

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фармакологии

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)

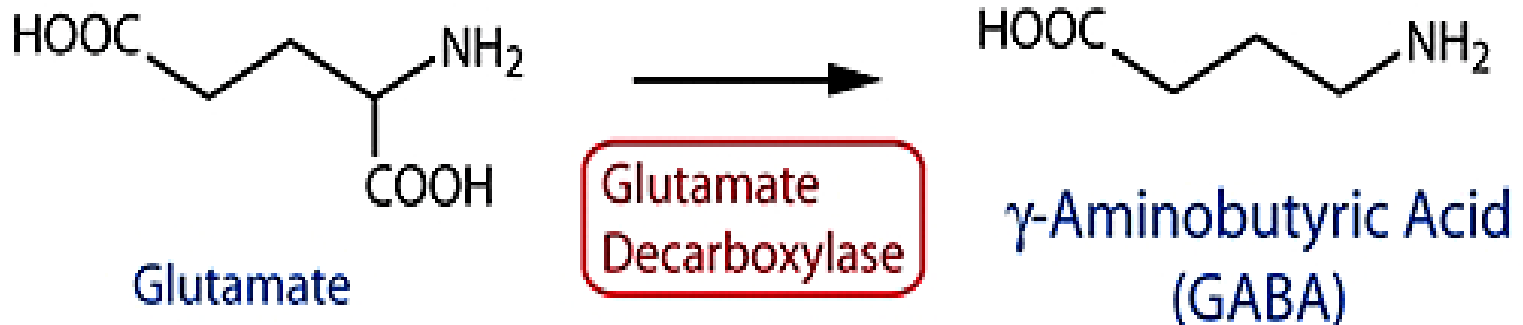
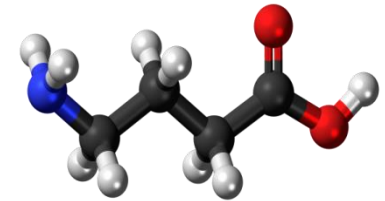
Выполнили
Студенты 2 группы 3 курса
Лечебного факультета
Гонобоблева В. А.
Набиев Б. Н.

Историческая справка

- Наличие ГАМК в ЦНС было обнаружено в середине 1950-х годов, в 1963 году осуществлён её синтез (Krnjević K., Phillis J.W.).
- В конце 1960-х годов под названием «Гаммалон» ГАМК была предложена для применения в качестве лекарственного средства за рубежом, затем — под названием «Аминалон» — в России.

ГАМК - непротеиногенная аминокислота, важнейший тормозной нейромедиатор ЦНС

Синтезируется в мозге из глутаминовой кислоты путем декарбоксилирования с помощью фермента **глутаматдекарбоксилазы**.



- Соединения, способные тормозить активность **глутаматдекарбоксилазы** и вмешиваться в обмен глутаминовой кислоты и ГАМК: 3-меркаптопропионовая кислота, L-аспартат, α-кетоглутарат, фумарат, гидразин и его производные (**тиосемикарбазид**, изоникотиноилгидразид).
- Некоторые вещества вызывают у животных клонико-тонические судороги, сопровождающиеся снижением содержания ГАМК в мозге.

Распад ГАМК



- Основной путь метаболизма ГАМК в нервной ткани - трансаминирование аминокислоты с α -кетоглутаратом.
- Реакция катализируется ферментом **ГАМК-трансаминазой**.
- Вещества, способные блокировать ГАМК-трансаминазу, оказывают противосудорожное (противоэпилептическое) действие - **вальпроат натрия, вигабатрин**.

ГАМК-рецепторы

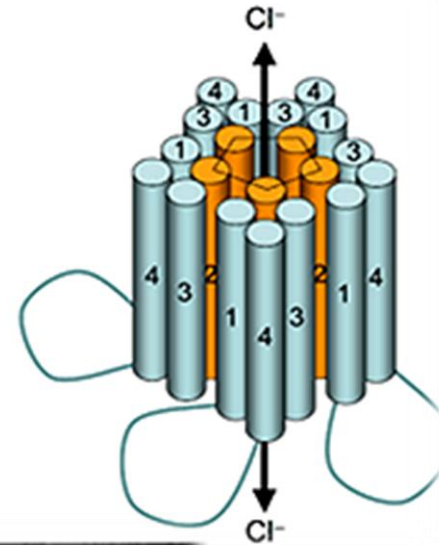
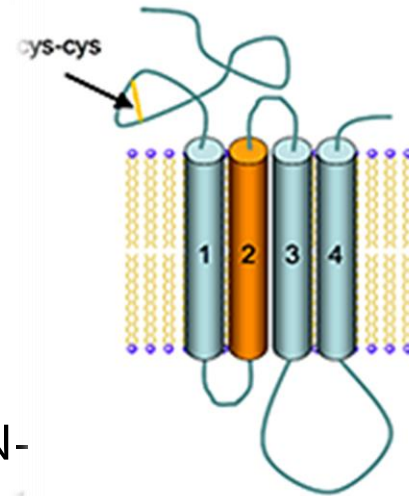
подразделяют на два вида: ГАМК_А и ГАМК_В

- Локализуются рецепторы во всех отделах головного мозга

ГАМК _А	ГАМК _В
базальные ганглии	гипоталамус
височная доля	зрительная кора
височных доля	кора мозжечка
кора лобных долей	гиппокамп
гиппокамп	кора больших полушарий

ГАМК_A-рецептор - ионотропный

- **Пентамерный** трансмембранный рецептор, состоит из пяти субъединиц, расположенных вокруг центральной поры.
- Каждая субъединица содержит четыре трансмембранных домена с N- и С-концом.
- При связывании с двумя молекулами ГАМК рецептор меняет конформацию, открывая пору для транспорта анионов хлора, что способствует развитию **тормозного** постсинаптического потенциала.



