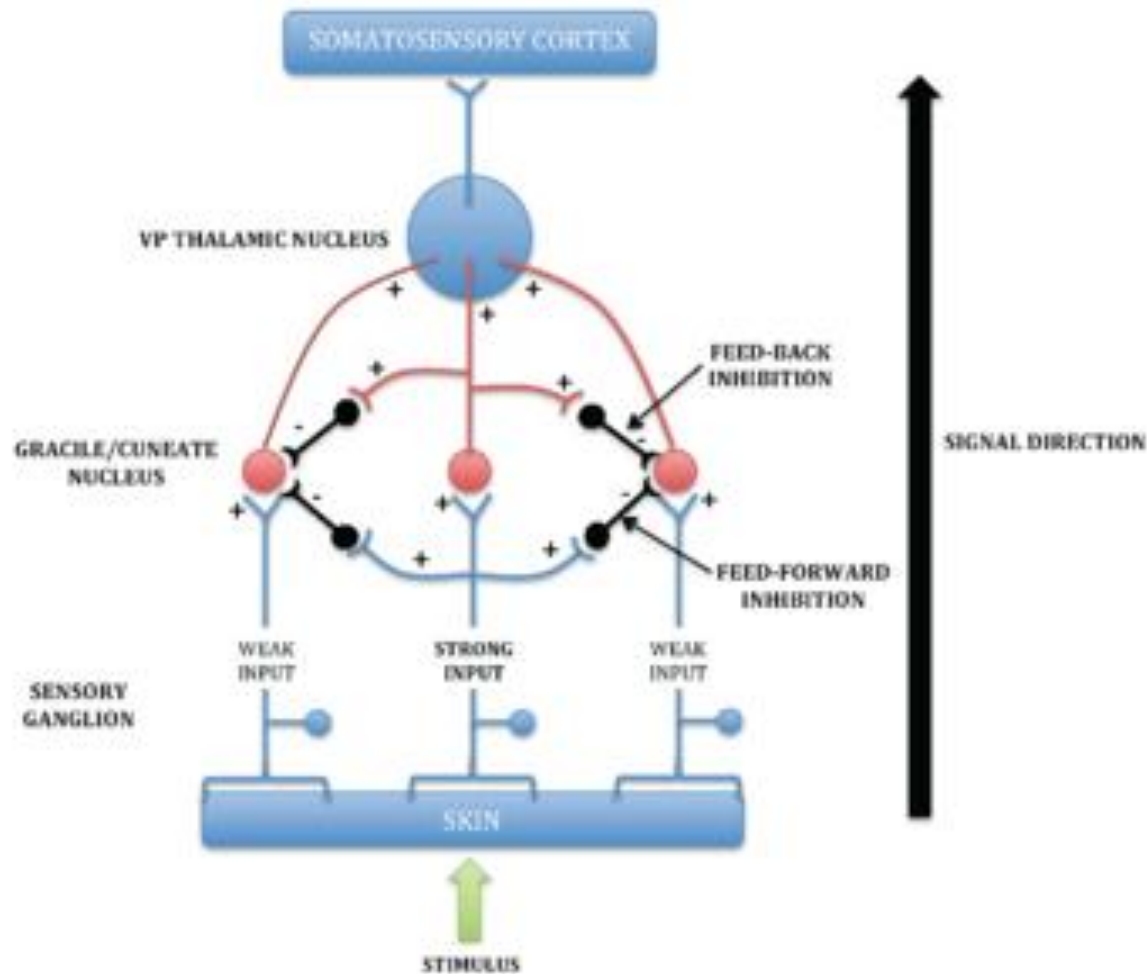


Ορθόδρομη και Παλίνδρομη καταστολή

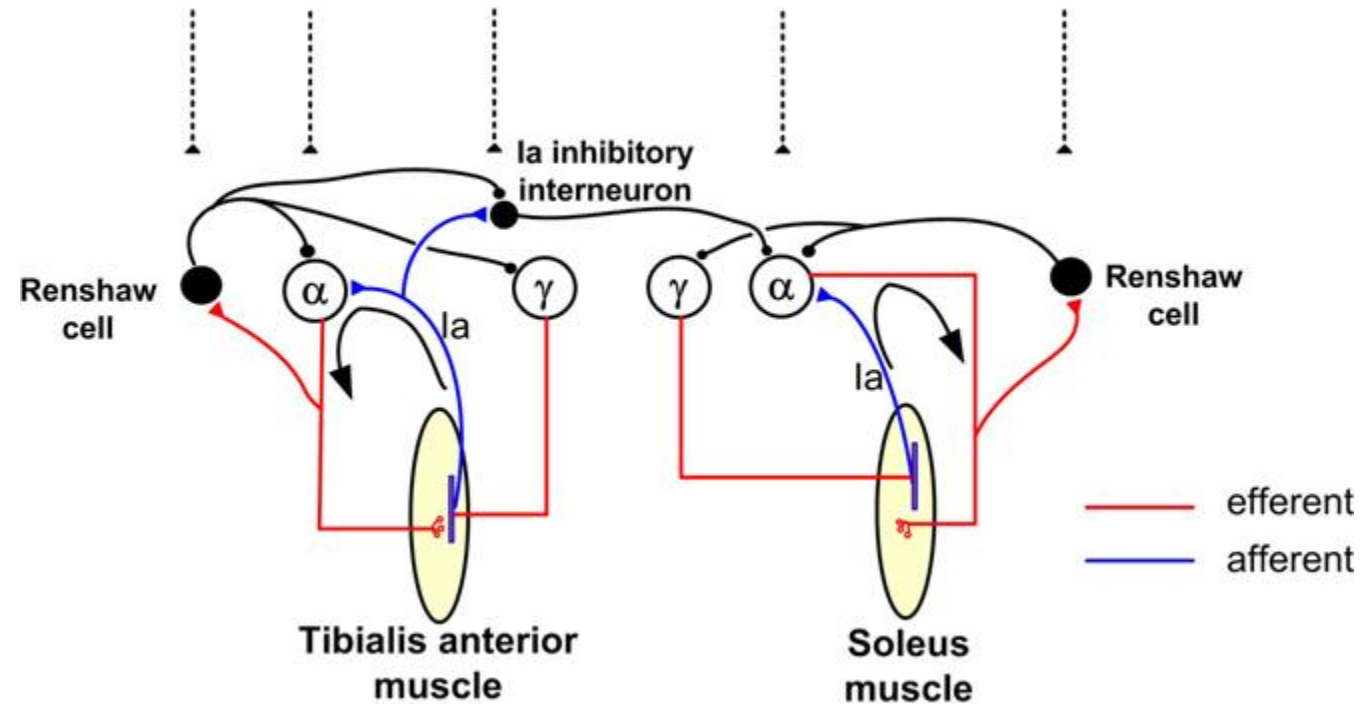


Inhibitory neurons circuits :

Πολύπλοκα κυκλώματα με πολλαπλές δράσεις



Recurrent inhibition in spinal cord



Γενικές θεωρήσεις

- Διαφορετικοί ενδιάμεσοι νευρώνες = νεφελώδεις λειτουργίες
- Εξειδικευμένοι ρόλοι
- Επίδραση της προσυναπτικής δράσης του Gaba B.
- Ορισμένοι νευρώνες εμπεριέχουν και άλλους παράγοντες
(οδοντωτή έλικα: σωματοστατίνη)
