

МЕДИАТОРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГАМК В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ (обзор литературы)**ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»****(г. Днепропетровск)**

Данная работа выполнялась в русле научно-исследовательской работы кафедры физиологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины» «Механизмы адаптивных реакций центральных и периферических отделов нервной системы при нормальных и патологических условиях», № гос. регистрации 0111U002789.

Общеизвестно, что основным веществом, выполняющим роль медиатора как пре- так и постсинаптического торможения в ЦНС, является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). При этом в основе этих двух видов торможения лежат разные механизмы. С одной стороны, при действии ГАМК на постсинаптическую мембрану, развивается тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП), связанный с входением ионов хлора в клетку (активация ГАМК_A рецептора) и (или) выходом ионов калия (активация ГАМК_B рецептора) из клетки, что приводит к развитию гиперполяризации и снижению нейрональной возбудимости. С другой стороны, в основе пресинаптического торможения лежит тормозная пресинаптическая деполяризация (ТПД), которая является следствием повышения проницаемости для ионов хлора (ГАМК_A рецепторы) и выхода его из клетки, что приводит к ухудшению способности пресинаптических терминалей проводить импульсы. Таким образом, ГАМК считается доминирующим тормозным нейротрансмиттером в ЦНС [11,36,54].

Торможение столь же необходимо для всех функций головного мозга, как и возбуждение. По сути, самое главное для мозга – баланс между двумя процессами: возбуждением и торможением. В последнее время появилось достаточно доказательств того, что ГАМК и ее метаболиты могут оказывать возбуждающее влияние в структурах ЦНС. При каких условиях это происходит и как данный механизм регулируется – тот круг вопросов, которые обсуждаются в настоящем обзоре. Ответы на данные вопросы представляют не только теоретический, но и практический интерес, поскольку они раскрывают дополнительные новые возможности применения ГАМК и ее структурных аналогов в медицине.

В ЦНС позвоночных широко распространены 2 аминокислоты, функциональное назначение

которых изначально противоположно, т. е. одна из них – тормозного характера (ГАМК), а другая – возбуждающего (глутамат). Несмотря на то, что ГАМК образуется в результате декарбоксилирования глутамата, для нее не характерна метаболическая функция, присущая ему [41]. При этом интерес к ГАМК всегда ограничивался рамками ее использования в качестве только тормозного медиатора ЦНС. Хотя известно, что ГАМК оказывает влияние и на периферическую нервную систему: у ракообразных ГАМК увеличивает проводимость мышечной мембраны [12], у иглокожих – влияет на модуляцию сократительных ответов на возбуждающий медиатор (ацетилхолин) в нервно-мышечном синапсе [17,18]. При этом Florey E. и соавт. [24] считают, что необычное возбуждающее влияние ГАМК вызвано усиленной проницаемостью мембраны для Na⁺ и ее уменьшением для K⁺ и Cl⁻. Поскольку ГАМК-ответы в мускулатуре иглокожих тормозятся введением блокаторов холинэргических рецепторов (banthine, decamethonium) и усиливаются ингибиторами холинэстеразы (physostigmine и neostigmine), то делается вывод о том, что ГАМК действует пресинаптически на холинэргические нервные волокна, что возбуждает мышцу лучше, чем при прямом действии на нее. Однако возбуждающее влияние ГАМК на мускулатуру не связано с возбуждением холинэргических мотонейронов [40], поскольку вызванные ГАМК ответы не тормозятся холинэргическими антагонистами (Mytolon) [19].

Еще с 1950-х годов ученых тревожил один очень важный вопрос – могут ли такие разные синаптические действия как торможение и возбуждение, вызванные соответственно мембранной гиперполяризацией и деполяризацией, быть связаны с выделением одного химического трансммиттера, который соединяясь с рецепторами, обеспечивает противоположное влияние на постсинаптическую возбудимость?

Ключевую роль в начале изучения ГАМК сыграл австрийский ученый Ernst Florey (1954) [23], который констатировал ее тормозной эффект по отношению к рецепторному нейрону речного рака. В 1959г [16] стало известно, что ГАМК тормозит все

типы спинальных нейронов, но прошло много времени, прежде чем данное действие было названо не «не специфическим», а стало ассоциироваться с процессом гиперполяризации, а ГАМК и глутамат – были признаны центральными синаптическими нейротрансмиттерами.

