

Derleme Makaleler

Pharmacia-JIPA

26: 57(3), 143-147, 1986

PERİFERİK GABAERJİK MEKANİZMALAR

Nuray YILDIZOĞLU(*)

Yusuf ÖZTÜRK(**)

V.Melih ALTAN(*)

ÖZET:

Periferik dokularda GABA'nın varlığının gösterilmesinden sonra buradaki GABAerjik mekanizmalara ilişkin araştırmalar günümüzde büyük bir ivme kazanmıştır. Periferde nörotransmitter adayı olarak görülmesine karşın henüz bu konuda kesin bir sonuca varılamamıştır. Bu derlemede periferik GABAerjik sistemlere ilişkin genel bilgiler derlenmiş ve özellikle GABA'nın dağılımı, düz kash yapılarıdaki farmakolojik etkileri ve işlevsel rolü üzerindeki son bulgular üzerinde durulmuştur.

PERIFERIC GABAERGIC MECHANISMS

SUMMARY:

Up to now, increasing evidence has shown that GABA is present in certain peripheral tissues of mammals and might play a neurotransmitter role has not yet been provided. In the present review the current knowledge of GABAergic systems in peripheral tissues is summarized and especially its location, pharmacological effects on certain smooth muscles and functional importance is emphasized.

GİRİŞ:

GABA (Gama-aminobütirik asid) SSS'nin inhibitör nörotransmitterlerinden biridir(1). Öte yandan çok sayıda periferik dokuda da varlığı saptanmıştır. Yine, sözü edilen dokularda özgün GABAerjik yanıtlar da gösterilmiş ancak, GABA'nın periferdeki nörotransmitter rolü henüz kesinlik kazanmamıştır.

Dağılım ve Lokasyonu:

Günümüze dek memelilerde yaklaşık 30 farklı periferik yapıda GABA'nın varlığı gösterilmiş ve bu yapıların çoğundaki düzeyin beyin düzeylerine göre çok daha düşük olduğu saptanmıştır (yaklaşık % 1'i kadar). Ancak, sıçanlarda yapılan düzey taramalarında ovidukt, pankreas beta adacıkları, overler ve barsak myenterik plek-

(*) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Tandoğan-ANKARA

(**) Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Tepebaşı-ESKİŞEHİR

sus nöronlarındaki düzeyler beyinden daha yüksek bulunmuştur. Şaşırtıcı olarak da, sıçan ovidukt beyinden iki kat daha yüksek konsantrasyonlarda GABA içermektedir(2). Ancak periferik GABA düzeyleri türler arası büyük değişkenlik göstermektedir.

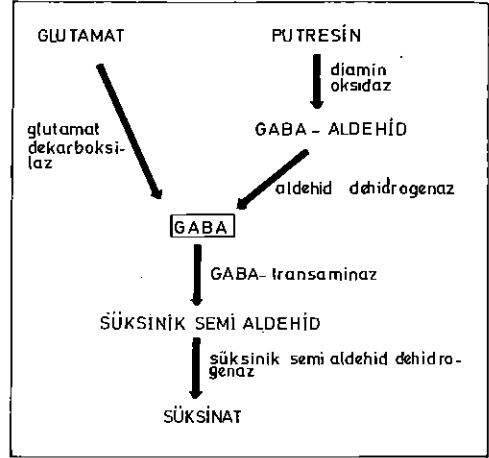
GABA'nın periferik dokulardaki hücrel lokasyonuna ilişkin veriler şimdilik oldukça azdır. Ancak, myenterik pleksus (nöronlar) (3,4), pankreas (beta hücreleri) (5), adrenaller (kromafin hücreler) belirlenenler arasındadır.

Biyosentez ve Metabolizma:

Yaklaşık 20 farklı dokuda GAD (L-glutamat dekarboksilaz) aktivitesi saptanmıştır. Ancak, böbrek, kalp, pankreas adacakları, myenterik pleksus ve ovidukt gibi az sayıda dokuda bu enzim önemli sayılabilecek düzeyde etkinlik göstermektedir(6). İmmünolojik ve biyokimyasal yöntemlerle böbrek, kalp gibi non-nöral periferik dokular ile nöronal dokularda en az iki farklı GAD tipi belirlenmiştir(7). Enzimin ovidukt ve beyindeki özelliklerinin benzer olması, nöral tipinin periferde bulunduğunu göstermektedir(8). Ayrıca periferik GABA biyosentezinde ikinci bir yolak daha gösterilmiştir. Barsak, karaciğer, böbrek, dalak, kalp, overler, uterus ve tiroid gibi bir dizi periferik organda GABA önemli ölçüde putresin'den sentezlenmektedir(6). Bu biyosentez yolağının ilk basamağında putresin (1,4-diaminobütan), diamin oksidaz ile GABA-aldehid (4-aminobütirik aldehid)'e, bu da aldehid dehidrojenaz ile GABA'ya dönüşmektedir. Seçimli biyosentez yolları ve esas katabolik yolak Şekil 1'de görülmektedir(6).