- Πληθυσμοί Gabaεργικών κυττάρων σε εντερικά γάγγλια

Ειδική φαρμακολογία

- GABA αποκλεισμός σε αμυγδαλή: αντίδραση άμυνας
- Χορήγηση ανταγωνιστών= αγχογόνος συμπεριφορά
GABA αγωνιστές= μείζονα αγχολυτικά
- Ανταγωνιστές GABA A υποδοχέα = επιληψία

Ειδική φαρμακολογία

- Μνήμη : Long Term Potentiations (NMDA)

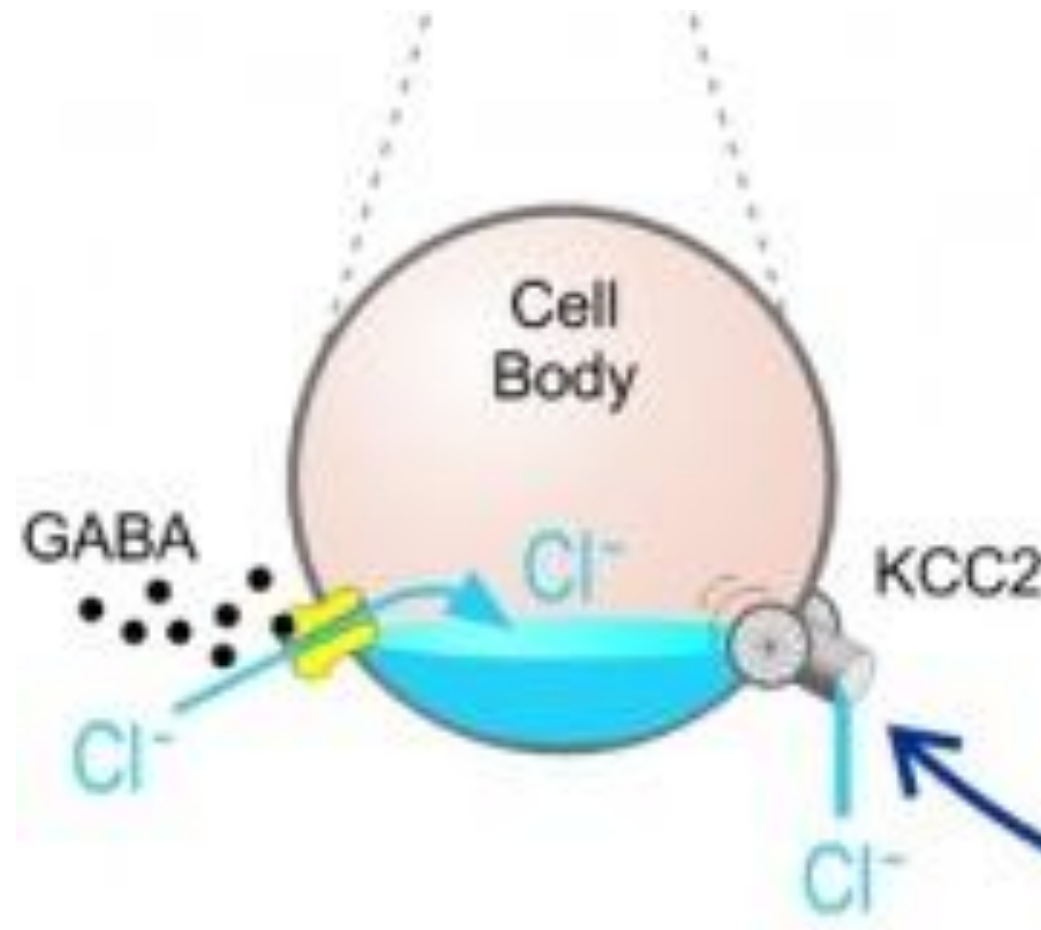
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ: Πικροτοξίνη, Βικουκουλίνη = **ενίσχυση**

ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ: Βενζοδιαζεπίνες, μουσκιμόλη = **μείωση**

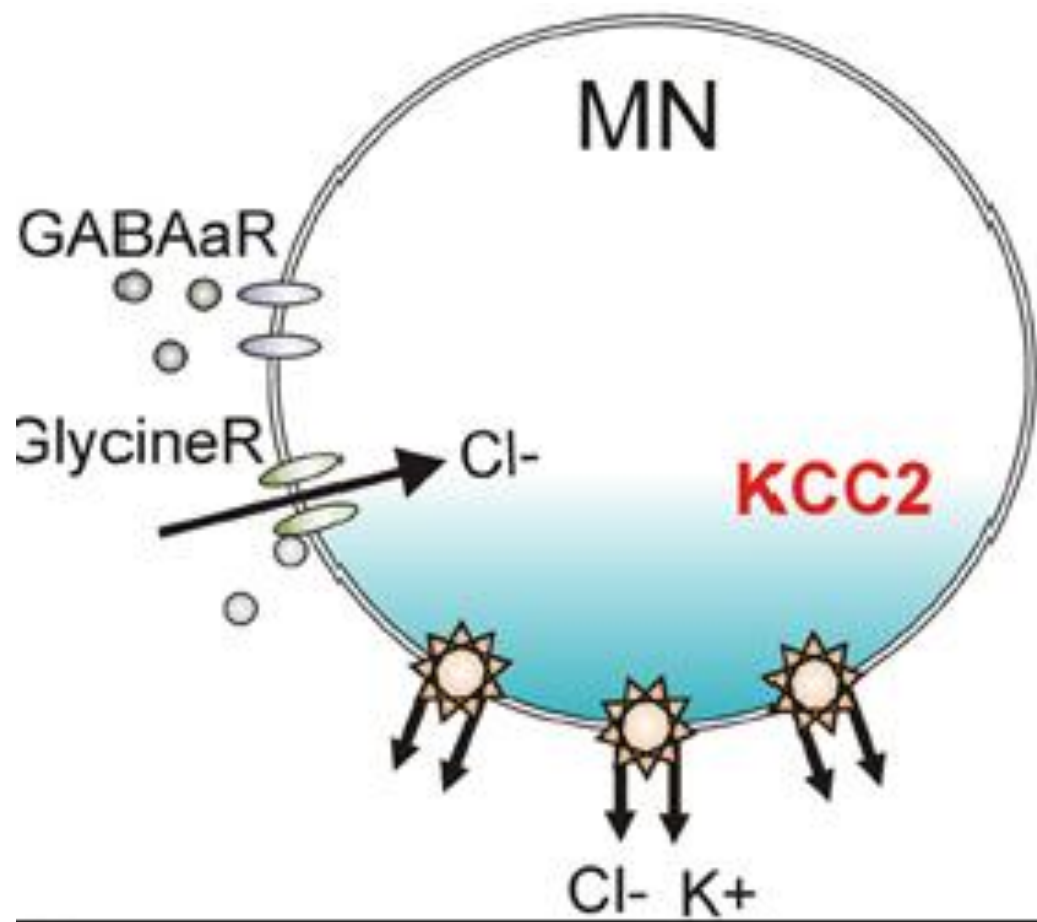
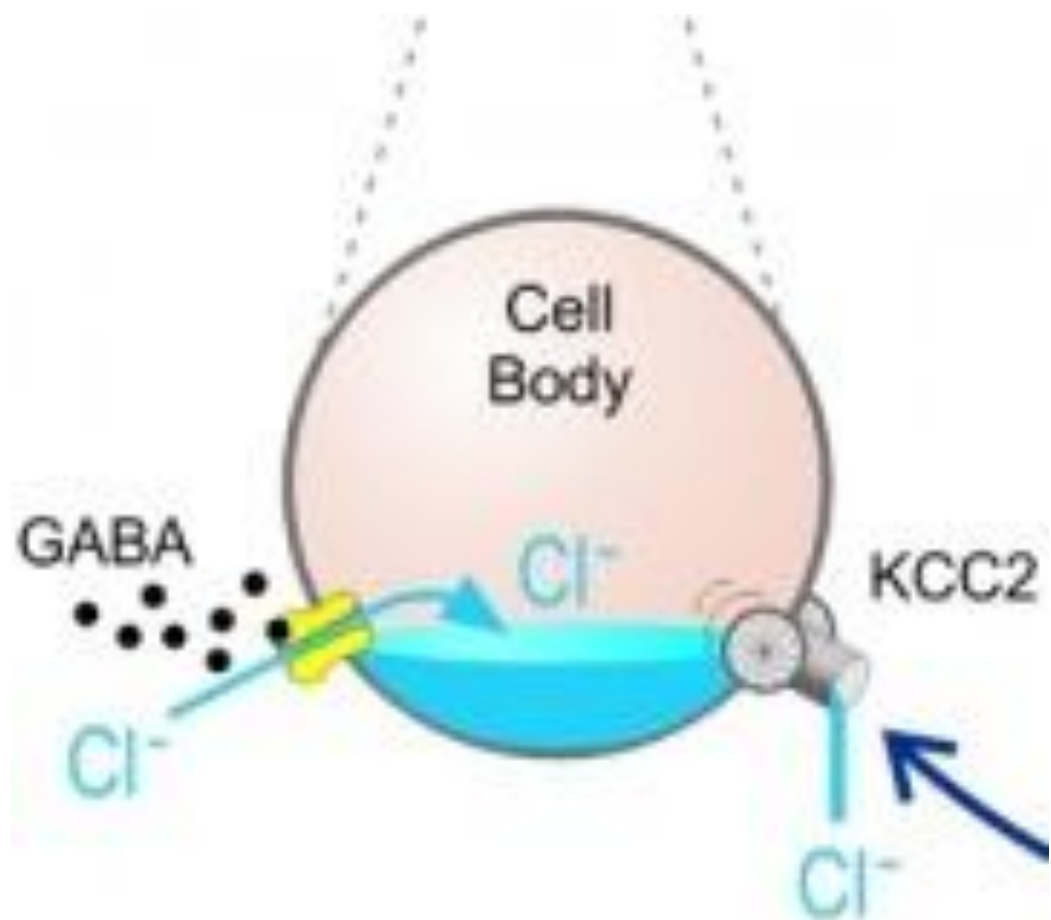
Βιολογική δράση