Однако ГАМК может действовать и несинаптически (помимо ее роли в нейротрансмиссии в мозге), влияя на регуляцию развития нейронов в ЦНС. При изучении роли ГАМК в экспериментах на лабораторных животных на ранних стадиях развития ЦНС был сделан вывод о том, что ГАМК действует как эпигенетический фактор контроля важных биологических процессов, влияя на ускорение клеточной пролиферации [4,5,50], миграцию нейробластов, созревание дендритов и нейронную дифференцировку [10,50]. Эти эффекты опосредуются через паракринное, диффузное действие, которое противостоит более направленному, быстрому типу действия в синапсе [30].

У эмбриона человека ГАМК-положительные клетки могут определяться до шестой недели беременности [46], совпадающей с началом формирования мозговой стенки. Кроме того, незрелые нейроны имеют специфические рецепторы для ГАМК [53]. ГАМК управляет морфогенетическими событиями во время развития головного мозга [51]. Способность ГАМК высвобождаться несинаптически в период ранней кортикальной дифференцировки и активировать при этом ионотропные рецепторы [50] значительно отличается от ее направленной классической способности быстро действовать в синапсе, поскольку этот тип ранней нейромедиаторной передачи сигналов может вызывать широкий диапазон эволюционных эффектов, включая пролиферацию, дифференцировку и формирование синапса [30].

В зависимости от степени развития ЦНС, ГАМК может изменять характер своего действия. Так, в зрелой ЦНС ГАМК выступает классическим тормозным медиатором, вызывающим процесс гиперполяризации. Парадоксально, но во время развития ЦНС ГАМК выступает возбуждающим медиатором, модулируя пролиферацию, миграцию и дифференцировку нейронов [1,9,22,28,50]. ГАМК имеет способность в процессе развития превращаться из возбуждающего медиатора в тормозной. В основе механизма лежит способность ГАМК влиять на $[Cl^-]_i$ в нейронах через $GAМК_A$ рецепторы, которые являются лигандзависимыми Cl^- каналами. Активация данных каналов может приводить к пассивному вхождению или выходу $[Cl^-]$ в зависимости от его электрохимического потенциала. Поэтому их активация может приводить как к развитию возбуждения, так и к развитию торможения [36, 59].

У половозрелых животных в структурах ЦНС ГАМК приводит к увеличению хлорной проводимости за счет вхождения ионов хлора в клетку и последующего развития гиперполяризации нейрона, приводящей к снижению нейрональной активности [8,9,36,54]. В период раннего развития ЦНС ГАМК

вызывает возникновение деполяризации по причине уменьшения хлорной проводимости в сторону клетки [8,9,50,53]. Вследствие высоких внутриклеточных концентраций Cl^- в незрелых нейронах, активация $GAМК_A$ рецепторов приводит к деполяризации этих клеток [55]. Это возбуждающее действие – результат более позитивного хлорного равновесного потенциала у недифференцированных нейронов.

Таким образом, выделяясь в аксональных конусах роста во время нейронального развития, ГАМК выступает возбуждающим трансмиссией [29], влияя на митоз нейрональных предшественников, увеличивает количество синаптических связей и экспрессию ГАМК-рецепторов, стимулирует нейрональный рост и синтез специфических белков, увеличивает плотность цитоплазматических органел [7-9,50].

Несмотря на то, что физиологическое значение раннего возбуждающего действия ГАМК остается детально не изученным, предполагается, что данный механизм является очень важным для нейронального развития, потому что может оказывать трофическое действие из-за повышения внутриклеточной концентрации $[Ca^{2+}]_i$, которая также связана с деполяризующим действием ГАМК [10,14, 50-53, 61].

Установлена роль ГАМК в миграции вновь генерированных нервных клеток-предшественников к месту «назначения». Было показано, что в период созревания головного мозга, ГАМК оказывает хемотаксические эффекты по кальций-зависимому механизму, управляя миграцией вновь генерированных эмбриональных нейронов из вентрикулярной зоны в кортикальную пластинку [4,5]. ГАМК поддерживает нейрональную возбудимость посредством активации $GAМК_A$ рецепторов [10,13], которая приводит как к выходу $[Cl^-]$ из нейрона (обеспечивая мембранную деполяризацию), так и к активации потенциалзависимых Ca^{2+} каналов и повышению $[Ca^{2+}]_i$ [47,59,61]. Несмотря на то, что способность в незрелых нейронах повышать $[Ca^{2+}]_i$ раньше приписывалась только глутамату, было доказано, что в большей степени эта способность присуща ГАМК [47].