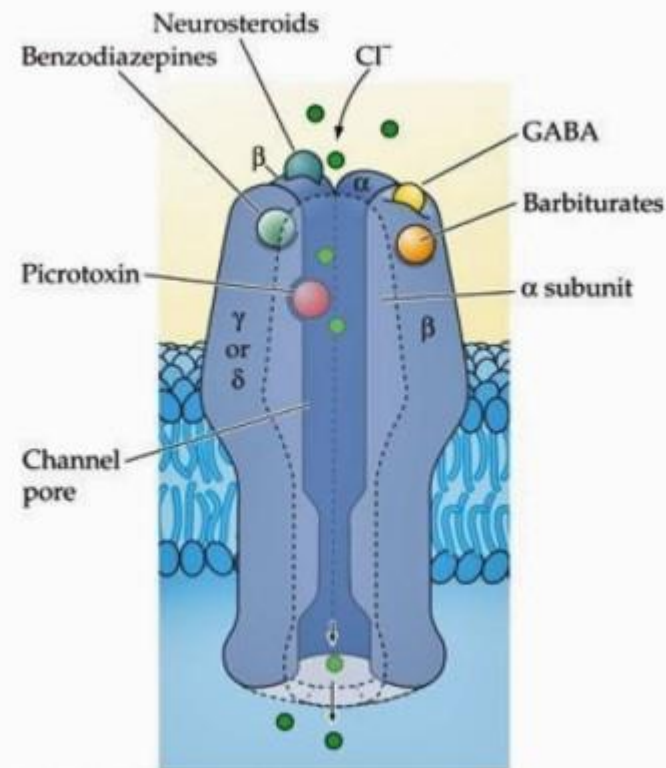
ГАМК_A-рецептор

Рецепторный комплекс, кроме места, связывающего ГАМК, содержит **аллостерические сегменты**,

способные связывать **агонисты**

- бензодиазепины,
- барбитураты,
- этанол,
- фуросемид,
- нейростероиды
(прогестерон, тестостерон, кортикостерон)

антагонисты (бикуккулин и пикротоксин).



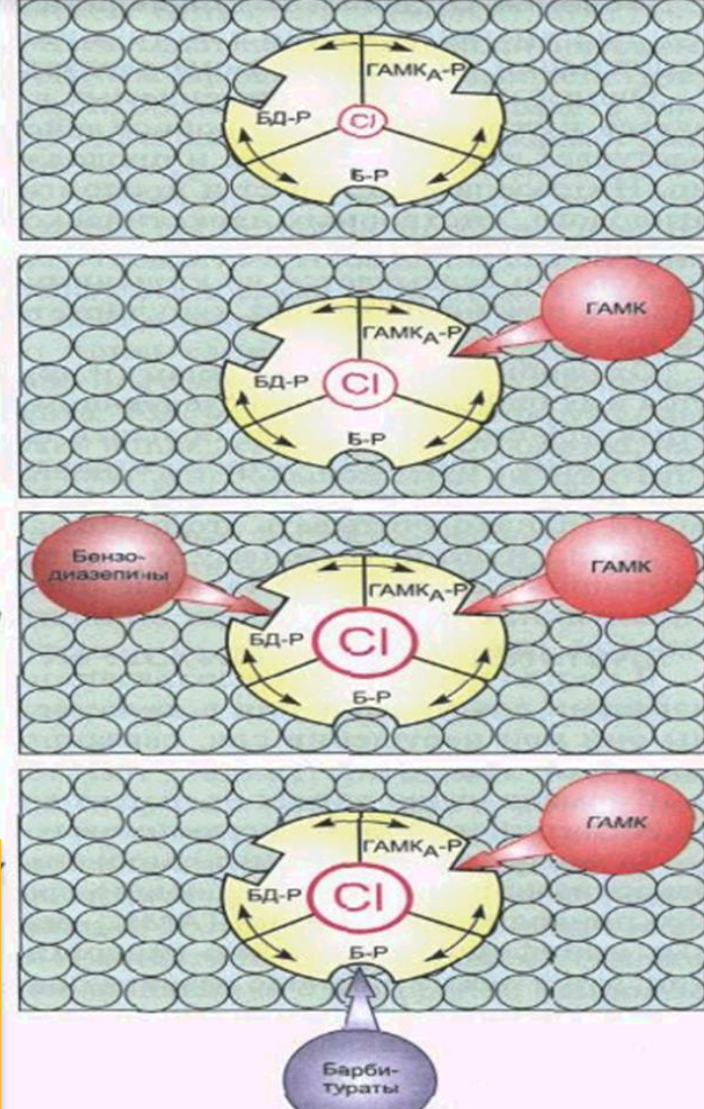
Бензодиазепины

Мидазолам взаимодействует с бензодиазепиновыми (БД) рецепторами ББ-БД-ГАМК-ергического рецепторного комплекса, связанного с ионофором хлора.

