

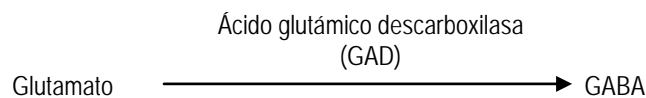
Generalidades

- ⇒ La mayor parte de NT en el SNC son aminoácidos. La GABA y la glicina no son una excepción a esta regla.
- ⇒ El GABA (ácido-γ-aminobutírico) es el NT inhibitorio principal del cerebro. Se trata de un aminoácido no proteico y no esencial. En la corteza cerebral, el 20% de neuronas utilizan GABA como NT. Estas neuronas, denominadas "GABAérgicas" componen circuitos locales inhibitorios muy importantes en el funcionamiento del cerebro.
- ⇒ Cuando se administran drogas que bloquean los receptores de GABA se producen convulsiones epilépticas.
- ⇒ La Glicina es un aminoácido neutro que interviene tanto en la formación de proteínas como en la transmisión del impulso nervioso como NT. Actúa como inhibidor, sobre todo en el tronco encefálico y la médula espinal. Más del 50% de las sinapsis inhibitorias en la médula usan la glicina como NT. En la médula, la Gly (glicina) está liberada por interneuronas que inhiben al músculo antagonista.
- ⇒ Tanto el GABA como la Gly van a inhibir la capacidad de las neuronas para generar potenciales de acción.

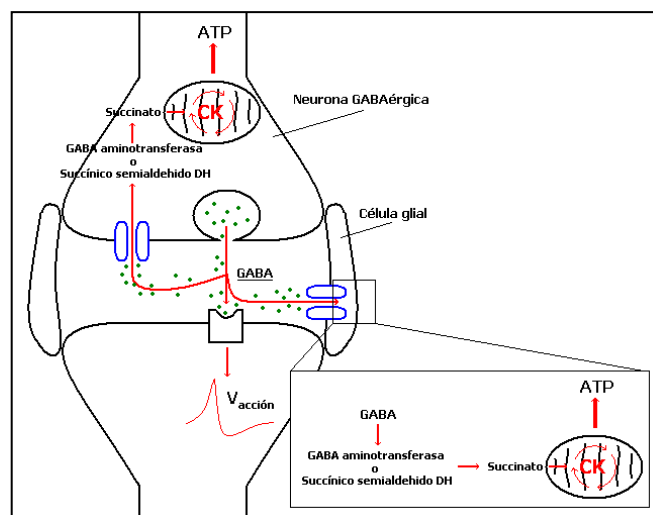
Síntesis y eliminación

⇒ GABA

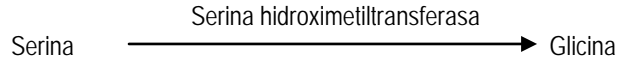
- ⇒ Se sintetiza a partir del Glutamato (Glu) por una enzima denominada ácido glutámico descarboxilasa (GAD) con el concurso del fosfato de piridoxal como cofactor enzimático. Esta enzima se encuentra sólo en neuronas GABAérgicas:



- ⇒ El fosfato de piridoxal es un derivado de la vitamina B₆ (piridoxina) Este hecho se descubrió tras la muerte de neonatos provocada por el consumo exclusivo de una fórmula para lactantes que carecía de esta vitamina. En ellos se produjo un descenso de la concentración de GABA, por lo que sufrieron convulsiones, que condujeron a algunos de ellos a la muerte.
- ⇒ La eliminación de GABA se produce por transportadores de alta afinidad que internalizan de nuevo el NT. Se encuentran tanto en las neuronas como en células gliales. Una vez dentro, la mayor parte del GABA se convierte en Succinato, que se introduce en el ciclo de Krebs para dar lugar a ATP. El paso de GABA a Succinato está mediado por 2 enzimas: la GABA aminotransferasa y la Succínico semialdehído DH. Si inhibimos cualquiera de estas 2 enzimas, se eleva el número de sinapsis inhibitorias por el aumento en la concentración de GABA en la hendidura sináptica, por lo que, mediante este mecanismo se puede reducir las convulsiones si las hubiera.
- ⇒ Las crisis epilépticas pueden surgir a raíz de una disminución de las sinapsis inhibitorias. Uno de los tratamientos de esta enfermedad se basa en la administración de un inhibidor del GABA aminotransferasa como el Dipropilacetato de sodio. Al inhibir la enzima de degradación, el GABA se acumula en la hendidura sináptica y aumenta la inhibición.
- ⇒ Por otro lado, los fármacos agonistas de GABA se usan como sedantes y anestésicos, como por ejemplo los barbitúricos.



⇒ Glicina



- ⇒ La glicina se sintetiza a partir del aminoácido serina por medio de la acción de la enzima Serina hidroximetiltransferasa. El mecanismo de liberación de GABA es similar al del glutamato.
- ⇒ La glicina se elimina de la hendidura sináptica por internalización gracias a transportadores específicos.
- ⇒ Existe una enfermedad genética en la que existen deficiencias en este transportador, lo que da lugar a una hiperglicinemia (aumenta la cantidad de la glicina presente en sangre) Es una enfermedad neonatal, por lo que se manifiesta muy pronto. Cursa con somnolencia, convulsiones y retraso mental.

