



RECEPTORES GABA GABA RECEPTORS

Elmer Valverde Alfaro*

RESUMEN

El ácido gamma amino butírico (GABA) es considerado el neurotransmisor inhibitorio por excelencia en el Sistema Nervioso Central, el cual está implicado en una serie de diversas patologías. Existen tres tipos de receptores para este neurotransmisor, cada uno con características diferentes y relacionadas con diferentes sistemas de neurotransmisión; de los cuales dependen en parte los efectos de este en cada organismo. El presente trabajo pretende realizar una revisión de la bibliografía existente acerca de los diferentes tipos de receptores GABA y posibles aplicaciones de estos en la práctica Clínica, por ejemplo, para el desarrollo de fármacos relacionados con la epilepsia, las enfermedades oculares y otros, para lo cual se realizó una revisión de artículos en la base de datos Medline, donde se identificaron los artículos en los cuales se habla de receptores GABA, de libre acceso, los cuales se analizaron con el fin de elaborar un artículo donde se sintetiza la información primordial.

Palabras clave: GABA, receptores, sistema nervioso central.

ABSTRACT

Gamma amino butyric acid (GABA) is the most important inhibitory neurotransmitter in Central Nervous System; it is related with different pathologies. There are three different receptors to this neurotransmitter, everyone with different characteristics related with different neurotransmission systems, they are related with the effects of GABA in each organism. This work makes a bibliographical review about these receptors and possible applications in clinical practice, for example to develop drugs to epilepsy, eye pathology and other. For this purpose I make a bibliographic revision of articles related with GABA receptors in Medline database, then, I select the ones with free full text access to create this revision.

Key words: GABA, receptors, central nervous system.

* Médico residente de segundo año de psiquiatría de la Universidad de Costa Rica, Hospital Nacional Psiquiátrico.
email: evalveral@costarricense.cr



INTRODUCCION

El Acido γ amino butírico (GABA) ejerce una acción inhibitoria en el SNC, en el cual se encuentra ampliamente distribuido. Regula los sistemas estimuladores del cerebro; cualquier cambio en la activación de este tendrá su efecto en aquellos. (1)

Su desbalance puede asociarse a cuadros como la depresión; su adecuado balance constituye la base de importantes acciones farmacológicas. (1) Su síntesis se da a partir del Ácido Glutámico, por medio de la Ácido Glutámico descarboxilasa, la cual es el paso limitante de la síntesis. Se metaboliza a semialdehido succínico, el cual es regenerado a Ácido Glutámico.

Se libera por medio de un canal dependiente de calcio en las terminaciones nerviosas. Es recaptado por un sistema de transporte en que se ha detectado un componente de alta afinidad y uno de baja afinidad. (1) Se han encontrado, según Flores, dos tipos de transportadores: el GAT-A, que actúa en neuronas y la glía, y el GAT-B, que solo actúa en neuronas. (1)

Se han encontrado además tres tipos de receptores para este neurotransmisor: los tipos A, B, C.

RECEPTOR GABA A

Es una Glucoproteína heteropentamérica de 275 kD que da forma al ionóforo Cl⁻ y a una serie de sitios de fijación para el GABA y una serie de moléculas que regulan su actividad.(1)

Se han encontrado en diferentes estudios seis clases de subunidades polipeptídicas: α, β, γ, δ, ε, ρ las que a su vez presentan variantes: α (1-6), β(1-4), γ(1-4), δ1, ε1, ρ(1-3) . El subtipo que más comúnmente se encuentra en el cerebro es el (α1)2(β2)2(γ 2)1.(2,3)

La diversidad de receptores se genera principalmente por la variabilidad de las subunidades α y β, por ejemplo: (α2)2(β2)2(γ 2)1, (α3)2(β2)2(γ 2)1 y (α1)2(β3)2(γ 2)1.(3)

Se han logrado identificar, según Renfigo y colaboradores, los genes que codifican el receptor GABA A, los que se encuentran ubicados en diferentes cromosomas (4)

Gen	Cromosoma	Subunidad
GABRA2	4p12	α ₂
GABRA4	4p12	α ₄
GABRB1	4p12	β ₁
GABRG1	4p12	γ ₁
GABRA1	5q34	α ₁
GABRA6	5q34	α ₆
GABRB2	5q34	β ₂
GABRG2	5q34	γ ₂
GABRA5	15q11, 2-q12	α ₅
GABRB3	15q11, 2-q12	α ₃
GABRG3	15q11, 2-q12	γ ₃

Las letras p y q que acompañan a los cromosomas 4, 5 y 15 indican brazo corto y brazo largo del cromosoma respectivamente.