- Ισχυρή κατασταλτική δράση ιδίως σε NM
- Ισχυρός ανταγωνιστής: Στρυχνίνη
Τετανική τοξίνη
- Αυξημένες συγκεντρώσεις σε εγκέφαλο επιληπτικών ;;;;;;;;;;

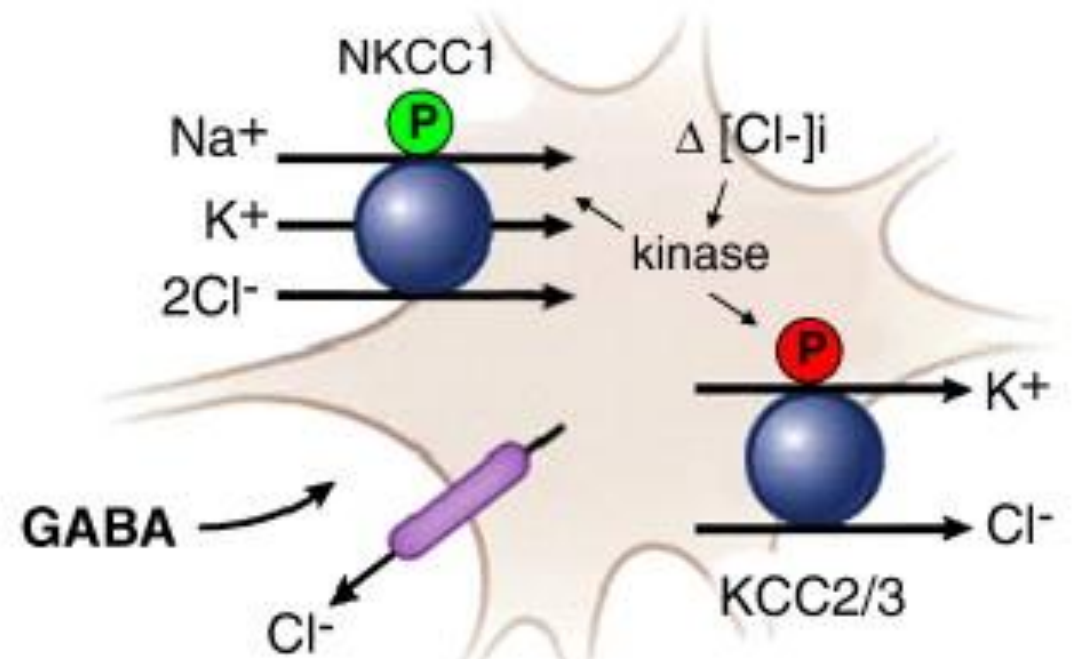
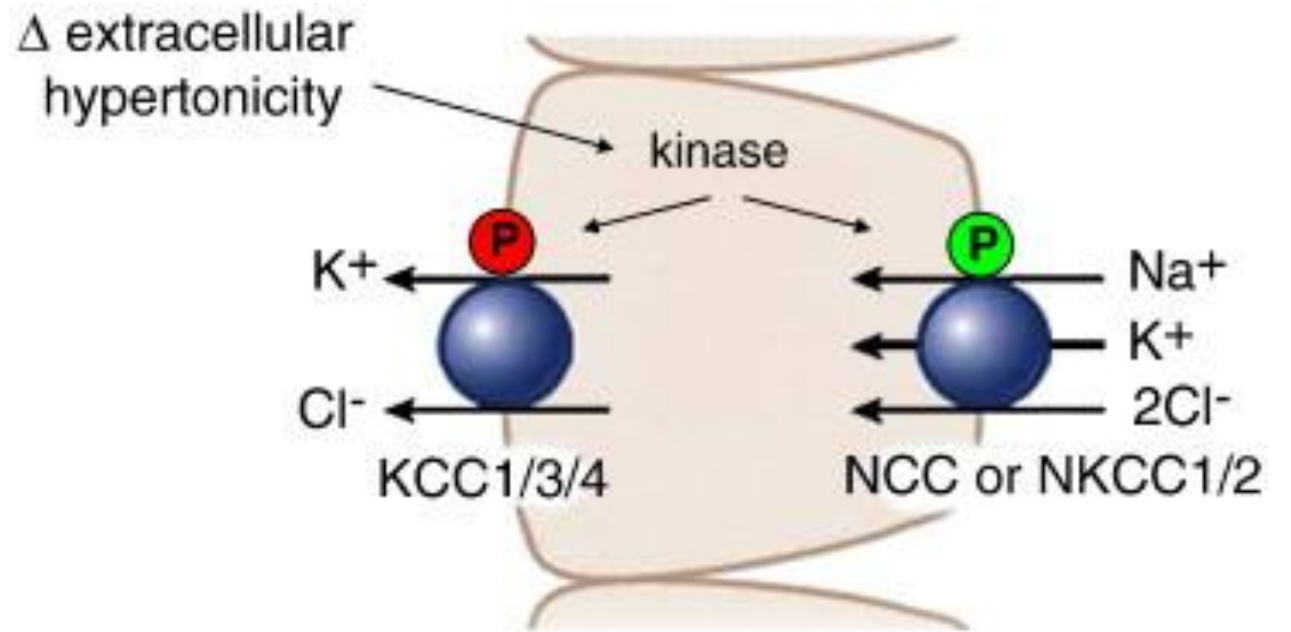
Πως δρα το Gaba και η γλυκίνη