Кроме того, ГАМК обладает способностью к новому, противоположному тормозному влиянию, эффекту – деполяризации нейронов за счет длительного (более недели) увеличения концентрации $[Ca^{2+}]_i$ в поврежденных клетках [52]. Существует предположение, что травмирование нервной ткани в некотором смысле приводит к индукции повторения программы раннего развития, т. е. к «дифференцировке» и «упрощению» обмена и приближение его к эмбриональному типу, поэтому возбуждающий эффект ГАМК в этом случае приравнивается к такому на ранних этапах развития ЦНС. Способность ГАМК повышать концентрацию Ca^{2+} после травмы и может позволить влиять на экспрессию генов [3,60], направление движения конуса роста [48,58], а, возможно, и снижать клеточную гибель от субоптимального цитозольного Ca^{2+} [25]. С другой стороны, после травмы ГАМК может повышать $[Ca^{2+}]_i$ выше

нормальных уровней, что потенциально может привести к вторичному повреждению [52].

В процессе развития ЦНС, $[Cl^-]_i$ снижается [35,56], что превращает ГАМК из возбуждающего медиатора в тормозной. Функциональное переключение к гиперполяризующему действию у ГАМК связано с эволюционной экспрессией ко-транспортеров K^+-Cl^- (KCC2) и активным «выталкиванием» $[Cl^-]_i$ из нейронов [55]. KCC2 появляется в раннем постнатальном периоде у грызунов, хотя нет данных, что образец экспрессии этого протеина есть у человека [30].

На ранних стадиях развития нейронной структуры, воздействие ГАМК приводит к увеличению длины дендритов, разветвлению и плотности синапсов на нескольких моделях систем *in vivo* и *in vitro* [10]. Незрелые нейроны и нейронные цепи особенно чувствительны к внешним стимулам в период синаптогенеза. Хотя, эндогенная ГАМК является ключевым фактором, управляющим морфогенезом ЦНС, внешней стимуляцией или блокадой ГАМК-эргических и глутаминергических путей передачи сигналов можно также запускать гибель клеток в развивающемся головном мозге [49]. Таким образом, существуют критические периоды ранней постнатальной жизни [32,33], во время которых головной мозг особенно чувствителен к ГАМК, в связи с чем поддержание тонкого баланса между стимулирующими и подавляющими сигналами имеет ключевое значение для дальнейшего развития. В отличие от незрелых клеток, дифференцированные нейроны менее чувствительны к фармакологической модуляции ГАМК-эргической передачи сигналов [49]. Так, повышенная чувствительность нейронов главным образом ограничивается периодом синаптогенеза, а когда этот период завершается, кратковременная фармакологическая манипуляция нейронной активности не будет изменять нейронное выживание [30].

Кроме того, поглощение нейротрансмиттеров, в частности, включая ГАМК, требует вовлечения разнообразных транспортеров, действующих в различных участках мозга при различных физиологических условиях. Транспортеры плазматической мембраны приводятся в действие электрохимическим градиентом для натрия, который образуется Na^+/K^+-ATP -азой. Два отдельных семейства транспортеров были идентифицированы в этой группе. Одно из них осуществляет котранспорт натрия с глутаматом и требует дополнительно калиевого градиента, направленного извне клетки. Второе семейство осуществляет котранспорт натрия, хлора и многих нейротрансмиттеров, включая ГАМК. Так, в мозге для ГАМК существует 2 вида транспортеров: GAT4 и GAT1. Например, GAT4 локализуется в нейронах, а GAT1 – не только в нейронах, но и в глиальных клетках [37]. Основной задачей будущих научных исследований является выяснение механизма действия нейротрансмиттеров и их транспортеров, поскольку транспорт через мембрану – это динамический процесс, который включает тонкие конформационные

изменения, от протекания которых зависит функциональное состояние многих органов [32].

