

FIZJOLOGIA ZWIERZĄT

AGATA WAWRZYNIAK-GACEK

GABA kwas γ -aminomasłowy (gamma-amino-butyric-acid) – występowanie i funkcja

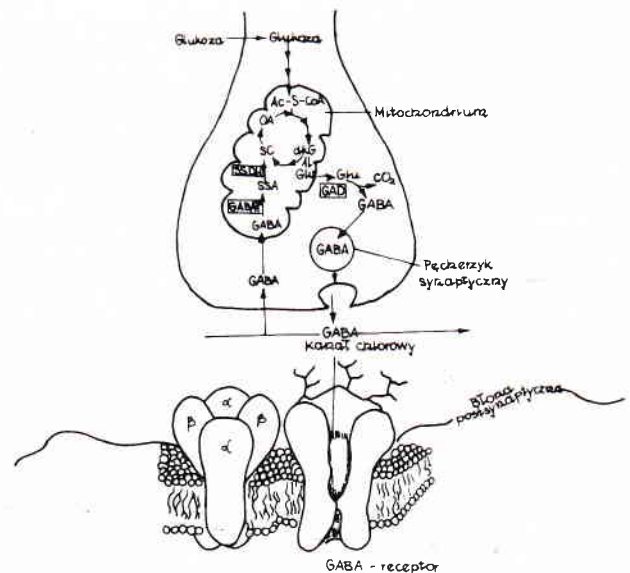
Zakład Histologii i Embriologii Instytutu Anatomii Zwierząt, Wydziału Weterynaryjnego AR,
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Kwasem γ -aminomasłowym (GABA) interesowano się już w końcu ubiegłego stulecia, choć dokładne badania nad tym związkiem przeprowadzono dopiero w latach pięćdziesiątych (1, 8, 19, 28).

Ostatnie lata spowodowały intensywny rozwój badań nad kwasem γ -aminomasłowym (ang. Gamma-amino-butyric-acid-GABA), jego syntezą, metabolizmem, czynnością oraz jego narządową obecnością w tkankach kręgowców, jak i bezkręgowców (19, 22). W organizmach kręgowców GABA powstaje z kwasu α -glutaminowego w wyniku dekarboksylacji, pod wpływem dekarboksylazy kwasu glutaminowego (γ -Amino Butyric Acid Dehydrogenase) — GAD (4), natomiast rozkładany jest przy pomocy transaminazy α -ketaglutaranowej kwasu γ -aminomasłowego — (γ -Amino Butyric Acid Transaminase) GABA-T (1, 10, 12, 29). W wyniku transaminacji z udziałem GABA-T powstaje semialdehyd bursztynowy oraz kwas glutaminowy (29). Semialdehyd bursztynowy utlenia się do kwasu bursztynowego przy udziale dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego (29). Centralną rolę w metabolizmie GABA odgrywa witamina B₆ oraz jej forma pochodna — fosforan pirodoksalu (PLP). Obydwa enzymy metabolizmu GABA są ściśle zależne od ich obecności (3, 29). GABA jest syntetyzowany i metabolizowany głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), ale również znajdowany był w innych tkankach (8, 32). Okazuje się, że neurony GABA-ergiczne znajdują się we wszystkich strukturach OUN. Najwięcej jest ich w korze mózgu, korze mózdzku, prążkowi, gałce bladej, opuszce węchowej, wzgórzu, strukturach limbicznych oraz w istocie szarej rdzenia kręgowego, szczególnie zaś w jej rogach tylnych (1, 2, 17, 18, 19, 21). Dużą zawartością GABA cechują się ponadto ciała komórek piramidalnych kory mózgowej, komórki ziarniste hipokampa, istota czarna oraz jądra podstawy mózgu (1, 19, 26). Największa koncentracja GABA występuje w substancji czarnej i gałce bladej, a stosunkowo niewiele w moście oraz pniu mózgu (26). Większość neuronów GABA-ergicznych to małe komórki typu Golgiego II, będące ogniwem miejscowego przekazywania impulsów w różnych strukturach ośrodkowych, a drogi GABA-ergiczne są krótkie i monosynaptyczne (20).