Πως δρα το Gaba και η γλυκίνη

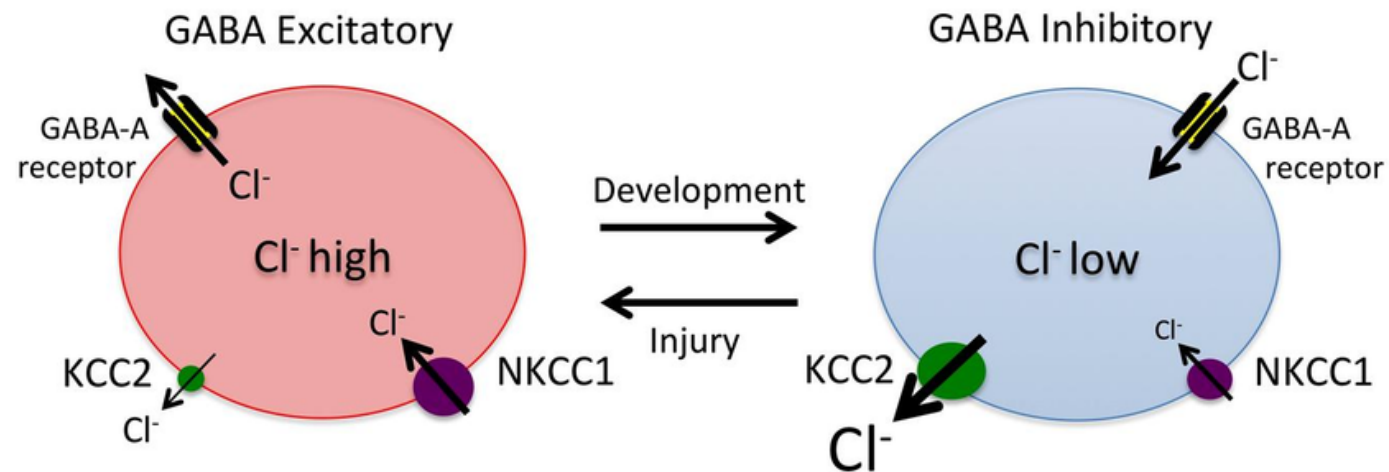


Στην εμβρυική ζωή



Το Gaba δεν είναι πάντα ανασταλτικός διαβιβαστής

A Regulation of intracellular Cl⁻ by KCC2 and NKCC1



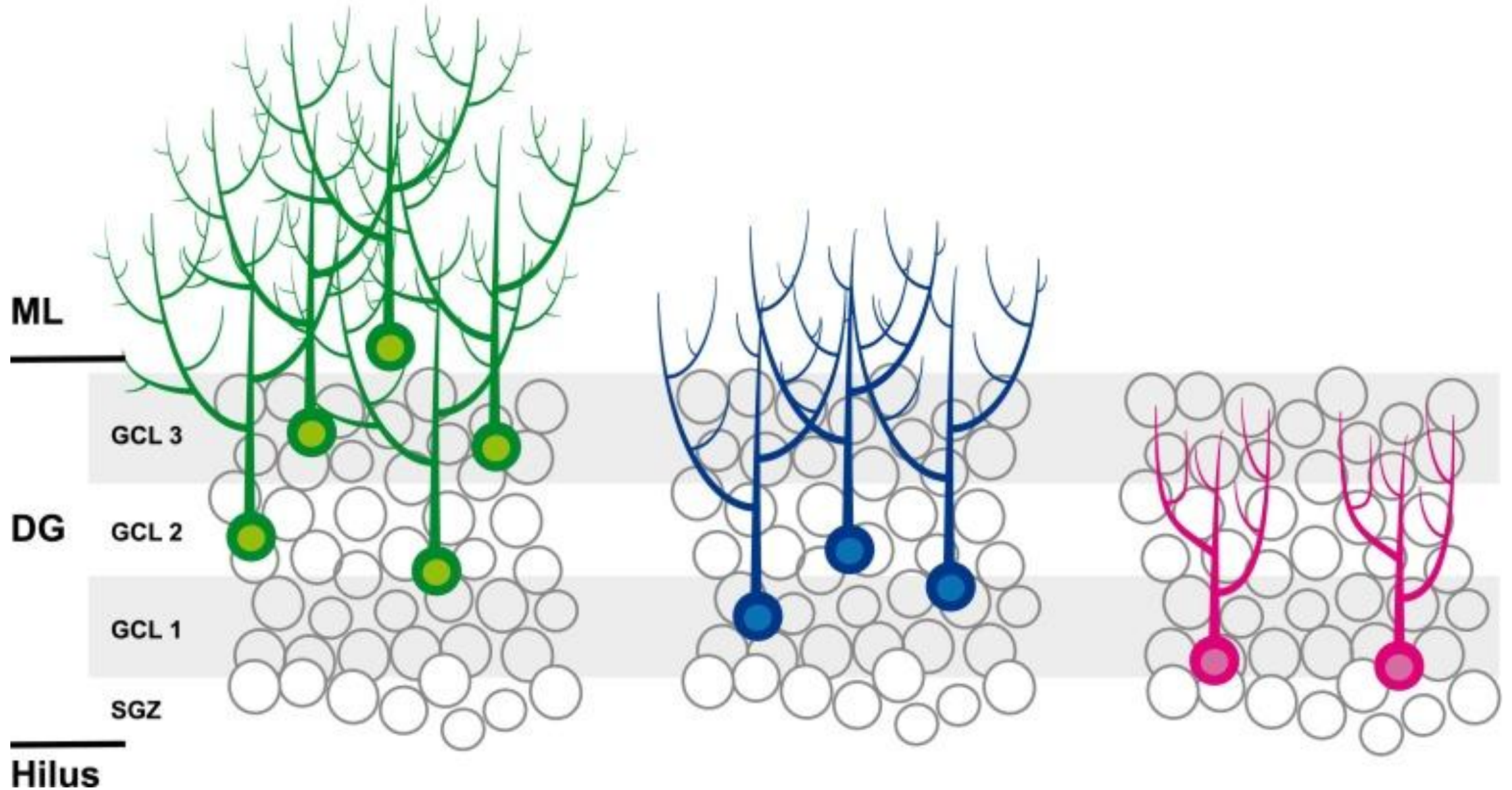
B Spinal injury alters how treatments affect EMR and ERK

| | Uninjured | Transected |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| Capsaicin alone | ↑ EMR, ↑ ERK act. | ↑↑ EMR, ↑↑ ERK act. |
| Capsaicin + BDNF | ↑↑ EMR, ↑↑ ERK act. | ↑ EMR, ↑ ERK act. |
| Capsaicin + Bicuculline | ↑↑ EMR, ↑↑ ERK act. | ↑ EMR, ↑ ERK act. |