В результате аллостерического взаимодействия с рецептором повышается аффинитет ГАМК к ГАМК-А рецепторам и развивается ГАМК-миметический тормозной эффект.

Показания:

инсомния, премедикация перед диагностическими и хирургическими процедурами, длительная седация при интенсивной терапии, вводный наркоз при ингаляционной анестезии или как снотворное в комбинированном наркозе, атаралгезия у детей.

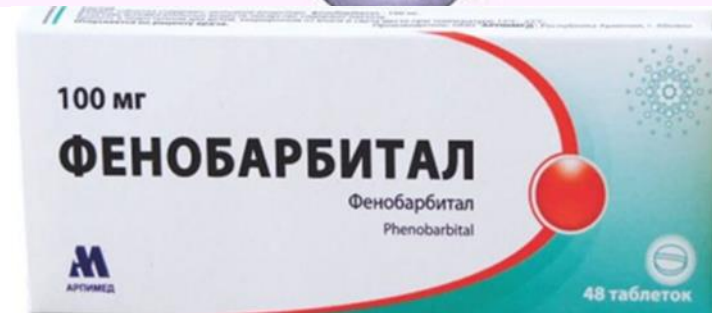
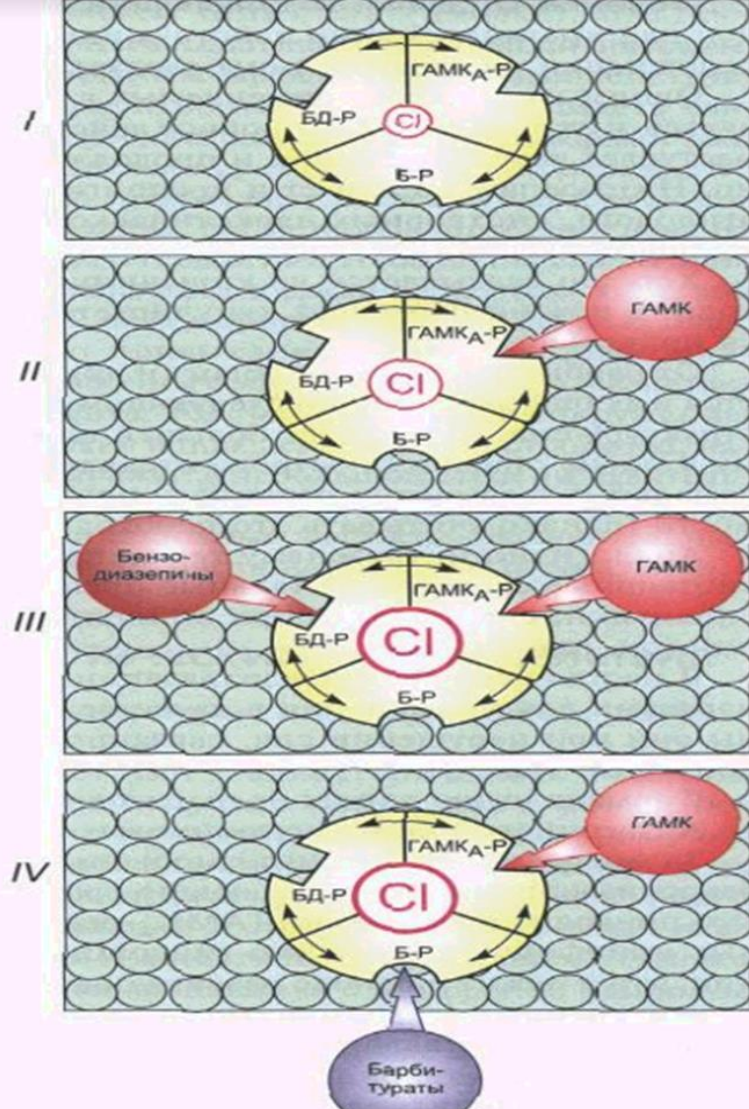


Барбитураты

Фенобарбитал взаимодействуют с барбитуровыми (БР) рецепторами ББ-БД-ГАМК-ергического рецепторного комплекса, связанного с ионофором Cl.

В результате аллостерического взаимодействия с рецептором повышается аффинитет ГАМК к ГАМК-_A рецепторам и развивается ГАМК-миметический тормозной эффект: открытие Cl каналов, Cl поступает в нейрон, гиперполяризация мембраны, снижение чувствительности.

Показания: эпилепсия, хорея, спастический паралич, спазм периферических артерий, эклампсия, возбуждение, нарушение сна, гемолитическая болезнь новорожденных.