Son zamanlarda, sıçan oviduktunda putresin ve glutamat'dan hemen hemen aynı miktarlarda GABA sentezlendiği bildirilmiştir (putresin yolağının varlığı beyinde de gösterilmiştir)(6).

Periferde GABA'nın seçimli katabolik yolları henüz ayrıntılı olarak çalışılmamıştır.



Şekil 1. GABA'nın periferdeki seçimli ve ana katabolik yolları.

Uptake ve Salınım:

Tiroid, over, ovidukt, barsak, idrar kesesi, adrenaller ve karaciğerde aktif GABA uptake mekanizmalarının bulunduğu gösterilmiştir. 1985 yılında, Hambley ve ark. trombositlerde de benzer sonuçlar elde etmişlerdir(9).

Myenterik pleksus ve adrenallerde GABA salınım süreçlerinin Ca^{+2} 'a bağımlı nöral salınım süreçlerine benzerlik gösterdiği saptanmıştır(6).

Reseptörler:

Memeli periferik dokularında farmakolojik ve işlevsel yönüyle iki farklı tipte GABA reseptörü belirlenmiştir:

1. Antagonist bikukulin'e duyarlı $GABA_A$ reseptörleri (klasik GABA reseptörleri),

2. Baklofen ile seçimli olarak uyarılabilen ancak bikukulin'e duyarlı olmayan $GABA_B$ reseptörleri.

Her iki tip reseptörün varlığı ve dağılımları radyoligand bağlama yöntemleriyle bazı yapılarda belirlenmiştir(10,11,12). Bu yöntemler ile over, ovidukt, uterus, adrenaller bazı kan damarları ve trombositlerde özgün $GABA_A$ bağlayan yapıların varlığı gösterilmesine karşın,

baklofen'le yapılan çalışmalar çok yeni geliştirildiğinden GABA_B reseptörlerinin tanımlanmasında henüz bu yöntem kullanılmamıştır.

GABA reseptörleri ile oluşan yanıtlar, fizyolojik yaklaşımlar ile düz kaslı yapılarda ve endokrin dokularda gösterilmiştir. Elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalar reseptörlerin otonomik ganglionların (sempatik ve parasempatik) nöral elementlerinde yerleştiğini göstermektedir. Reseptörler nöral hücrenin gövde, akson ve dendritlerinde bulunmaktadır (13,14). Oviduktta ise GABA_B reseptörleri büyük bir olasılıkla düz kas hücrelerinde bulunmaktadır(14).

Periferde GABAerjik sistem elementlerinin varlığı, GABA'nın memeli dokularında bulunuş nedeni/nedenleri açısından, ortaya nörotransmitter varsayımının atılmasına neden olmuştur. Ancak bu rolüne ilişkin inandırıcı kanıt yalnızca barsak myenterik pleksusları için gösterilmiştir(3). Bu sonucun tek olması şaşırtıcı gibi görünmesine karşın, barsak-dışı öteki yapılarda nöral lokasyonunun belirlenmesi sistemik çalışmaları gerektirmektedir. Ayrıca, GABA'nın bir nörotransmitter olup olmadığının anlaşılması için belli nörotransmitter ölçütlerinin araştırılması zorunludur.

Çeşitli periferik dokularda GABAerjik sistem elementlerine ilişkin henüz tamamlanmamış bilgiler Tablo 1'de görülmektedir(6).

Bazı Düz Kaslı Yapılarda İn Vitro Farmakolojik Yanıtlar:

Barsak: Memelilerde barsağın çeşitli bölgelerinin kasılması ve gevşemesi yerel GABA reseptörleri ile modüle edilmektedir. GABA, myenterik pleksustaki GABA_A reseptörleri ile kasılmaya, GABA_B reseptörleri ile ise gevşemeye neden olmaktadır(16,17,18,19,20,21).

Ovidukt ve uterus: Tavşanda, büyük olasılıkla düz kas hücrelerinde bulunan GABA_B reseptörleri ile oviduktun spontan kasılmasını uyarmaktadır(15). Benzer yanıtlar uterus şeritlerinde de alınmıştır(6).