Известно, что адаптивная способность мозга связана с возможностью изменения синаптической эффективности. Механизмы пластичности включают изменения возможности выделения нейротрансмиттера и постсинаптической реакции на него. Так, препараты, стимулирующие количество ГАМК в тканях, действуют как антиконвульсанты [56], обеспечивая тормозной эффект, который зависит от поступления ГАМК. Кроме того, продукция эндогенной ГАМК может изменяться в зависимости от функциональных нужд: гипоталамическая секреция гонадотропина регулируется по механизму отрицательной обратной связи половых стероидов на активность ГАМК-продуцирующего фермента – глутамат дегидрогеназы [31]. В интернейронах гиппокампа подавление экспрессии данного фермента эстрадиолом приводит к снижению торможения и последующему увеличению плотности дендритных «шипиков» [45]. Эти наблюдения подтверждают идею о том, что пресинаптическая концентрация ГАМК изменяется в ответ на изменение активности нейронных сетей. Остается непонятным является ли данная адаптация первичным механизмом пластичности тормозных синапсов млекопитающих или же она происходит вторично в ответ на изменения синаптического использования ГАМК. Однако известно, что метаболизм ГАМК способен контролировать синаптическую эффективность. Это связано с тем, что в центральных тормозных синапсах млекопитающих существует прямая зависимость между ГАМК-эргической синаптической эффективностью и метаболизмом ГАМК. Блокада расщепления ГАМК приводит к увеличению, а блокада синтеза ГАМК – к снижению амплитуды и частоты мини-ТПСП. ГАМК и глутамат дегидрогеназа регулируются по зависимому механизму [13,20]. Таким образом, метаболизм ГАМК – изменчивый параметр, регуляция которого обеспечивает синаптическую пластичность в интернейронах гиппокампа, неокортекса и гипоталамуса. Так, ГАМК синтезируется декарбоксилазой глутаминовой кислоты, вырабатываемой двумя отдельными генами *Gad 65* и *Gad 67*. Несмотря на то, что делеция гена *Gad 67* является летальной и устраняет большую часть кортикального содержания ГАМК [2], мыши с поломкой *Gad 65* жизнеспособны, но имеют недостаточное высвобождение ГАМК из синаптических пузырьков при стимуляции [34]. Снижение синаптической нейротрансмиссии, вызванное ГАМК, приводит к повреждению функциональных связей в развивающейся зрительной коре, показывая роль ГАМК в синаптической пластичности [34].

В последнее время в механизмах генерации чрезмерной гиперсинхронной высокочастотной нейрональной активности, при нарушении баланса возбуждения и торможения, большое внимание уделяют изменениям в функционировании тормозных систем, в том числе, ГАМК-эргической. Долгое время считалось, что такая активность развивается

в условиях дефицита ГАМК-эргического торможения [44]. Однако результаты исследований показали, что формирование эпилептиформной активности может происходить без угнетения и, даже, при повышении активности тормозных систем, в том числе при введении в кору ГАМК [26,27] и ее предшественников [58]. В связи с этим возникает интерес к более детальному изучению механизмов действия ГАМК.

Подводя итоги данного обзора, можно сказать, что деполяризующие ответы ГАМК могут быть связаны с различными механизмами, включая увеличение анионной проводимости из клетки, например, хлорной [9,8,42,50,53,55] и бикарбонатной [38,39] или даже катионной проводимости [1,50]. В зависимости от степени развития нейронов, изменяется механизм развития деполяризации под влиянием ГАМК. Так, деполяризующее действие ГАМК по отношению к большинству незрелых клеток мозга (включая неокортекс [32, 42, 52, 63, 60], гиппокамп [3,10,15], спинной мозг [53,57,62],

мозжечок [19,21,22] доминирующе связано с активацией ГАМК_A рецепторов и увеличением хлорного градиента [Cl⁻]_i, т. е. с потоком хлора изнутри клетки. При этом, снижение [Cl⁻]_i у зрелых нейронов делает вышеизложенный механизм в дальнейшем невозможным. Получается, что возможность возникновения механизма деполяризации, вызванной ГАМК, зависит от зрелости клетки. Одна из причин развития деполяризации мембраны – повышение внутриклеточной проницаемости для [Ca²⁺]_i под влиянием ГАМК как у эмбриональных клеток [4, 50, 52], так и в ранний постнатальный период [50, 51]. ГАМК способна изменять мембранную активность глии и стимулировать окислительные процессы в нервной ткани. В регуляторных механизмах окислительных процессов нервных клеток значение имеет не общее содержание ГАМК в мозге, а ее распределение во внутри- и в внеклеточном пространстве. Следовательно, ГАМК может выполнять функцию передатчика сигнала в нейрон-нейроглиальной системе.