Los números que siguen de la letra indican la región del cromosoma en la que se encuentra. La región 2-q12 muestra que las subunidades α₅, β₃ y γ₃ también se expresan en el brazo largo del cromosoma 2.

Cuadro 1: genes que codifican las subunidades del receptor GABA A: tomado de: Renfigo A, Tapiero C, Spinel C. Receptores GABA A (ácido γ aminobutírico) y su relación con la dependencia al alcohol. *Ing cienc* 2005; 1: 77-96



El receptor GABA_A es una estructura compleja que incluye al receptor GABAérgico propiamente dicho, al receptor endógeno de las benzodiazepinas y el canal iónico que, como neurotransmisor inhibitorio, es un canal de cloro (Cl⁻), así como la GABA-modulina, una proteína de enlace entre las estructuras principales, es decir, ente el receptor GABA y el receptor benzodiazepínico.(3,5)

La GABA-modulina bloquea inicialmente a los receptores e inhibe el canal iónico de Cl⁻; cuando esta proteína deja de actuar, ambos receptores se complementan abriendo el canal del Cl. (5)

Una de las hélices contiene histidina y arginina, las cuales repelen el paso de cationes por su carga positiva y favorecen el paso del cloro.

Existen relativamente pocos receptores in vivo. Puede ser que muchos tipos de receptores puedan existir y sean funcionalmente equivalentes. (3)

Sus diferentes subunidades pueden proveerles funciones diferentes tales como modulación de ligandos endógenos o de sistemas de segundos mensajeros, localización subcelular o diferencias a largo plazo en la expresión de receptores de superficie. (3)

Esta heterogeneidad ocurre por diferentes vías que limitan la expresión del receptor. Posibles mecanismos incluyen una expresión temporal en regiones específicas del cerebro

Sin embargo, diferentes tipos de neuronas expresan múltiples ARNm para subunidades de receptor simultáneamente; lo que sugiere la presencia de mecanismos subcelulares para el ensamblaje del receptor los cuales se han logrado identificar en algunas subunidades

Bollan y colaboradores han logrado identificar diferentes señales que pueden estar implicadas en la forma en que se expresan los receptores GABA A. (3)

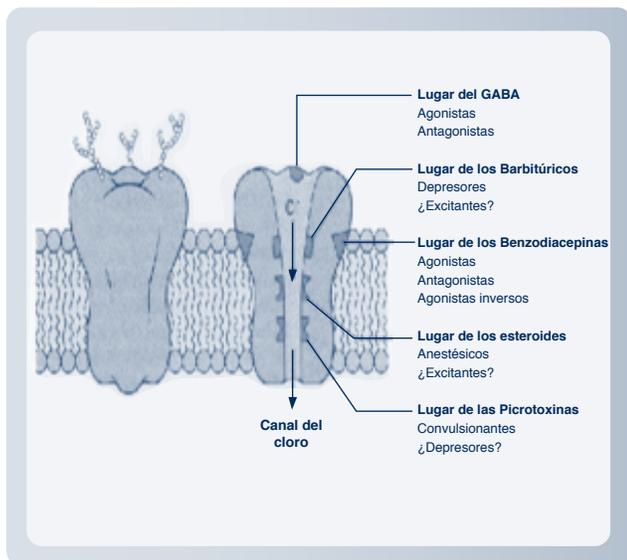


Figura 1: Modelo estructural del receptor de GABA A unido al canal de Cl⁻. Tomado de Siegel, G. J (ed.): "Basic Neurochemistry"

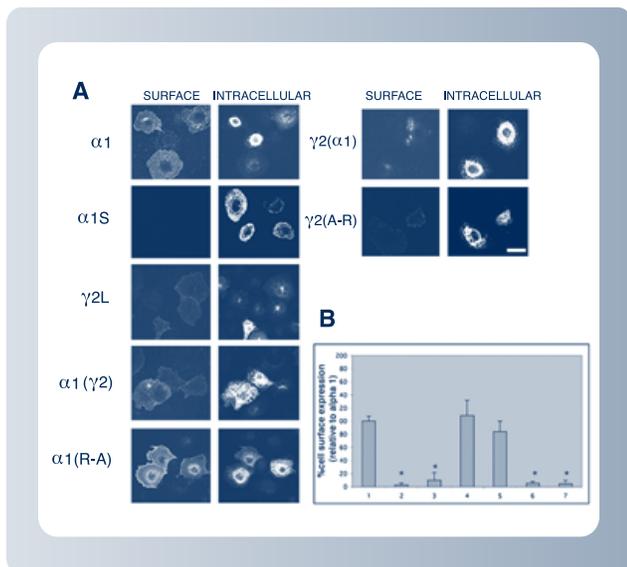


Figura 2: expresión subunidad β 2 del receptor de superficie GABA A, tomado de: Bollan K, King D, Robertson L et al. GABA_A receptor composition is determined by distinct assembly signals within α and β subunits. J Biol Chem. 2003 Feb 14; 278(7):4747-55.