İdrar kesesi: Kobayda motilite GABA ile inhibe edilmektedir(22). Bikukulin'e duyarlı bu etki esas olarak kolinerjik nöronlardaki GABA_A reseptörleri ile gerçekleşmektedir.

Safra Kesesi: Bu organdan hazırlanan şeritlerde asetilkolin salınımına neden olmaktadır. Bu etkinin postgangliyonik kolinerjik nöronlardaki GABA_A reseptörleri ile oluştuğu sanılmaktadır(6).

Tablo 1. Çeşitli periferik dokularda GABAerjik parametreler.

Dokular	GABA	GAD	GABA trans aminaz	uptake	salınım	reseptörler	İşlevsel Yanıt
Adrenaller	+	+	+	+	+	+	+
Anacoccygeus kası						+	+
Kan damarları	+	+	+			+	+
Barsak	+	+	+	+	+	+	+
Böbrek	+	+	+				
Overler	+	+	+	+		+	+
Oviduct	+	+	+	+	+	+	+
Pankreas adacıkları	+	+				+	+
Mide						+	+
İdrar kesesi	+	+		+	+	+	+
Vas deferens	+	+				+	+

Vas deferens: Elektrik stimulasyonu yanıtı (twitch)'ni ve noradrenalin salınımını inhibe etmektedir(12,23). Bu etkinin adrenerjik sinir sonlarındaki GABA_B reseptörleri ile gerçekleştiği düşünülmektedir.

Anococcygeus kası: Sıçanda elektriksel stimulasyon yanıtını inhibe etmektedir. Etkinin eksitator adrenerjik nöronlardaki GABA_B reseptörleri ile oluştuğu sanılmaktadır(24).

GABA'nın, enterik motilite regülasyonu, ovum transportu ve fertilitesi, ürinasyon ve doku kan akımı gibi önemli yaşamsal işlevlerin yerel modülasyonunda görev aldığı öne sürülmektedir(25). Öte yandan kardiyovasküler ve respiratuvar refleks yolaklarının çeşitli yerlerinde bulunan iki tip reseptörü ile sempatik vazomotor ve respiratuvar etkinlikleri deprese ya da fasilite ettiği bildirilmiştir(6).

SONUÇ:

Bir çok dokuda GABA ve ilgili enzimlerin varlığı, otonomik inervasyona sahip bir çok organda özgün GABAerjik yanıtınların gözlenmesi gibi bulgular, GABA'nın periferde de nörotransmitter olabileceğini düşündürmektedir. Henüz elimizde GABAerjik inervasyona ilişkin kesin morfolojik kanıtlar bulunmamaktadır.

Lokasyon ve işlevi ne olursa olsun, periferik GABAerjik mekanizmalar herhalde önemli yaşamsal süreçlerin düzenlenmesi ile ilgilidir. Örneğin, karaciğerdeki aktif GABA transport süreci belki de serum GABA düzeylerinin regülasyonu ile ilgilidir, belki de karaciğer yetersizliğinde serum GABA düzeylerinin yükselmesi, GABA'nın hepatositlerde yeterli ölçüde depolanamaması ile ilişkilidir. Pankreatik beta hücreleri ve adrenal kromafin hücrelerindeki varlığı, bu dokularda hüromoral faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, GABA'ya özgün fizyolojik yanıtı olan dokularda, GABAerjik sistemler ilaç etkisi için olası hedefler olarak düşünülebilir. Gelecekteki çabalar, periferik düzeyde, kan-beyin engelini aşma-