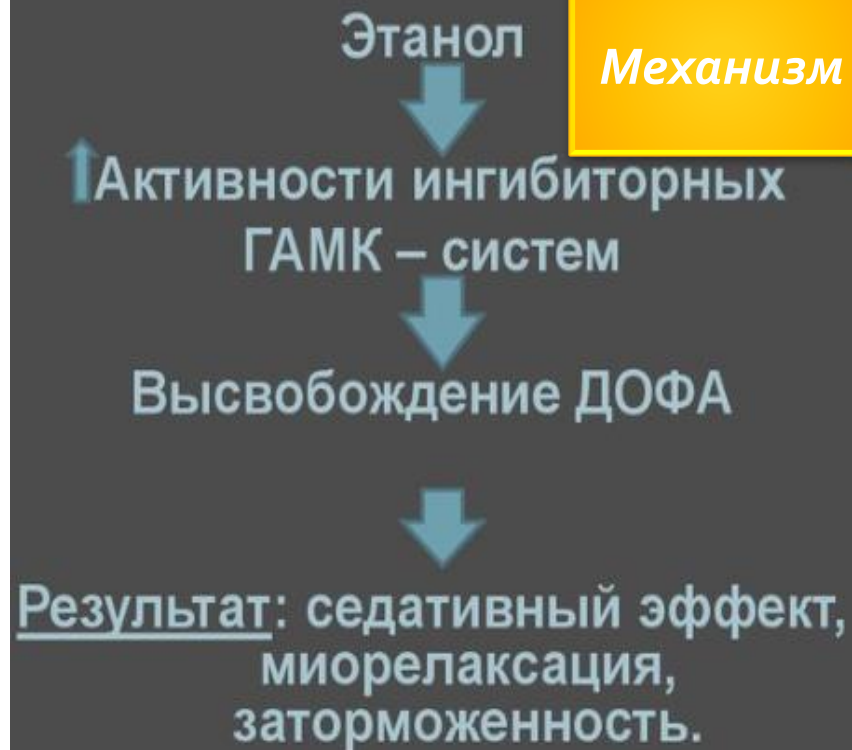


Этанол

- нарушает равновесие между возбуждающими и тормозными системами головного мозга. Действует как агонист тормозных медиаторов ЦНС, либо как антагонист возбуждающих, отсюда расслабление, расстройство координации и сонливость после употребления алкоголя.

При хроническом употреблении алкоголя ГАМК-системы адаптируются, что приводит к росту толерантности к алкоголю, а впоследствии и к алкогольной зависимости.

Механизм



Вальпроат натрия

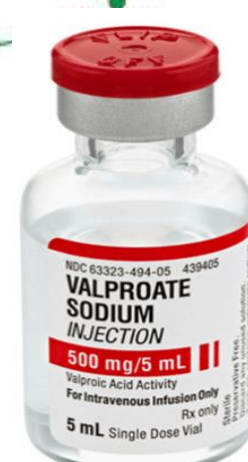
- активирует глутаматдекарбоксилазу и повышает образование ГАМК из глутаминовой кислоты, ингибируется ГАМК-трансаминазу и угнетает разрушение ГАМК.

Показания: эпилепсия (генерализованные, локальные и частичные припадки), судорожный синдром при органических заболеваниях ЦНС; расстройства поведения, связанные с эпилепсией; фебрильные судороги.

Вигабатрин

- ингибирует ГАМК-трансаминазу, уменьшается разрушение ГАМК

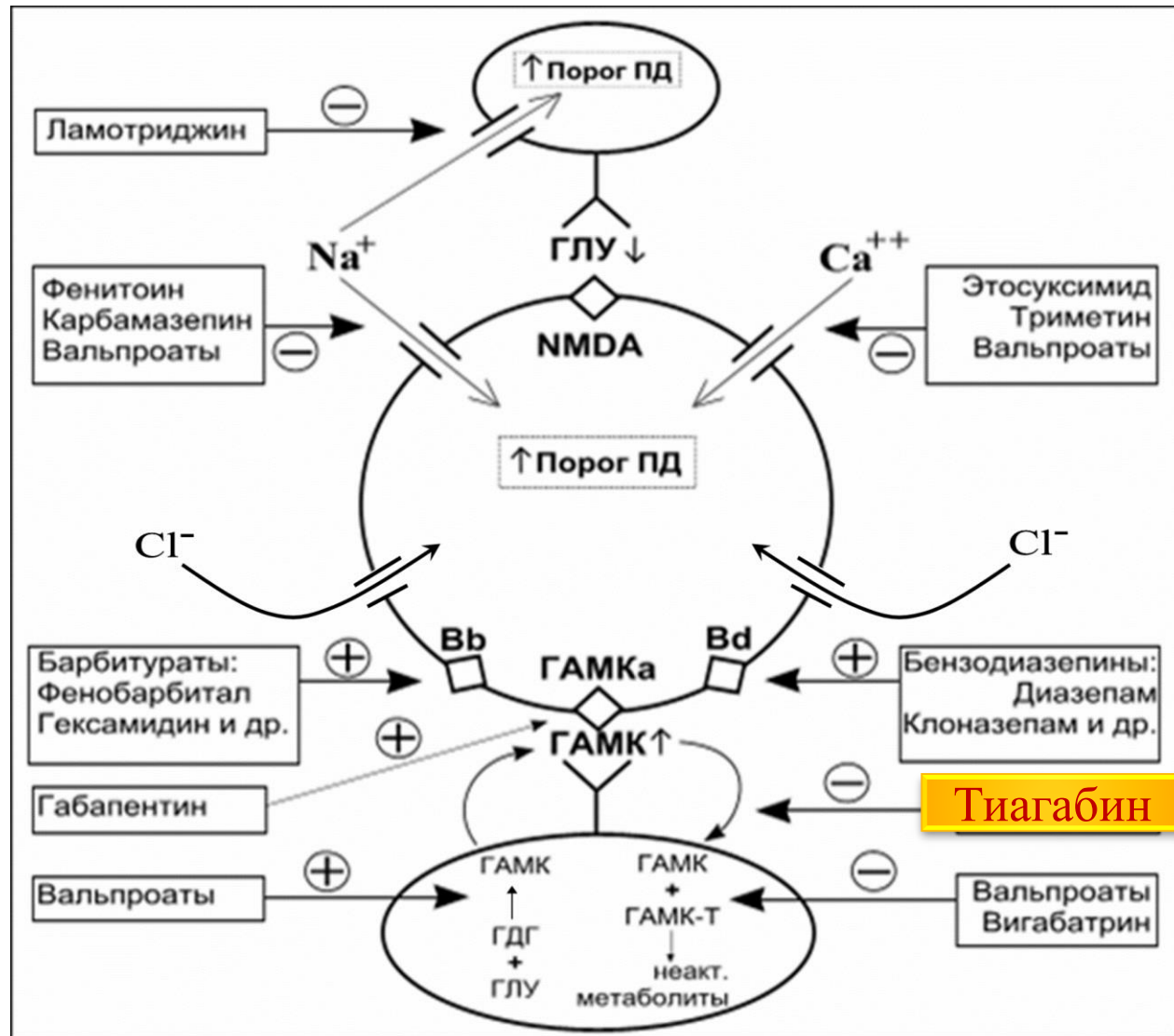
Показания: эпилепсия (при недостаточной эффективности других противоэпилептических препаратов).