Clínicamente el receptor GABA A se ha asociado a la dependencia de alcohol. (4). En el consumo agudo se observa disminución de la acción de glutamato sobre el receptor NMDA y un mayor efecto del GABA sobre receptores GABA A. (4)

En el uso crónico se ha visto que existe una tolerancia funcional de receptores GABA A sin que disminuya el número de canales de sodio abiertos. (4)

En una revisión, Solís y colaboradores recopilaron varios estudios donde se asocia al cromosoma 15, región en la cual se encuentran los genes de las subunidades α 5, β 3 y γ 3. Esto puede ser evidencia de que una disfunción GABAérgica puede ser factor predisponente para el autismo. (6)

El receptor GABA A también se ha estudiado, según Quintans-Júnior y colaboradores, en el desarrollo de nuevos fármacos. Se han probado fármacos anticonvulsivos como la N-saliciloilriptamina, cuyo mecanismo de acción se ha asociado a la unión de este con el sitio de unión de benzodiazepinas en el receptor GABA A. (7)

RECEPTOR GABA B

Este es un heterodímero (B1 y B2) que inhibe adenilciclase, y a través de esta a varios sistemas efectoros que inhiben la entrada de Ca^{2+} y facilitan la salida de K^{+} (1)

El receptor GABA B funciona a través de un sistema de segundos mensajeros, por medio de la unión a proteínas G.(1)

Bowery et al fueron los primeros en descubrir que GABA reduce la liberación de norepinefrina activando un receptor insensible de bicucullina e isoguvacina, al cual llamaron receptor GABA B.

Los receptores presinápticos GABA_B reducen el flujo de Ca^{2+} inhibiendo canales de Ca^{2+} en la membrana vía subunidades G $\beta\gamma$. Estudios posteriores, definieron que actúan sobre todo en las proteínas G tipo G α G β , según lo anota Bottler. (8)

Los receptores GABA_B presinápticos están subdivididos en los que controlan la recaptación del GABA (autoreceptores) y los que inhiben la recaptación de otros neurotransmisores (heteroreceptores).

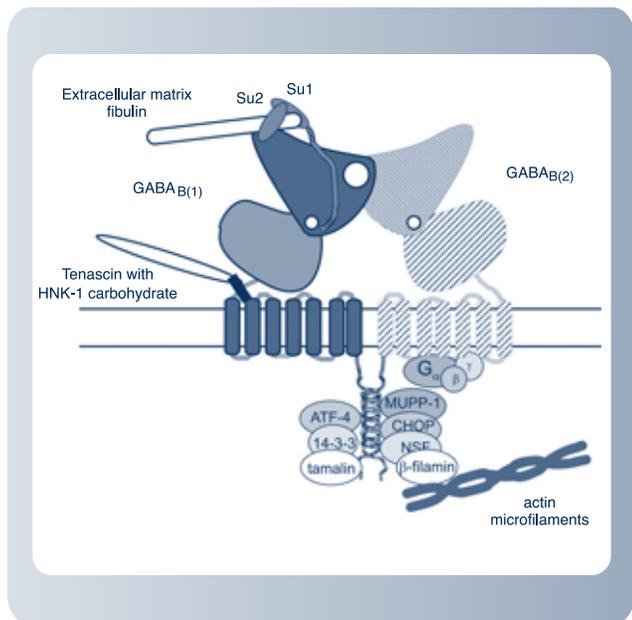


Figura 3: Receptor GABA_B. Tomado de: Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular Structure and Physiological Functions of GABA_B Receptors. *Physiol. Rev* 2004; 84: 835-867.

Se ha observado por Bowery y colaboradores, citado por Bettler et al, que los receptores GABA_B median efectos pre sinápticos por medio de una inhibición voltaje-dependiente de canales activados de alto voltaje de Ca²⁺ tipo N o tipo P/Q. (8)

También se ha planteado una inhibición postsináptica de estos canales.