yan geniş tedavi etkinliğine sahip GABAerjik ilaçların geliştirilmesi yönünde olacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Krnjevic, K., "Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates", *Physiol. Rev.*, 54, 418-540, 1974.
2. Erdö, S.L., Rosdy, B., Szporny, L., "Higher GABA concentration in fallopian tube than in brain of the rat", *J. Neurochem.*, 38, 1174-1176, 1982
3. Jessen, K.R., Mirsky, R., Dennison, M.E., Burnstock, G., "GABA may be a neurotransmitter in vertebrate peripheral nerves", *Nature*, 281, 71-74, 1979.
4. Krantis, A., Kerr, D.I.B., "Autoradiographic localization of [3H] gamma-aminobutyric acid in the myenteric plexus of the guinea-pig small intestine", *Neurosci. Lett.*, 23, 263-268, 1981.
5. Gerber, J.C., Hare, T.A., "Gamma-aminobutyric acid in peripheral tissue, with emphasis on the endocrine pancreas: presence in two species and reduction by streptozotocin", *Diabetes*, 28, 1073, 1979.
6. Erdö, S.L., "Peripheral GABAergic systems", *Trends Pharmacol. Sci.*, 6, 205-208, 1985.
7. Wu, J.Y., "Properties of L-glutamate decarboxylase from non-neuronal tissues", *Brain Res. Bull.*, 5(suppl 2), 31-36, 1980.
8. Erdö, S.L., Kiss, B., Szporny, L., "Comparative characterization of glutamate decarboxylase in crude homogenates of oviduct, ovary and hypothalamus", *J. Neurochem.*, 43, 1532-1537, 1984.
9. Hambley, J.V., Johnson, G.A.R., "Uptake of gamma-aminobutyric acid by human blood platelets: Comparison with CNS uptake", *Life Sci.*, 36, 2053, 1985.
10. Bowery, N.B., Doble, A., Hill, D., Hudson, A., Shaw, S., Turnbull, M., Warrington, R., "Bicuculline-insensitive GABA receptors on peripheral autonomic nerve terminals.", *Europ. J. Pharmacol.*, 71, 53-70, 1981.

11. Hill, D.R., Bowery, N.G., "³[H]-baclofen and ³[H]-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA_B sites in rat brain", *Nature*, 290, 149-152, 1981.
12. Bowery, N.G., Hill, D.R., Möhler, H., "Sodium independent GABA receptor binding in peripheral nervous tissue", *Brit. J. Pharmacol.*, 67, 445, 1979.
13. Morris, M.E., Diconstanzo, G.A., Werman, R., "Depolarizing Action of GABA (γ -aminobutyric acid) on myelinated fibers of peripheral nerves", *Brain Res.*, 278, 117-126, 1983.
14. Brown, D.A., Marsh, S., "Axonal GABA-receptors in mammalian peripheral nerve trunks", *Brain Res.*, 156, 187-191, 1978.
15. Erdö, S.L., Karpati, E., Szporny, L., "GABA_B receptor-mediated stimulation of the contractility of isolated rabbit oviduct", *Europ. J. Pharmacol.*, 99, 333-336, 1984.
16. Krantis, A., Costa, M., Furness, J.B., Orbach, J., " γ -aminobutyric acid stimulates intrinsic inhibitory and excitatory nerves in the guinea-pig intestine", *Europ. J. Pharmacol.* 67, 461-468, 1980.
17. Krantis, A., Kerr, D.I.B., "GABA induced excitatory responses in the guinea-pig small intestine are antagonized by bicuculline, picrotoxinin and chloride ion blockers", *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 317, 257-261, 1981.
18. Kaplita, P.V., Waters, D.H., Triggle, D.J., " γ -aminobutyric acid action in guinea-pig ileal myenteric plexus", *Europ. J. Pharmacol.*, 79, 43-51, 1982.
19. Giotti, A., Luzzi, S., Spagnesi, S., Zilletti, L., "GABA_A and GABA_B receptor-mediated effects in guinea pig ileum", *Brit. J. Pharmacol.*, 78, 469-478, 1983.
20. Luzzi, S., Spagnesi, S., Franchi-Michell, S., Rosi, E., Ciuffi, M., Zilletti, L., "Diazepam potentiates GABA-contraction in guinea pig ileum", *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 279, 29-39, 1986.
21. Ong, J., Kerr, D.B., "GABA_A and GABA_B receptor-mediated modification of intestinal motility", *Europ. J. Pharmacol.*, 86, 9-17, 1983.
22. Taniyama, K., Kusunoki, M., Tanaka, C., " γ -aminobutyric acid inhibits motility of the isolated guinea pig urinary bladder", *Europ. J. Pharmacol.*, 89, 163-166, 1983.
23. Bowery, N.G., Doble, A., Hill, D.R., Hudson, A.L., Shaw, J.J., Turnbull, M.J., "Baclofen: a selective agonist for a novel type of GABA receptor", *Brit. J. Pharmacol.*, 67, 444, 1979.
24. Hughes, P.R., Morgan, P.F., Stone, T.W., "Inhibitory action of γ -aminobutyric acid on the excitatory but not innervation of the rat ano-coccygeus muscle", *Brit. J. Pharmacol.*, 77, 691-695, 1982.
25. Giotti, A., Luzzi, S., Maggi, C.A., Spagnesi, S., Zilletti, L., "Modulatory activity of GABA_B receptors on cholinergic tone in guinea pig distal colon", *Brit. J. Pharmacol.*, 84, 883, 1985.