- блокирует нейрональный и глиальный захват ГАМК и увеличивается содержание ГАМК в синапсе



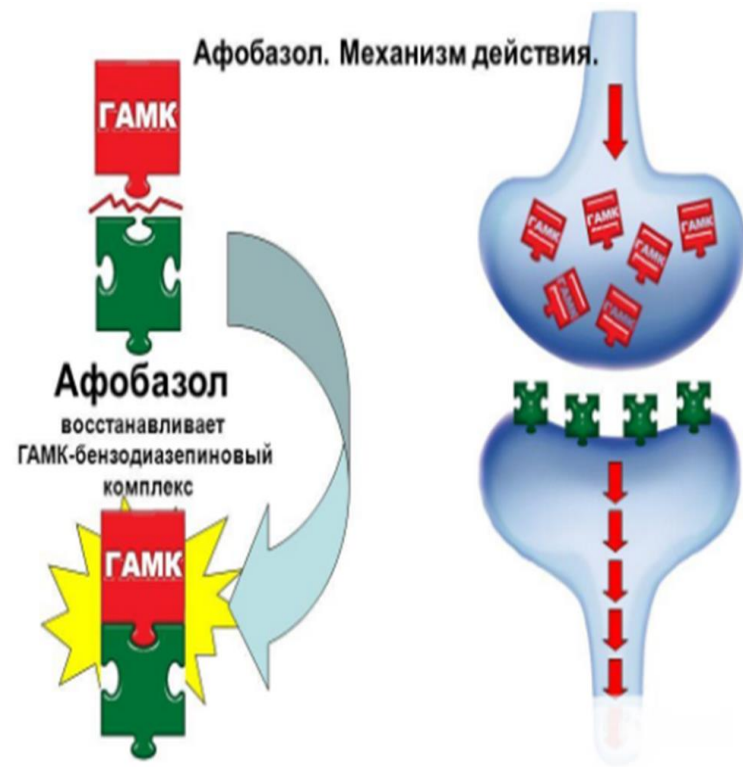
Показания: частичные припадки у пациентов в возрасте старше 12 лет, тревожные расстройства, невралгия.