Los receptores postsinápticos GABA_B median la apertura de canales de K⁺, por medio también de subunidades G βγ. (8)

Los receptores GABA_B inducen además una inhibición lenta postsináptica actual por la activación de rectificación interna de los canales de K⁺ (GIRK o Kir3). El efecto fisiológico de la activación de los canales Kir3 es normalmente una salida de K⁺, resultando en una hiperpolarización. (8)

Las corrientes inducidas al exterior por Baclofeno en las neuronas del hipocampo están ausentes en *Kir3.2* y *GABA_B(1)* en ratones knock-out, lo que corrobora el papel destacado de los canales Kir3 en la mediación de los efectos del receptor GABA_B.

Todas las 9 isoformas de adenil ciclasa se expresan en el tejido neuronal. Las proteínas G_i y G_o, los predominantes transductores de receptores GABA_B, inhiben muchas de ellas. (8)

Las proteínas G_{iα} y G_{oα} inhiben adenil ciclasa tipos I, III, V, y VI, mientras la Gβγ estimula adenil ciclasa tipos II, IV, y VII. Esta estimulación depende de la presencia de G_{sα}, lo que resulta de la activación por sustancias como la norepinefrina. (8)

Por lo tanto, la acción estimulante de los receptores GABA_B en los niveles de cAMP es una consecuencia de la proteína G y depende de la expresión de las isoformas de adenilato ciclasa junto con GABA_B y G_s acoplados. (8)

Existe evidencia, según lo descrito por Bettler et al, para considerar el uso de agonistas de receptor GABA_B en la disminución de la insidia en adictos a la cocaína, heroína, alcohol y nicotina. Se ha reportado una mejoría de los síntomas de insidia en pacientes tratados con Baclofeno, los cuales se han reproducido en modelos con animales. (8)



Además, según Bettler et al, se cree que los agonistas del receptor GABA B atenúan los efectos de reforzamiento a nivel de sistema dopaminérgico mesolímbico, reduciéndola afinidad de las células dopaminérgicas a la dopamina y disminuye la liberación de dopamina. (8)

También se han asociado, por estos receptores a la epilepsia, según autores como Kerr y Anaya, citados por Bettler, se dice que un polimorfismo del receptor GABA B 1 confiere una alta susceptibilidad a la epilepsia del lóbulo temporal y además influye sobre la severidad de las crisis. (8)

Los antagonistas de receptores GABA B suprimen las crisis de ausencia en ratones letárgicos *lh/lh*, aparentemente por una disminución en el exceso de inhibición producido por la activación de estos receptores a nivel talámico. (8)

RECEPTOR GABA C

El receptor GABA_C es miembro de la superfamilia de Cys- loop de los canales iónicos activados por ligando que incluyen el receptor nicotínico de la acetilcolina, y receptores de la glicina y 5-HT₃. (9)

La estructura de los receptores pentaméricos GABA_C se compone de subunidades ρ , y tres de los cuales (ρ_1 - ρ_3) han sido clonados a partir de la retina de mamíferos. (9)

En los seres humanos, las subunidades ρ_1 ρ_2 se encuentran en el cromosoma 6q15, la subunidad ρ_3 está en el cromosoma 3q11. (9)

Cada una de las subunidades es capaz de formar un receptor GABA homooligomérico sensible cuando se expresa en ovocitos de *Xenopus*, y el montaje en cooperación con la subunidad ρ y del receptor GABA_{U_n} resulta en la formación de un receptor con propiedades funcionales que se asemejan mucho el comportamiento del receptor GABA_C en las células bipolares. (9)

Las subunidades ρ tienen cuatro dominios transmembrana: un bucle extracelular corto conecta TM II y III, mientras que el lazo que une a largo intracelular TM III y IV se piensa, según Qian y colaboradores, que sirve para mediar en la localización del receptor, el fondeo, y la agrupación en la membrana neuronal a través de su interacción con la proteína del citoesqueleto MAP1B. (9)

Además, cada subunidad ρ contiene un muy corto C-terminal extracelular y un dominio extracelular muy largo N-terminal que contiene dos residuos de cisteína se considera que forman un puente disulfuro. (9)

El dominio extracelular constituye el sitio de unión del GABA. (9) Formado en la unión entre dos subunidades vecinas. El II TM se encuentra en la parte más interna del receptor, y un grupo de estos dominios, aportados por cinco subunidades de la estructura pentomérica, forma el canal Cl⁻ permeable en el centro del receptor. (9)