Stwierdzono, że w wewnętrznych pokładach siatkówki jest zlokalizowany również system GABA-ergicznego przekazywania. Neurony te są tu reprezentowane przez komórki horyzontalne i amakrynowe (22, 23). W nieznaczącej ilości GABA znajduje się również w nabłonku barwnikowym. Udowodniono, że GABA wywiera hamujący wpływ na siatkówkę (22). Pierwszy enzym metabolizmu GABA — dekarboksylaza kwasu glutaminowego (GAD) jest enzymem zlokalizowanym w aksoplazmie zakończeń nerwowych, zwłaszcza tych, które są ubogie w acetylocholinę, natomiast drugi enzym — transamina α -ketaglutaranowa kwasu γ -aminomasłowego (GABA-T) jest enzymem ściśle mitochondrialnym,

zlokalizowanym w macierzy mitochondrialnej (12, 29). Powstały w obszarach presynaptycznych GABA składowany jest w pęcherzykach synaptycznych, w zakończeniach neuronów GABA-ergicznych i przekazywany na drodze egzocytozy do szczeliny synaptycznej (14). Uwolniony do szczeliny synaptycznej GABA łączy się z receptorami GABA, zlokalizowanymi w błonie postsynaptycznej (14). Jego inaktywacja następuje prawdopodobnie poprzez szybki neuronalny i glijowy wychwyty zwrotny i wówczas może być on składowany lub ulegać degradacji (24, 31). Zarówno glijowy, jak i neuronalny wychwyty GABA wykazują cechy wysokiego powinowactwa. Komórki glijowe, zwłaszcza astrocyty wychwytyjące GABA, mogą się przyczynić do ograniczenia działania tego neurotransmitera, ponieważ są blisko związane z synapsami. Sądzi się, że glijowy wychwyty związany jest nie tylko ze zjawiskami synaptycznymi, ponieważ komórki glijowe obecne w obszarach nerwowych pozbawionych synaps cechują się również zdolnością wychwyty GABA. Gliocyty mogą zatem funkcjonować jako rezerwuuar GABA oraz mogą regulować właściwości błony neuronalnej poprzez kontrolowane uwalnianie tego aminokwasu (10, 30).



Rys. 1. Schemat formowania odwracalnego kompleksu GABA z receptorem, prowadzący do zmiany przestrzennej konformacji białka receptorowego, powodującego otwarcie kanału dla anionu Cl⁻ z następowym ich dokomórkowym przechodzeniem (dokomórkowy prąd chlorowy) wywołując hiperpolaryzację komórki

Objaśnienia: GAD — dekarboksylaza kwasu glutaminowego, GABA-T — transamina α -ketaglutaranowa kwasu γ -aminomasłowego, SSA — semialdehyd kwasu sukcyinowego, SSDH — dehydrogenaza semialdehydowa kwasu sukcyinowego, SC — kwas sukcyinowy.

Uważa się, że GABA jest najważniejszym neurotransmiterem wywierającym hamujący wpływ na inne układy neurotransmisyjne. Mechanizm ten polega na wywoływaniu przez GABA tzw. hamowania postsynaptycznego, które związane jest z otwarciem kanałów jonowych dla anionów Cl^- w błonie postsynaptycznej dokomórkowym wnikaniami tych jonów, przez co potencjał błony komórkowej staje się bardziej elektroujemny (hiperpolaryzacja komórki), a sama komórka niewrażliwa na bodźce (8, 14, 19) (ryc. 1). Około 1/3 wszystkich synaps mózgowia — to synapsy GABA-ergiczne, które pełnią hamujące funkcje w OUN. Istnieją dwa typy receptorów; receptory $GABA_A$ oraz receptory $GABA_B$. Różnica między tymi dwoma receptorami polega na ich powinowactwie zarówno do agonistów, jak i do antagonistów GABA (2, 6, 9, 14, 19, 21).