Литература

1. Andersen P. Two different responses of hippocampal pyramidal cells to application of GABA / P. Andersen // *J. Physiol.* – 1980. – Vol. 305. – P. 279-296.
2. Asada H. Cleft palate and decreased brain GABA in mice lacking the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase / H. Asada, Y. Kawamura // *Proc. Natl. Acad. Science USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 6496-6499.
3. Bading H. Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways / H. Bading, D. Ginty, M. Greenberg // *Science.* – 1993. – Vol. 260, №5105. – P. 181-186.
4. Behar T. N. GABA stimulates chemotaxis and chemokinesis of embryonic cortical neurons via calcium-dependent mechanisms / T. N. Behar, Y. X. Li, H. T. Tran [et al.] // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 16, №5. – P. 1808-1818.
5. Behar T. N. GABA receptor antagonists modulate postmitotic cell migration in slice cultures of embryonic rat cortex / A. E. Schaffner, C. A. Scott [et al.] // *Cereb. Cortex.* – 2000. – Vol. 10, №9. – P. 899-909.
6. Behr J. Kindling enhances kainate receptor-mediated depression of GABAergic inhibition in rat granule cells / J. Behr, C. Gebhardt, U. Heinemann // *Eur. J. Neuroscience.* – 2002. – Vol. 16, №5. – P. 861-867.
7. Belhage B. Effect of GABA on synaptogenesis and synaptic function / B. Belhage, G. H. Hansen, L. Elster, [et al.] // *Perspectives on Developmental Neurobiology.* – 1998. – Vol. 5, №2-3. – P. 235-242.
8. Ben Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture / Y. Ben Ari // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 3, №9. – P. 658-739.
9. Ben Ari Y. GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations / Y. Ben Ari // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, №4. – P. 1215-1284.
10. Ben-Ari Y. Trophic actions of GABA on neuronal development / Y. Ben-Ari, A. Represa // *Trends Neurosci.* – 2005. – Vol. 28, №6. – P. 278-283.
11. Bettler B. Molecular structure and physiological functions of GABA_B receptors / B. Bettler, K. Kaupmann // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84, №3. – P. 835-867.
12. Boistel J. Membrane permeability change during inhibitory transmitter action in crustacean muscle / J. Boistel // *J. Physiol.* – 1958. – Vol. 144, №1. – P. 167-191.
13. Chen G. Excitatory actions of GABA in rat developing hypothalamic neurones / G. Chen, P. Q. Trombley, A. N. Pol // *J. Physiol.* – 1996. – Vol. 494. – P. 451-454.
14. Cherubini E. GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life / E. Cherubini, J. L. Gaiarsa // *Trends in Neuroscience.* – 1991. – Vol. 14, №12. – P. 515-519.
15. Cherubini E. GABA mediated excitation in immature rat CA3 hippocampal neurons / E. Cherubini, C. Rovira, J. L. Gaiarsa // *International J. of Developmental Neuroscience.* – 1990. – Vol. 8, №4. – P. 481-490.
16. Curtis D. R. The depression of spinal neurones by γ -amino-n-butyrac acid and β -alanine / D. R. Curtis, J. W. Phillis // *J. Physiol.* – 1959. – Vol. 1, №1. – P. 185-203.
17. Devlin C. L. The pharmacology of GABA and acetylcholine receptors at the echinoderm neuromuscular junction / C. L. Devlin // *J. Experimental Biology.* – 2001. – Vol. 204, №5. – P. 887-896.
18. Devlin C. L. Pharmacological identification of acetylcholine receptor subtypes in echinoderm smooth muscle / C. L. Devlin, W. Schlosser, D. T. Belz // *Comp. Biochem. Physiol.* – 2000. – Vol. 125C. – P. 53-64.
19. Elphick M. R. Neuropeptide structure and function in echinoderms / M. R. Elphick // *PhD Thesis, Royal Holloway and Bedford New College.* – 1991. – 245 p.
20. Engel D. Plasticity of rat central inhibitory synapses through GABA metabolism / D. Engel // *Journal of Physiology.* – 2001. – Vol. 535, №2. – P. 473-482.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