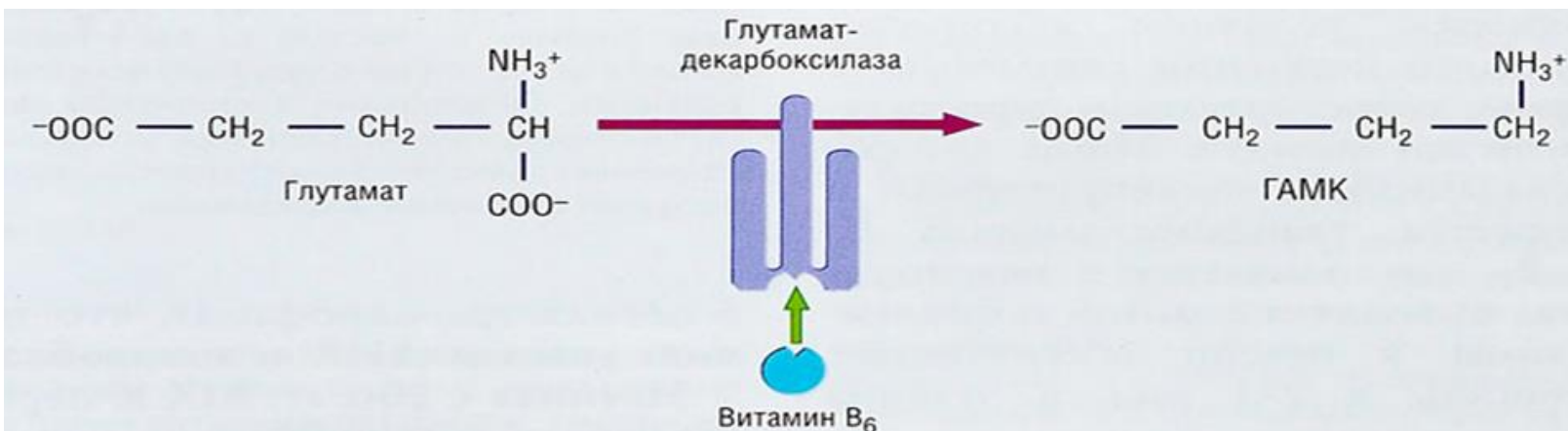
Афобазол

- производное меркаптобензимидазола, селективный небензодиазепиновый **анксиолитик**. Действуя на сигма-1-рецепторы ЭПР в нервных клетках головного мозга, стабилизирует ГАМК/бензодиазепиновые рецепторы и восстанавливает их чувствительность к эндогенным медиаторам торможения. Повышает биоэнергетический потенциал нейронов и оказывает нейропротекторное действие.

Показания: генерализованные тревожные расстройства, неврастения, расстройства адаптации, у больных с различными соматическими заболеваниями: бронхиальная астма, синдром раздраженного кишечника, системная красная волчанка, ИБС, гипертоническая болезнь, аритмии.



Витамин В₆



ГЛМК продуцируется в тканях мозга из глутамата. Этот процесс катализируется активной формой **витамина В₆** и ферментом глутамат декарбоксилазой (GAD).

Показания: токсикоз беременных, заболевания ЦНС (паркинсонизм, малая хорея, радикулиты, невриты, невралгии), морская и воздушная болезни, атеросклероз, сахарный диабет, дерматиты, опоясывающий герпес, нейродермит, псориаз, экссудативный диатез.



Гиперфорин

- активный компонент *Зверобоя продырявленного*, обладает антидепрессивными и анксиолитическими свойствами.
- Гиперфорин действует как ингибитор обратного захвата моноаминов, включая серотонин, норадреналин, дофамин, а также является ингибитором обратного захвата ГАМК и глутамата, глицина и холина.
- Действует, активируя переходный рецепторный потенциал ионного канала TRPC6. Активация TRPC6 способствует поступлению натрия и кальция в клетку, что вызывает ингибирование обратного захвата.



Зверобой

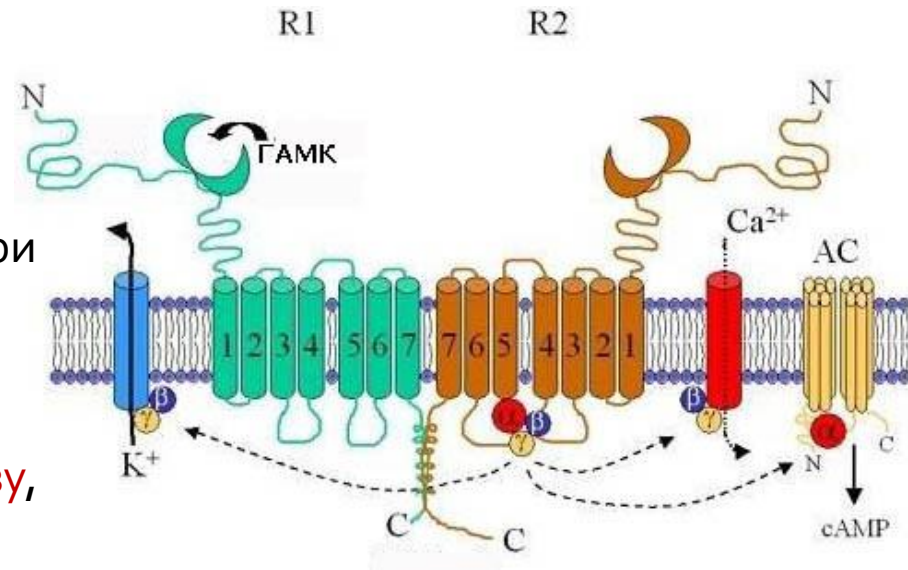
Антагонисты ГАМК_A-рецепторов

- **Бикукулин** – токсин североамериканского травянистого растения дицентры клубочковой (*Dicentra cucullaria*), нарушает присоединение ГАМК к рецептору.
- **Пикротоксин** – токсин плодов индийского кустарника *Anamirta cocculus*, блокирует хлорный канал.



ГАМК_B-рецептор - метаботропный

- **димер**, расположен в плазматической мембране:
 - субъединицы **R1** - связывает агонист ГАМК,
 - субъединицы **R2** - активирует три пути передачи сигнала (пунктирные линии) через комплексы G-белков ($G\alpha\beta\gamma$):
 - 1. $G\alpha$ активирует **аденилатциклазу**, приводя к увеличению концентрации цАМФ;
 - 2. $G\beta\gamma$ взаимодействует с **кальциевыми каналами**, уменьшая поступления ионов кальция в клетку;
 - 3. $G\beta\gamma$ активирует **калиевые каналы**, увеличивая количество ионов K^+ , выходящих из клетки.
- Таким образом, ГАМК_B-рецептор является рецептором, **тормозящим нейрон**

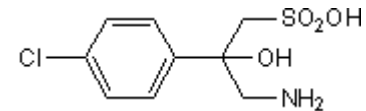


Агонисты:

- **баклофен**
- **фенибут**
- **оксибутират натрия**

Антагонисты:

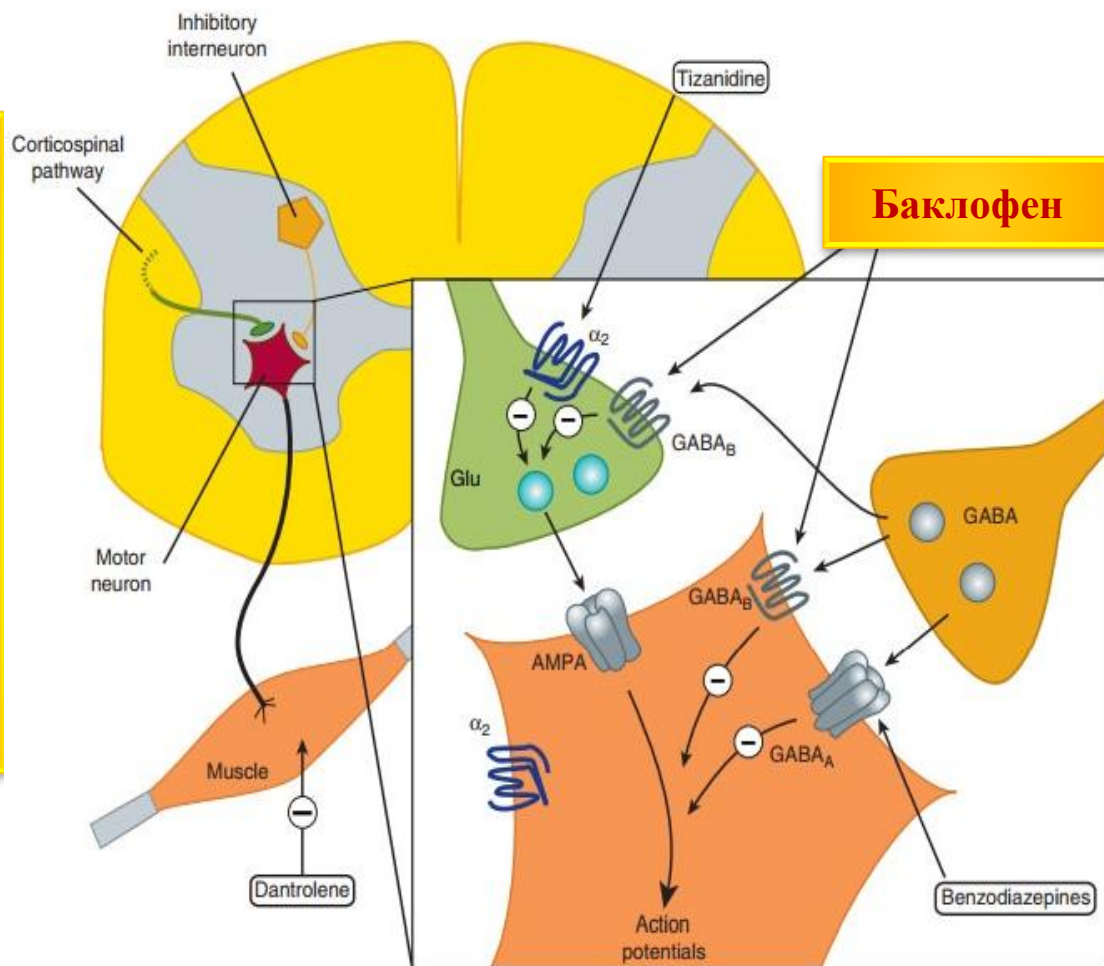
- **2 - гидроксисаклофен**
- **Фенилэтиламин**



Баклофен

- Стимулирует ГАМК_B-рецепторы, снижает возбудимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон, угнетает моно- и полисинаптические спинальные рефлексy, что приводит к снижению мышечного напряжения и обезболивающему эффекту.

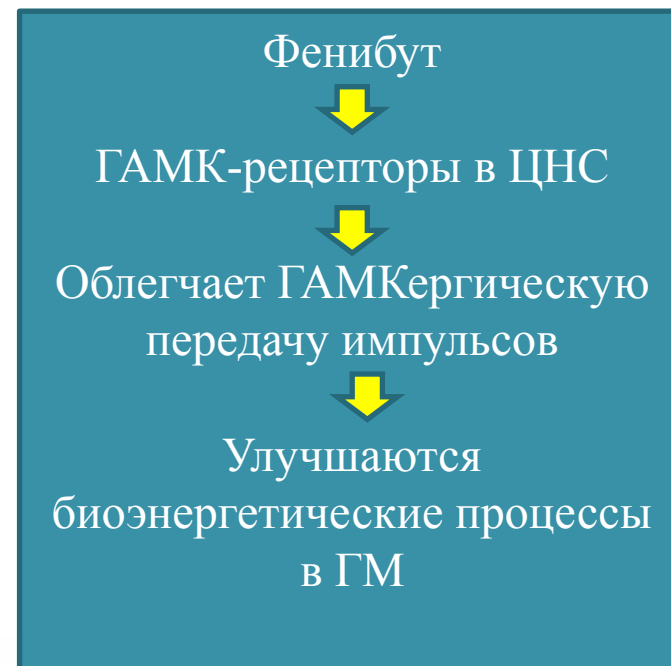
Показания: мышечная спастичность при рассеянном склерозе, опухолях и заболеваниях спинного мозга инфекционного, дегенеративного и травматического генеза (сирингомиелия, болезнь двигательного нейрона, травмы), инсульте, детском церебральном параличе, менингите, ЧМТ, алкоголизме.