Receptor $GABA_A$ jest połączony wewnątrzblonowym kanałem łączącym i tworzy integralną część tego kanału, który selektywnie przepuszcza aniony, głównie chlorowe (2, 14, 21). Aktywacja receptora $GABA_A$ polega na formowaniu odwracalnego kompleksu receptor-GABA i wynikających z tego zmianach przestrzennej konformacji receptora oraz otwarciu kanału dla jonów Cl^- , który jest zamknięty przy braku GABA. Prowadzi to do wejścia jonów Cl^- przez błonę postsynaptyczną do komórki (2, 14, 19, 21), ponieważ przy otwartym kanale jony Cl^- na skutek ich wysokiego stężenia w płynie otaczającym komórkę i synapsę przemieszczają się przez ten kanał dokomórkowo, gdyż ich stężenie wewnątrzkomórkowe jest małe. Zarówno intensywność, jak i kierunek przepływu, czyli prądu dokomórkowego jonów Cl^- jest determinowany różnicą ich stężenia po obydwu stronach błony komórkowej neuronu oraz aktualnym potencjałem błony. Wejście ujemnych jonów Cl^- do neuronów powoduje stan hiperpolaryzacji, czyli zwiększenie ujemnego potencjału błonowego neuronu i hamujący efekt GABA na aktywność neuronalną. GABA jest zatem mediatorem hamującym, wywołującym w postsynaptycznych neuronach hiperpolaryzację błony komórkowej i postsynaptyczny potencjał hamujący (5, 14, 24).

Drugi typ receptora — $GABA_B$ nie jest związany z kanałem chlorowym, ale raczej z kanałem potasowym, a także może dawać dodatkowy efekt translokacji Ca^{+2} . Receptor $GABA_B$ nie wiąże się z typowymi antagonistami GABA, natomiast może wiązać się z agonistami GABA (9, 14, 19). Receptor $GABA_B$ znajduje się presynaptycznie w niektórych typach neuronów noradrenergicznych i cholinergicznych na obwodzie, a także prawdopodobnie w obrębie OUN. Receptory te związane są z hamowaniem uwalniania substancji neuroprzekaznikowych (14, 21). Znaczenie receptora $GABA_B$ jest stosunkowo mało poznane ze względu na brak specyficznych dla niego antagonistów (7).

U bezkręgowców receptory GABA odpowiadają receptorem $GABA_A$ u kręgowców, nie stwierdzono natomiast obecności receptora $GABA_B$ (15).

W ostatnich latach wprowadzono na rynek specyfiki cparte o zasadę działania kwasu GABA. Jedną z grup tych specyfików są awermektyny, wyizolowane z produktów fermentacji *Streptomyces avermitilis*. Związki z tej grupy wykazują silne działanie przeciw pasożytnicze (13, 33). Chemiczną modyfikacją awermektyny jest iwermektyna, która znalazła szczególne zastosowanie w zwalczaniu zarówno pasożytów wewnętrznych (nicienie), jak i zewnętrznych (stawonogi). Wysoką skuteczność osiągnął również inny

specyfik — abamektyna, który jest obecnie najbardziej efektywnym środkiem pestycydobójczym (13). Podobne zastosowanie w praktyce weterynaryjnej znalazł lek przeciw pasożytniczy o nazwie ivo mec, który skutecznie działa na świerzbowce, wszy, kleszcze, gzy, larwy much, wszoły oraz nicienie (33). Miejscem działania ww. związków są zakończenia włókien GABA-ergicznych pasożyta, w których neurotransmiterem jest kwas γ -aminomasłowy (GABA). Wpływają one na uwalnianie GABA z zakończeń nerwowych oraz wzmacniają jego wiązanie z receptorami błon postsynaptycznych, co w konsekwencji doprowadza do blokowania przewodzenia impulsów między interneuronami i neuronami ruchowymi pobudzającymi we włóknach pnia brzuszego pasożyta. Skutkiem tego działania jest paraliż pasożyta (13, 33).

Oprócz OUN istnieją obszerne doniesienia na temat lokalizacji GABA w innych tkankach i narządach (26, 27). Obecnością neuronów GABA-ergicznych cechuje się układ pokarmowy, a dokładniej splot nerwowy mięśniówki jelitowej. Neurony te są wyposażone w mechanizm wysokiego powinowactwa do wychwytu GABA (24, 30). Oprócz GABA splot nerwowy mięśniówki jelitowej zawiera dekarboksylazę kwasu glutaminowego (GAD), a także ma zdolność syntezy i akumulowania GABA z kwasu glutaminowego (7, 17, 25). Spośród badanych narządów stwierdzono, że największą koncentrację GABA zawiera nerka, nieco mniejsze wartości zaobserwowano w wątrobie, płucach oraz przeponie (31). Okazuje się, że w korze nerki ssaków, GABA zostaje włączony w drogę metabolicznej degradacji glutamianu (23).