21. Federico T. F. Enhancement of GABA Release through endogenous activation of axonal gaba_A receptors in juvenile cerebellum / T. F. Federico, A. Marty // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, №12. – P. 119-123.
22. Fiszman M. L. GABA induces proliferation of immature cerebellar granule cells grown / M. L. Fiszman // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 115, №1. – P. 1-8.
23. Florey E. An inhibitory and an excitatory factor of mammalian CNS, and their action on a single sensory neuron / E. Florey // *Arch. Int. Physiol.* – 1954. – Vol. 62, №1. – P. 33–53.
24. Florey E. Excitatory actions of GABA and of acetylcholine in sea urchin tube feet / E. Florey // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1975. – Vol. 51C. – P. 5–12.
25. Franklin J. L. Suppression of programmed neuronal death by sustained elevations of cytoplasmic calcium / J. L. Franklin, E. M. Johnson // *Trends Neurosci.* – 1992. – Vol. 15, № 12. – P. 501-508.
26. Fritsch B. Pathological alterations in GABAergic interneurons and reduced tonic inhibition in the basolateral amygdala during epileptogenesis / B. Fritsch, F. Qashu // *Neuroscience.* – 2009. – Vol. 163, №1. – P. 415–429.
27. Galanopoulou A. S. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models / A. S. Galanopoulou, S. L. Moshe // *Epilepsia.* – 2009. – Vol. 7, №50. – P. 37–42.
28. Ganguly K. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition / K. Ganguly, A. F. Schinder, S. T. Wong // *Cell.* – 2001. – Vol. 105, №4. – P. 521-532.
29. Gao X. -B. GABA release from mouse axonal growth cones / X. -B. Gao, A. N. Pol // *Journal of Physiology.* – 2000. – Vol. 523, №3. – P. 629-637.
30. Gascon E. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system / E. Gascon, P. Klauser, J. Z. Kiss // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2007. – Vol. 24, №3. – P. 213-224.
31. Grattan D. R. GABAergic neuronal activity and mRNA levels for both forms of glutamic acid decarboxylase are reduced in the diagonal band of Broca during the afternoon of proestrus / D. R. Grattan, M. S. Rocca // *Brain Research.* – 1996. – Vol. 733, №1. – P. 50–55.
32. Hensch T. K. Critical period plasticity in local cortical circuits / T. K. Hensch // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2005. – Vol. 6, №11. – P. 877-888 (2005).
33. Hensch T. K. Critical period regulation, / T. K. Hensch // *Annual Review of Neuroscience.* – 2004. – Vol. 27. – P. 549-579.
34. Hensch T. K. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex / T. K. Hensch, M. Fagioli, N. Mataga // *Science.* – 1998 – Vol. 282, №5393. – P. 1504-1508.
35. Hubner C. Disruption of KCC2 reveals an essential role of K-Cl-cotransport already in early synaptic inhibition / C. Hubner, V. Stein // *Neuron.* – 2001. – Vol. 30, №2. – P. 515–524.
36. Jentsch T. J. Molecular structure and physiological function of chloride channels / T. J. Jentsch // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, №2. – P. 503-568.
37. Jursky F. Structure, function and brain localization of neurotransmitter transporters / F. Jursky, S. Tamura // *J. Exp. Biol.* – 1994. – Vol. 196. – P. 283–295.
38. Kaila K. Influence of GABA-gated bicarbonate conductance on potential, current and intracellular chloride in crayfish muscle fibres / K. Kaila, M. Pasternack, J. Saarikoski // *J. Physiol.* – 1989. – Vol. 416. – P. 161-181.
39. Kaila K. Postsynaptic fall in intracellular pH induced by GABA-activated bicarbonate / K. Kaila, J. Voipio // *Nature.* – 1987. – Vol. 330. – P. 163-165.
40. Kobzar G. T. Muscle chemoreceptors in the holothurians / G. T. Kobzar // *J. of Evolut. Biochem. and Physiol.* – 1984. – Vol. 20, №1. – P. 419–422.
41. Krnjevi K. When and why amino acids? / K. Krnjevi // *J. Physiol.* – 2010. – Vol. 588, №1. – P. 33–44.
42. Luhmann H. J. Postnatal maturation of the GABAergic system in rat neocortex / H. J. Luhmann, D. A. Prince // *J. Neurophysiol.* – 1991. – Vol. 65, №2. – P. 247-263.
43. Lujan R. Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain / R. Lujan // *Neuroscience.* – 2005. – Vol. 130, №3. – P. 567-580.
44. McNamara J. O. Cellular and molecular basis of epilepsy / J. O. McNamara // *J. Neuroscience.* 1994. – Vol. 6, № 14. – P. 3413–3425.
45. Murphy D. D. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons / D. D. Murphy // *Journal of Neuroscience.* 1998. – Vol. 18, №7. – P. 2550–2559.
46. Nguyen L. Neurotransmitters as early signals for CNS development / L. Nguyen // *Cell Tissue Res.* – 2001. – Vol. 305, №2. – P. 187-202.
47. Obrietan K. GABA neurotransmission in the hypothalamus: developmental transition from Ca²⁺ excitatory to inhibitory / K. Obrietan, A. N. Pol // *J. Neuroscience.* 1995. – Vol. 15, №7. – P. 5065–5077.
48. Obrietan K. Growth cone calcium rise evoked by GABA / K. Obrietan, A. N. Pol // *J. Comp. Neurol.* – 1996. – Vol. 365, №2. – P. 167-175.
49. Olney J. W. New insights and new issues in neurotoxicology / J. W. Olney // *Neurotoxicology.* – 2002. – Vol. 23, №6. – P. 659-668.
50. Owens D. F. Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings / D. F. Owens // *J. Neuroscience.* 1996. – Vol. 16, №20. – P. 6414–6423.
51. Owens D. F. Developmental neurotransmitters? / D. F. Owens, A. R. Kriegstein // *Neuron.* – 2002. – Vol. 36, №6. – P. 989-991.
52. Pol A. N. Excitatory actions of GABA after neuronal trauma / A. N. Pol, K. Obrietan // *J. Neuroscience.* – 1996. – Vol. 16, № 13. – P. 4283-4292.
53. Reichling D. B. Mechanisms of GABA and glycine depolarization-induced calcium transients in rat dorsal horn neurons / D. B. Reichling, A. Kyrozis, J. Wang // *J. Physiol.* 1994. – Vol. 476, №3. – P. 411–421.
54. Rekling J. C. Synaptic control of motoneuronal excitability / J. C. Rekling, G. D. Funk // *Physiological Reviews.* – 2000. – Vol. 80, №2. – P. 767-852.