Excitation
Inhibition

Excitation
Inhibition

Excitation
Inhibition

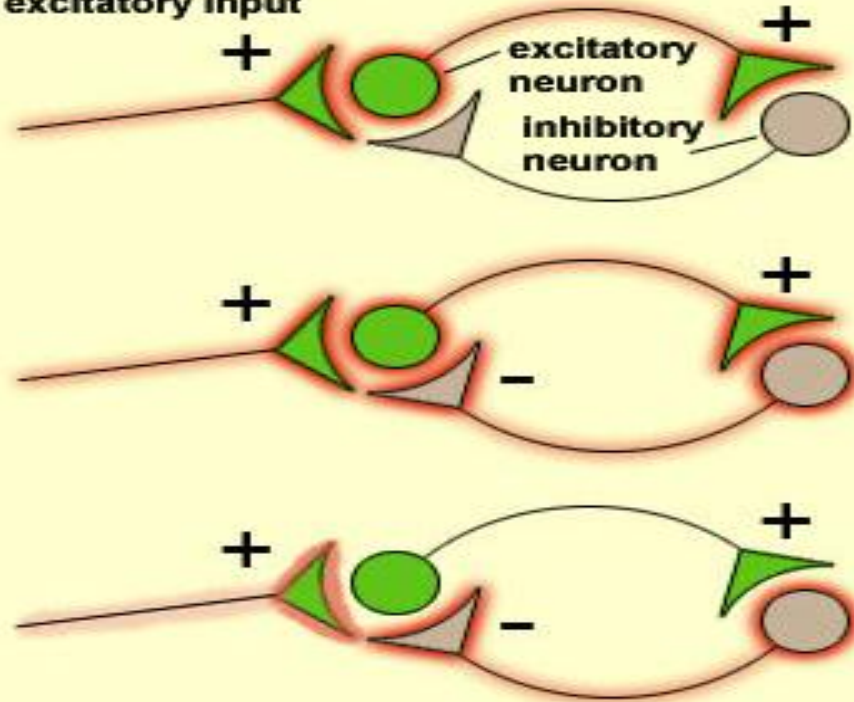


Excitation and Inhibition



Inhibitory Interneurons and Network Oscillations

permanently active
excitatory input

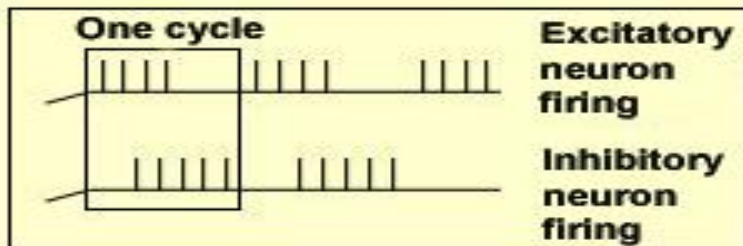


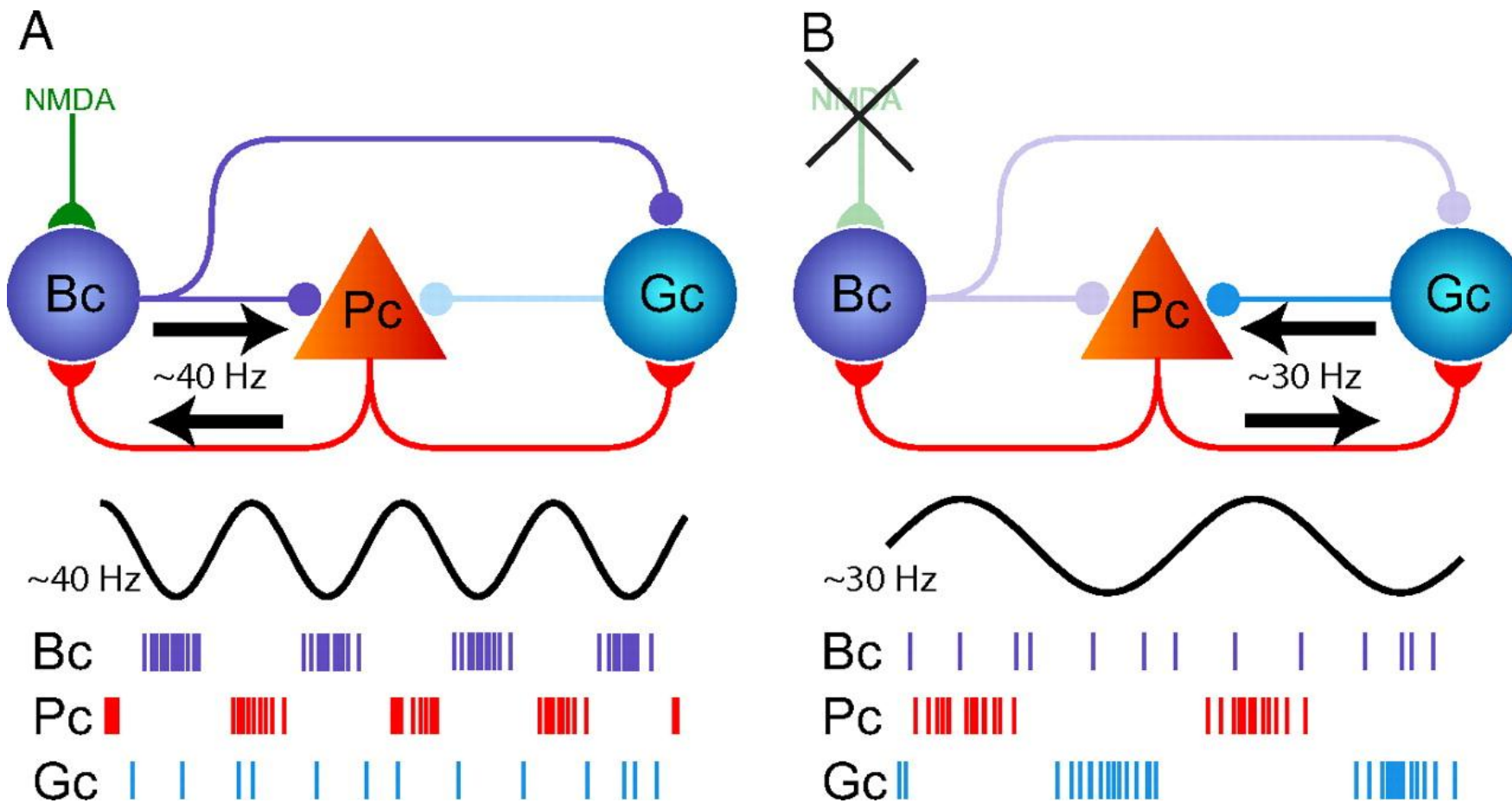
Communication across anatomically different regions of the brain.