Badania nad lokalizacją i zawartością GABA przeprowadzono również w nasieniowodzie, gruczole krokowym oraz w jądrze (25), jajniku i jajowodzie (7, 20). Najwyższe stężenie tego związku stwierdzono w nasieniowodzie, a najniższe w jądrze, natomiast w jajowodzie jest go około 8 razy więcej niż w jajniku. W jądrze obserwuje się większą aktywność GAD. Podobnie jak w OUN receptory GABA stwierdzono w splocie nerwowym mięśniówki jelit (2, 7, 25). Obecność receptorów w splocie nerwowym mięśniówki jelit jest potwierdzeniem, że GABA pełni tu funkcję neurotransmitera (7).

Zaobserwowano ponadto udział układu GABA-ergicznego w kontroli ciśnienia krwi. Jest to tematem wielu doniesień, jednak potencjalna rola receptorów GABA wpływających na funkcje sercowo-naczyniowe na poziomie rdzenia kręgowego nie jest jeszcze dokładnie poznana. Niektórzy autorzy w swoich pracach przedstawili wpływ agonistów i antagonistów GABA podawanych na odsłonięty rdzeń kręgowy, części piersiowej oraz wpływ, jaki te związki wywierają na funkcjonalny stan systemu sercowo-naczyniowego (11). Okazuje się, że agonisci wywołują spadek ciśnienia tętniczego oraz zwolnienie pracy serca, natomiast podanie antagonistów powoduje wzrost ciśnienia oraz powrót pracy serca do poziomu kontrolnego. W przypadku dożylnego podania zarówno agonistów, jak i antagonistów nie obserwowano wpływu na aktywność sercowo-naczyniową, co sugeruje, że miejsca wychwytu tych związków zlokalizowane są w samym rdzeniu kręgowym (11, 16). Możliwe jest, że wpływ GABA-ergiczny na czynności współczulne może być wywierany lokalnie, być może drogą modulujących neuronów lub interneuronów rdzenia kręgowego (11, 16).

Tak więc pomimo licznych doświadczeń nad działaniem i rolą GABA w organizmie wciąż pozostaje wiele

nie wyjaśnionych zagadnień, wymagających dalszych badań nad tym jednym z najważniejszych hamujących neurotransmiterów układu nerwowego.