55. Rivera C. Two developmental switches in GABAergic signalling / C. Rivera, J. Voipio, K. Kaila // J. Physiol. 2005. – Vol. 562, №1. – P. 27-36.
56. Rivera C. The K/Cl co-transporter renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation / C. Rivera // Nature. – 1999. – Vol. 397. – P. 251–255.
57. Rohrbough J. Regulation of intracellular Cl⁻ levels by Na⁺-dependent Cl⁻ cotransport distinguishes depolarizing from hyperpolarizing GABA_A receptor responses / J. Rohrbough // J. Neurosci. – 1996. – Vol. 16, № 1. – P. 82–91.
58. Snead O. C. Gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models / O. C. Snead // Epilepsia. – 1988. – Vol. 29, № 4. – P. 361–364.
59. Staley K. J. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors / K. J. Staley // Science. – 1995. – Vol. 269. – P. 977-981.
60. Vaccarino F. Differential induction of immediate early genes by excitatory amino acid receptor types in primary cultures of cortical and striatal neurons / F. Vaccarino // Molec. Brain Research. – 1992. – Vol. 12, № 1-3. – P. 233-241.
61. Wang J. Developmental loss of GABA- and glycine-induced depolarization and Ca²⁺ transients in embryonic rat dorsal horn neurons in culture / J. Wang // Eur. J. Neurosci. – 1994. – Vol. 6, № 8. – P. 1275–1280.
62. Wu W. Early development of glycine and GABA-mediated synapses in spinal cord / W. Wu // J. Neurosci. – 1992. – Vol. 12, № 10. – P. 3935–3945.
63. Yuste R. Control of postsynaptic Ca²⁺ influx in developing neocortex by excitatory and inhibitory neurotransmitters / R. Yuste, L. C. Katz // Neuron. – 1991. – Vol. 6, № 3. – P. 333–344.

УДК 612. 741. 743:612. 014. 42

МЕДІАТОРНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГАМК В НЕРВОВІЙ СИСТЕМІ

Родинський О. Г., Демченко Т. В., Романенко Л. А.

Резюме. У представленому огляді розглядаються синаптична та несинаптична здатність ГАМК на різних стадіях розвитку нейронної структури. В основі механізму збуджуючої дії ГАМК, як епігенетичного фактора контролю важливих біологічних процесів – прискорення клітинної проліферації, міграції нейроblastів, дозрівання дендритів та нейронної диференціровки, лежать зміни клітинної проникності, як для аніонів, так і для катіонів. Механізми пластичності включають зміну можливості виділення ГАМК та постсинаптичної реакції на неї.