Receptores

⇒ RECEPTORES DE GABA

- ⇒ Inhiben la generación de potenciales de acción por completo (no es una atenuación o un aumento, los elimina del todo) Hay 3 tipos de receptores de GABA: GABA_A, GABA_B y GABA_C. Se trata de receptores que se incluyen en la misma familia que los receptores de ATP y glutamato. Están formados por varias subunidades. En concreto, GABA_A está compuesto por 2 subunidades α , 2 β y 2 γ . Se sabe que no se distribuyen por igual en todo el cerebro, lo que impone una cierta diversidad. No se sabe mucho más al respecto.

RECEPTOR / MECANISMO DE ACCIÓN	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN / IMPORTANCIA
GABA _A : son ionotropos y median el aumento de la conductancia al ion Cl ⁻ , por lo que alejan el V _{umbral} de la neurona.	Se encuentran en el hipocampo, corteza cerebral, sistema límbico y cerebelo	En el hipotálamo son muy importantes en el control del sueño. Existen fármacos agonistas de estos receptores que ayudan a conciliar el sueño, pero no garantizan la calidad del mismo.
GABA _B : metabotropos acoplados a proteínas G. Actúan produciendo una serie de 2os mensajeros, por medio de los cuales afectan a canales de K ⁺ .		Son importantes como autorreceptores.
GABA _C : son de tipo ionotropo. Al igual que los receptores GABA _A median el aumento de conductancia al ion Cl ⁻ .	Se encuentran sobre todo en la retina.	

- ⇒ Los receptores de glicina son ionotrópicos. Funcionan del mismo modo que GABA_A y GABA_C. Aumentan la concentración de Cl⁻, por lo que inhiben la producción de potenciales de acción. Los potenciales que provocan este hecho se denominan IPSP (potenciales postsinápticos inhibitorios) Se encargan de alejar el umbral de disparo.
 - ⇒ Los receptores GABA_C poseen una subunidad adicional, la subunidad ρ (rho), que se expresa sobre todo en la retina. Por sí misma constituye un canal de Cl⁻, pero no será sensible a fármacos.
- ⇒ RECEPTORES DE GLICINA
- ⇒ Los de glicina tienen 3 subunidades α , 2 β y 2 γ . Se sabe que necesitan 2 GABA y 3 Gly para activarse (puesto que tiene 3 subunidades α , y como veremos a continuación la Gly se une a estas subunidades, requiere 3 Gly para activarse)
 - ⇒ Existen ciertas mutaciones hereditarias que afectan a estos receptores. Dan lugar a una enfermedad denominada hiperaplexia o "enfermedad del sobresalto". Los sujetos que la padecen tienen el tono muscular anormalmente elevado y responden exageradamente a los ruidos. Todo ello se produce por la falta de inhibición que provoca la imposibilidad de unión de la Gly a los receptores mutados.

Farmacología

⇒ AGONISTAS

- ⇒ Se sabe que los receptores GABA pueden ser afectados por 3 tipos de agonistas: benzodiazepinas, barbitúricos y alcohol. Todas son drogas de abuso (en términos sociales) La presencia de cualquiera de estas 4 sustancias que afectan a los receptores de GABA (incluyendo GABA) tiene influencia sobre el efecto que producen las demás: si ya hay una unida al receptor, el efecto de la que se una posteriormente estará aumentado.

⇒ Benzodiazepinas: calman la ansiedad y relajan la musculatura. Las principales son:

Compuesto	Nombre comercial
Diazepam	Valium
Clonazepam	Klonopil
Lorazepam	Activán

⇒ Barbitúricos: se trata de compuestos hipnóticos. En clínica se usan como antiepilépticos y ansiolíticos. Los más importantes son:

⇒ Fenobarbital

⇒ Secobarbital

⇒ El efecto de todos ellos consiste en mantener el canal de Cl⁻ abierto, por lo que actúan como inhibidores del GABA (hiperpolarizan)

⇒ Se sabe que el GABA, los barbitúricos y el alcohol son reconocidos por las subunidades α y β , y las benzodiazepinas por las γ . Por este motivo, un exceso de alcohol produce los efectos del GABA (depresión, relajación del tono muscular...), ya que afecta a las mismas subunidades del receptor.

⇒ ANTAGONISTAS

⇒ Bicuculina: se trata de un inhibidor competitivo del GABA_A. No inhibe al GABA_B ni al GABA_C.

⇒ Picrotoxina: compuesto que bloquea el canal de Cl⁻. Es no competitivo.

Drogas de abuso

⇒ Las drogas de abuso implican a neuronas GABAérgicas y dopaminérgicas. Provocan un aumento de la presencia de dopamina en la hendidura sináptica (por aumento de la síntesis o disminución del transporte) y una reducción de la cantidad de GABA, lo que anula la acción contraria a la dopamina que éste ejerce.

⇒ Se ha observado que las neuronas dopaminérgicas son importantes en fenómenos de recompensa, por lo que al tomar esas drogas, se produce una sensación de satisfacción provocada por la actividad de estos centros nerviosos. No obstante, no todas las drogas cumplen esta norma.

⇒ Por otra parte deben cumplir otras 2 características:

⇒ Tolerancia: adaptación progresiva a la dosis que produce euforia. Por ejemplo, se ha visto que la heroína estimula la síntesis de proteínas. Al aumentar el número de receptores, cada vez es mayor la cantidad de sustancia necesaria para activarlos a todos.

⇒ Dependencia: consecuencias viscerales de la abstinencia (cuando se abandona el consumo, aparecen problemas)

⇒ El sistema límbico es un área del cerebro implicada en las emociones. Posee gran cantidad de neuronas GABAérgicas por lo que estas drogas, al actuar sobre ellas, producen efectos psicóticos.