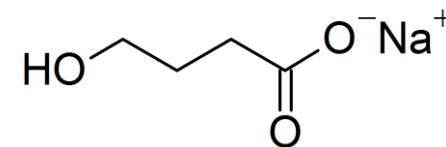
Фенибут

- β -фенил- γ -аминомасляная кислота,
- активен в отношении ГАМК α и ГАМК β рецепторов,
- структурно схож с баклофеном и габапентином.
- Препарат позиционируется как **анксиолитическое** и **ноотропное** средство.

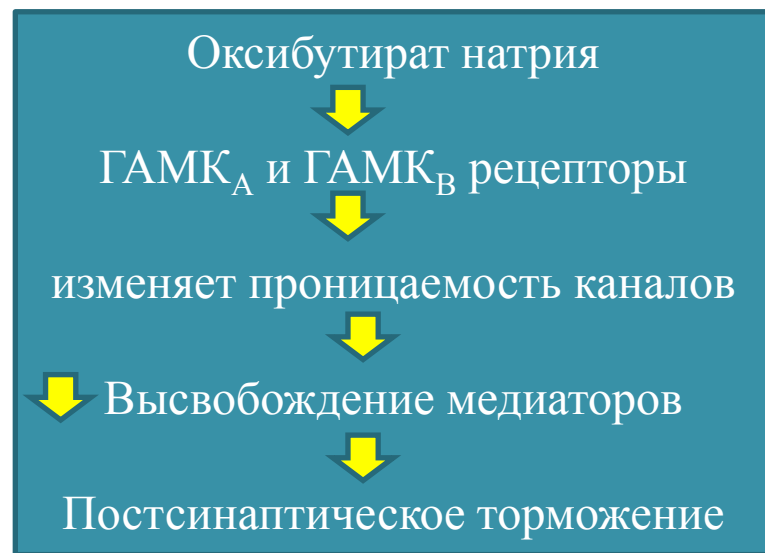
Показания: неврозы, неврозоподобное состояние, абстиненция, инсомния невротического типа, судороги, заикание, нервные тики, дефицит внимания и вестибулярные расстройства.



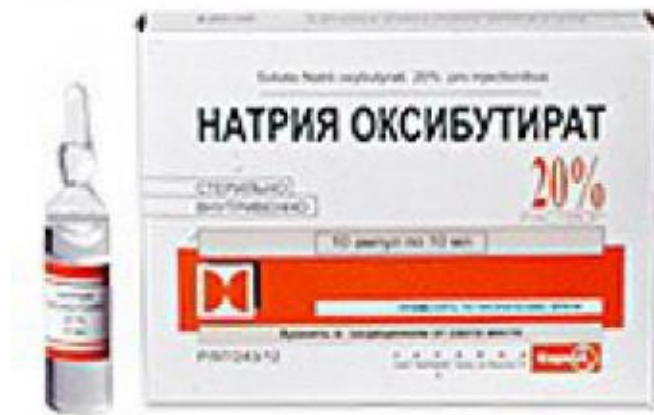
Оксибутират натрия



- натриевая соль γ -оксимасляной кислоты
- Взаимодействует с пре- и постсинаптическими ГАМКА и ГАМКВ рецепторами, изменяет функционирование Ca^{2+} , K^{+} и Cl^{-} каналов, подавляет высвобождение активирующих медиаторов из пресинаптических окончаний и вызывает постсинаптическое торможение.



Показания: неингаляционный наркоз, открытоугольная глаукома, невроты, невротоподобные состояния, интоксикация и травматические повреждения ЦНС, бессонница, нарколепсия.



Антагонисты ГАМК_B-рецепторов

2 - Гидроксисаклофен

- Сульфокислотный аналог баклофена, является селективным антагонистом ГАМК_B рецепторов.
- Используется в качестве исследовательского инструмента для определения фармакологических и физиологических характеристик этой рецепторной системы.

Фенилэтиламин

- Влияет на настроение и эмоции, увеличивает ментальную сосредоточенность. Это связано с повышением концентрации дофамина и норадреналина в межсинаптических пространствах. По действию напоминает амфетамин, возможно развитие психической зависимости.
- Фенилэтиламин в концентрации 15 % или более внесён как прекурсор в Список I (наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, оборот которых в Российской Федерации запрещён).

- Избирательными антагонистами ГАМК оказались также многие вещества, провоцирующие судорожную активность, например пенициллин и пентетразол (*Macdonald et al., 1992; Macdonald and Olsen, 1994*).



- Пока не ясно, обладают ли терапевтическим действием агонисты ГАМК — стимуляторы рецепторов ГАМК (мусцимол), ингибиторы ее обратного захвата (2,4-диаминомасляная кислота, нипекотиновая кислота, гувацин) или вещества, влияющие на ее обмен (например, аминоксиуксусная кислота).





Спасибо за внимание!