Ключові слова: ГАМК, глутамат, кальцій, хлор.

УДК 612. 741. 743:612. 014. 42

МЕДИАТОРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГАМК В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Родинский А. Г., Демченко Т. В., Романенко Л. А.

Резюме. В представленном обзоре рассматриваются синаптическая и несинаптическая способность ГАМК на разных стадиях развития нейронной структуры. В основе механизма возбуждающего действия ГАМК эпигенетического фактора контроля важных биологических процессов – ускорение клеточной пролиферации, миграции нейроblastов, созревания дендритов и нейронной дифференцировки, лежат изменения клеточной проницаемости как для анионов, так и катионов. Механизмы пластичности включают изменение возможности выделения ГАМК и постсинаптической реакции на нее.

Ключевые слова: ГАМК, глутамат, кальций, хлор.

UDC 612. 741. 743:612. 014. 42

Mediator and Metabolic Properties of Gaba in the Nervous System (Literature Review)

Rodinskiy A. G., Demchenko T. V., Romanenko L. A.

Abstract. The γ -aminobutyric acid (GABA) is dominant inhibitory neurotransmitter in the CNS. By opening Cl⁻ channels, GABA generally hyperpolarizes the membrane potential, decreases neuronal activity, and reduces intracellular Ca²⁺ of mature neurons. GABA, which is the principal excitatory transmitter in the developing brain, acts as an epigenetic factor to control processes including cell proliferation, neuroblast migration and dendritic maturation. These effects appear to be mediated through a paracrine, diffuse, non-synaptic mode of action that precedes the more focused, rapid mode of operation characteristic of synaptic connections. This sequential operation implies that GABA is used as an informative agent but in a unique context at an early developmental stage. GABA is the first neurotransmitter to become functional in developing networks and provides most of the initial excitatory drive. GABA-mediated mechanisms thus have a central role both in early stages This review will examine the roles of GABA, particularly in relation to proliferation, neuronal migration, synapse formation and activity-dependent mechanisms that are essential for network construction. GABA increases the proliferation of cerebellar granule cell precursors. For these actions, GABA functions in association with various trophic factors. In maturing brain, GABA exerts a depolarizing action related namely to a reverse gradient of Cl⁻. This transient effect is essentially due to a low expression of the neuronal Cl⁻-extruding K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC₂. There is general agreement that the GABA switch from excitatory to inhibitory action is mediated by upregulation of the cotransporter KCC₂, which extrudes Cl⁻ and has delayed expression. GABA has a variety of important functions during maturation. The uniqueness of GABA is epitomized by its early operation—before glutamate synapses are functional – indicating that, at least during a

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

restricted period, GABA provides all the excitatory drive. In addition, the possibly activity dependent shift of GABA actions following upregulation of KCC2 provides a remarkable modulation of the set-point at which GABA will resume its classical inhibitory effects. In the adult mammalian brain, GABA – releasing synapses (the principal source of inhibition) and synapses that use glutamate (the principal excitatory transmitter) operate through ionotropic receptor channels that are permeable to anions and cations, respectively. GABA is initially excitatory as a result of a high $[Cl^-]_i$. GABA-releasing and glutamatergic synapses are formed sequentially. There is a primitive network-driven pattern of electrical activity in all developing circuits – the giant depolarizing potentials (GDPs), which are generated in part by the excitatory actions of GABA. This pattern allows the generation of large oscillations of intracellular calcium, even in neurons that have few synapses, and an activity dependent modulation of neuronal growth and synapse formation. Later on, once a sufficient density of glutamate and GABA synapses has been generated and inhibition becomes necessary, a chloride-extruding system becomes operative, an event that seems to be activity dependent. As a result, chloride is efficiently pumped from the intracellular, GABA begins to exert its inhibitory action, and the primitive pattern is replaced by more diverse and elaborate patterns of activity. The main steps of this cascade, including the shift from excitatory to inhibitory actions of GABA, are modulated by neuronal activity. After neuronal trauma, GABA, both synaptically released and exogenously applied, exerted a novel and opposite effect, depolarizing neurons and increasing intracellular Ca^{2+} . So, this story leaves us with more questions than answers.

Key words: GABA, glutamate, calcium, chloride.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 17. 03. 2014 р.