Piśmiennictwo

1. Alberts R. W., Brady R. O.: *J. Biol. Chem.* 234, 926, 1959.
2. Andrews P. R., Johnston G. A. R.: *Biochem. Pharmacol.* 28, 2697, 1979.
3. Bayoumi R. A., Smith W. R. D.: *J. Neurochem.* 19, 1883, 1972.
4. Curtis D. R., Johnston G. A. R.: *Aminoacid transmitters. Handbook of neurochemistry.* Wyd. Lajtha A. Plenum Press, New York 1970.
5. Curtis D. R., Felix D., Lenten H. M.: *Br. J. Pharmacol.* 40, 381, 1970.
6. Chang L. R., Bernard E. A.: *J. Neurochem.* 39, 1507, 1982.
7. Chembini E., North R. A.: *Br. J. Pharmacol.* 82, 200, 1984.
8. Dfrup A., Johnsen H., Lansen A. M.: *Brain Res.* 219, 195, 1981.
9. Dutar P., Nicol R. A.: *Nature* 332, 156, 1988.
10. Davies J., Johnston G. A. R.: *J. Neurochem.* 22, 931, 1974.
11. Gordon J. F.: *Brain Res.* 328, 165, 1985.
12. Graham L. T., Shank J. R. R. P., Werman J., Aprison M. H.: *J. Neurochem.* 14, 285, 1967.
13. Gundlach J. L., Sadzikowski A., Tomczuk K.: *Medycyna Wet.* 47, 254, 1991.
14. Haefely W. E.: *Chimie* 41, 389, 1987.
15. Holden-Dye L., Krogsaard-Larsen P., Nielsen L., Walker R. J.: *Br. J. Pharmacol.* 98, 341, 1989.
16. Koicki J., Kojima N.: *Acta Histochem. Cytochem.* 18, 4, 1985.
17. Jessen K. R., Marion R. M., Dennison E., Burnstoch G.: *Nature.* 281, 71, 1979.
18. Johnson G. A. R., Davies L. P.: *J. Neurochem.* 22, 101, 1974.
19. Kania B. F.: *Medycyna Wet.* 43, 539, 1989.
20. Kelly J. S., Dick F., Schon F.: *Brain Res.* 85, 255, 1975.
21. Kostowski W.: *Pol. Tyg. lek.* 38, 26, 1983.
22. Macaione S.: *J. Neurochem.* 19, 1397, 1972.
23. Massey S. C., Ned M. J.: *J. Neurochem.* 32, 1327, 1979.
24. Mindin M. C. W., Iverse L. L.: *J. Neurochem.* 23, 533, 1974.
25. Ong J., Kerr D. B.: *J. Pharmacol.* 103, 327, 1984.
26. Palocis J. M., Warnsley J. K., Kuhar M. J.: *Brain Res.* 222, 285, 1981.
27. Rewerski W., Janicki P. K.: *Pol. Tyg. lek.* 37, 1141, 1982.
28. Roberts E. R., Frankel S.: *J. Biol. Chem.* 18, 753, 1950.
29. Sims K. L., Weltsen H. A., Bloom E. F.: *Science* 175, 1479, 1972.
30. Sellström A., Hanberg A.: *J. Neurochem.* 24, 847, 1975.
31. Sellström A., Sjöberg L. B., Hamberge A.: *J. Neurochem.* 25, 293, 1975.
32. Zachmona M., Tocci P., Nykon W. L.: *J. Biol. Chem.* 241, 1355, 1936.
33. Ziomko I., Cencek T., Kuczyńska E.: *Medycyna Wet.* 43, 181, 1990.

Adres autora: mgr Agata Wawrzyniak-Gacek, ul. Dubois 14, 29-061 Lublin

Z HISTORII WETERYNARII

WIKTOR SKRZYPEK

Od kminku starożytnych Egipcjan do Aloespasmosanu (Biowet). Szkic historyczny o racjonalnej i magicznej fitoterapii weterynaryjnej

Zakład Higieny Weterynaryjnej, ul. Wrocławska 170, 45-536 Opole

Pomimo bogatej tradycji ziołolecznictwa, stosowanie ludowych roślin leczniczych w medycynie naukowej trwa zaledwie około 70 lat. Głównym tego powodem — stwierdza Rybianka (22) — jest nieznanostwo krajowej flory i zlekceważenie z poważnym, naukowym podejściem do fitoterapii. Z tego też powodu, ziołolecznictwo początków XX wieku niewiele różniło się od poziomu wiedzy zielarzy — Wergilego, Marcina z Urzędowa, Syreńskiego. Wtedy pozostawało ono nadal w rękach samorodnych terapeutów. Z drugiej zaś strony szybki rozwój chemii organicznej i farmaceutycznej, wypierał stopniowo rośliny lecznicze. Bardziej cenne okazało się bowiem określone już działanie terapeutyczne leków syntetycznych od zmieniających się wartości roślin, zależnych od czasu zbiorów, sposobu suszenia i przechowywania. Dopiero Leclerc, Perrot, Parturrier, Kroeber, Muszyński i in. — skierowali fitoterapię na właściwe tory. Oto bowiem w 1925 r. na międzynarodowej konferencji w Brukseli ustalono kryteria, określające wartości roślinnych surowców leczniczych na podstawie zawartości w nich składników fizjologicznie czynnych. Odtąd ze zmundnych opisów botanicznych należało przejść do fitochemii i farmakologii (22).