Transient encoding, maintenance, and manipulation of memory (volatile/working memory, processing)

Consolidating memory into long term storage (persistent memory)

Recall/Retrieval of memory from long term storage

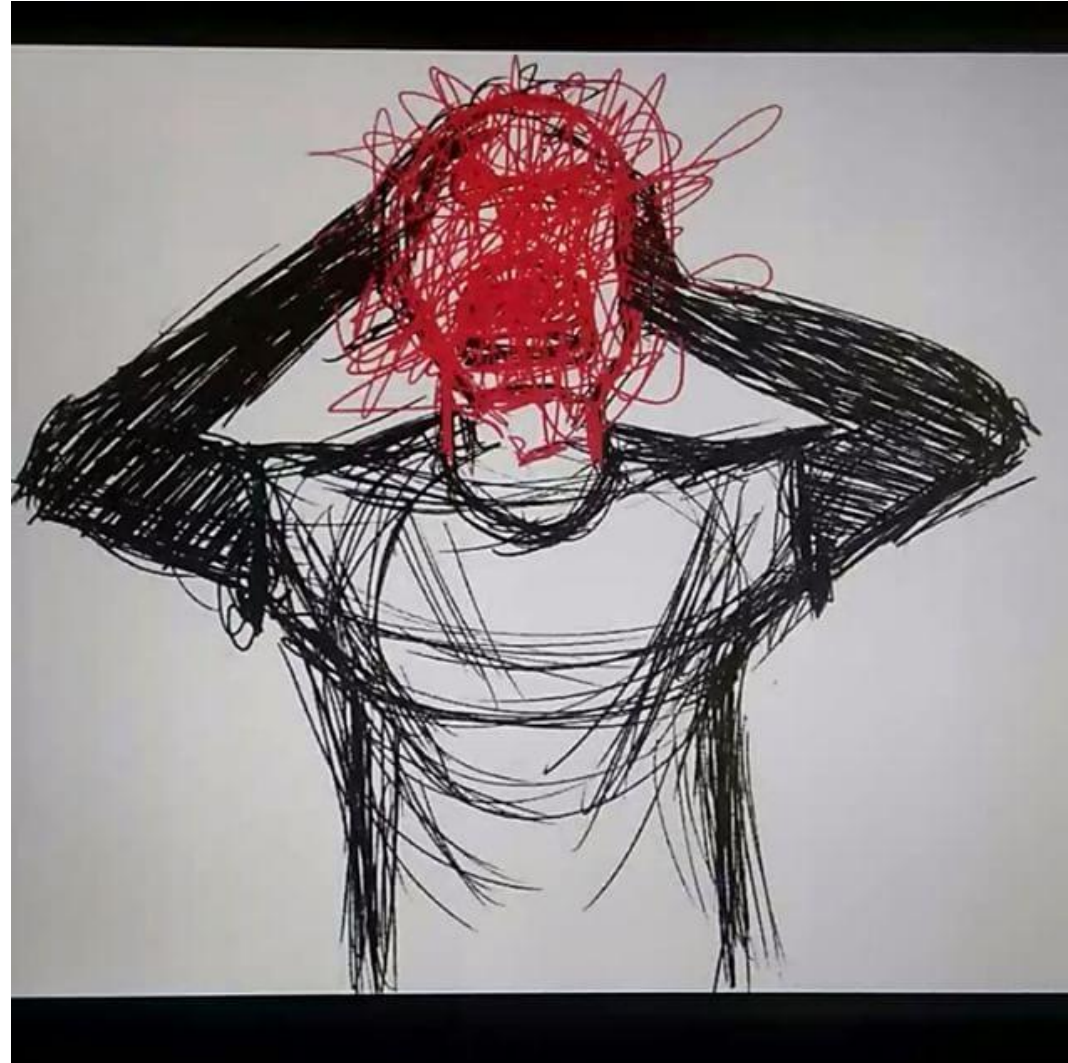




3 neuron oscillator

the assembly on the left oscillating at 40 Hz and the assembly on the right oscillating at 30 Hz. The input from the NMDA neuron at the upper left determines which of the two oscillators is operating.

Inhibitory Neurons: Keeping the Brain's Traffic in Check



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