Lekoznawstwo i lecznictwo są zjawiskami nieodłącznie związanymi z człowiekiem od początków rozwoju cywilizacji i kultury. U podstawy zaś tych działań leżała w najszerszym znaczeniu pojęcia empiria. Gdy powstały i utrwaliły się większe skupiska ludzkie, nastąpił podział pracy, uprawiano rośliny, hodowano zwierzęta (21). Głód i ból zmuszały zaś pierwotnych ludzi do poszukiwania pomocy m.in. wśród roślin. Dlatego zdaniem Rostafińskiego, fitoterapia jest dawną i złożoną tradycją kulturową, tkwiącą w swej genezie w empirycznych doświadczeniach (30).

Rozwój lecznictwa ludzi i zwierząt miał podobny przebieg. Według Perenca pierwotnie dostrzegano, że przypadłości zdrowotne zwierząt są pochodzenia zewnętrznego, dlatego próbowano je leczyć za pomocą najprostszyc zabiegów naturalnych. W przypadku niewidocznej przyczyny powstania choroby, np. pomoru, doszukiwano się oddziaływania sił nadprzyrodzonych czyli magii (17).

Magia była też tajemnicą kapłanów chaldejskich, babilońskich i perskich. Zasadała się ona na tym, że cały świat miał być objęty siłami, które za pomocą sympatii wprowadzają w ścisłą wzajemną zależność wszelkie twory przyrody, tj. ludzi, zwierzęta, rośliny, minerały. Poglądy te w ciągu

wieków przenikały do medycyny ludowej i były stosowane w jej ramach jako leki sympatyczne. Tą drogą rozwinęła się też astrologia. Zdaniem Keplera bowiem w ziemi miały się odbywać takie same procesy, jak w ciele zwierzęcym, a ponadto istniało też pokrewieństwo pomiędzy roślinami i gwiazdami. Paracelsus z kolei, jako jeden z pierwszych twierdził, że astrologia jest kluczem skutecznych kuracji roślinnych, odradzając jednak wprowadzania do lecznictwa roślin hodowanych jako niewolniczo skrzepowanych i pozornie zdrowych.

Dawni filozofowie rozróżniali magię naturalną i ponadnaturalną, gdzie główną rolę odgrywały zle i dobre duchy oraz różne demony. I tak, np.: ars maligna magica, którą Szekspir uwiecznił w Makbecie, była umiejętnością szkolenia wszystkim. Przeciwnieństwem czarnej magii była magia biała, która pomogła ludziom i zwierzętom. Wiedza ta, utrzymywana zrazu przez kapłanów w tajemnicy, z czasem przedostała się do prostego ludu i przetrwała w jego medycynie do dziś (32). Istnieją jednak trudności w znalezieniu obiektywnych kryteriów, odróżniających myślenie magiczne od racjonalnego. W konglomeracie różnych poglądów to, co dla jednego jest przesądem, dla innych może być normalnym sposobem reagowania na otoczenie. Krzyżanowski natomiast zaliczył magię medycyny ludowej do wierzeń demonologicznych (25). Kołodziejczyk zaś traktuje tę sprawę szerzej i uważa, że ziołolecznictwo, magia i czary składają się z nawarstwień, w których obok twórczości ludzi, można wykazać wpływy kultury, religii i nauki (12).

Starożytni Egipcjanie znali i stosowali w fitoterapii co najmniej jedną trzecią wszystkich ziół ujętych dzisiaj w lekopisach, jak np.: jałowiec, kolokwentę, jabłko granatu, siemię lniane, koper, kardamon, kminek, senes, a także mak jako surowiec, wykorzystywany do różnych preparatów leczniczych. Jednak przy ustalaniu stopnia toksyczności niektórych roślin, wielu egipskich niewolników, przymuszanych do dokonywania prób, miało utracić życie.

Asyryjscy kapłani-zaklinacze stosowali wiele leków ziołowych przy różnych formach zaklęć. Z przesłanek wszak racjonalnych wprowadzili oni do lecznictwa wilczą jagodę (*Atropa belladonna*), która później pod różnymi nazwami zdobyła szeroki świat. Również Sumerowie w trzecim tysiącleciu p.n.e. hołdowali stosowaniu niektórych leków z racjonalnego punktu widzenia. Przeciwnie w Indiach czasów