Aunque esta región exhibe un alto grado de homología entre todas las subunidades GABA ρ , hay una diferencia notable coherencia en la posición 2', es decir, la presencia de un residuo de prolina en $\rho1$ receptores, y un residuo de serina en el mismo lugar en los receptores $\rho2$. (9)

El receptor GABA ρ se expresa predominantemente en la retina, aunque su distribución también se detecta en otras partes del sistema nervioso central. (9)

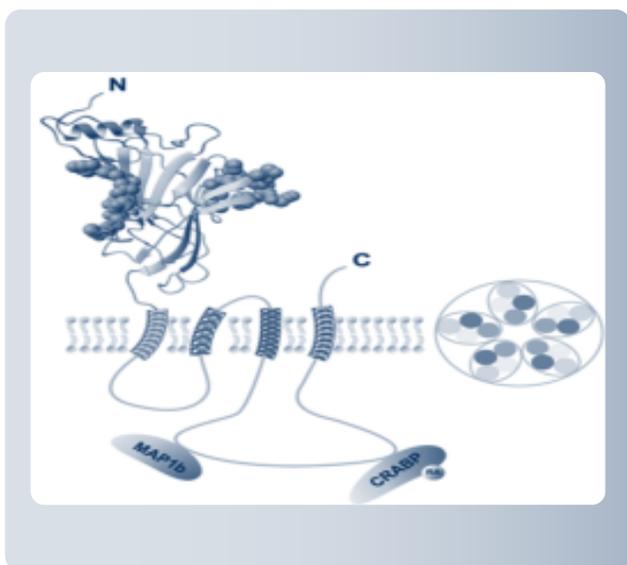


Figura 4: Receptor GABA ρ . Tomado de: Qian H, Ripps H. Focus on Molecules: The GABA ρ Receptor. Exp Eye Res 2009 June; 88(6): 1002-1003

En la retina, se expresa principalmente en las células bipolares de cada subtipo, con una distribución amplia en las regiones axón terminal y con la expresión de menor importancia en la región de la célula dendrítica. (9)

En consecuencia, juegan un papel importante en el control de la señalización visual de la retina las células bipolares, que vinculan a la amacrinas, fotorreceptores y las células ganglionares de la retina. (9)

La acción inhibitoria del receptor GABA ρ es mediada por el canal del cloro cerrado.

En las células bipolares de la retina, existe un gradiente de concentración de los iones cloruro, y la apertura de canales de cloro se pinza el potencial de membrana de la célula cerca del potencial de reposo, aumenta la conductancia de la membrana, y la inhibición celular. (9)

Las propiedades únicas fisiológicas del receptor GABA ρ (su alta sensibilidad al GABA y la cinética lenta de la activación y desactivación) indican que la acción inhibitoria mediada por este receptor tiene una función muy específica en la retina. (9)

La inhibición mediada por el receptor GABA ρ por los actos en la célula bipolar terminal como un filtro de paso alto para las señales eléctricas. Además del efecto inhibitorio mediado por el canal del cloro cerrado, las subunidades ρ del receptor GABA ρ metabotrópicos también presentan actividad a través de la interacción del bucle grande intracelular con ácido retinoico celular (CRABP). (9)



CRABP es una proteína transportadora que juega un papel importante en la modulación de ácido retinoico - expresión de los genes sensibles, la interacción entre el receptor GABA_C CRABP y proporciona el enlace que conecta la actividad neuronal y la expresión de genes en la retina.

Hasta el momento ninguna enfermedad se ha asociado directamente con mutaciones en el receptor GABA_C. (9)

Sin embargo, el receptor es claramente un objetivo potencial para diversos trastornos oculares a causa de su lugar clave en la vía visual. Por ejemplo, antagonistas del receptor GABA_C han sido implicados en la prevención de la forma de privación inducida por la miopía. (9)

CONCLUSIONES

Los receptores GABA tienen una amplia distribución en el sistema nervioso central, en algunos casos se les ha encontrado asociaciones con patologías, no así en otros casos, sobre todo en los receptores GABA_C.

Es además destacable que se haya identificado la ubicación en cromosomas de los genes que codifican estos receptores, lo que abre puertas en el ámbito de la ingeniería genética.

Es importante, por otra parte, destacar la gran cantidad de polimorfismos presentes en los receptores GABA, los que representan una importante fuente de estudios para el desarrollo de fármacos para patologías tales como la epilepsia.

Es por estas características que se debe aumentar la investigación en estos receptores, pues pueden tener respuestas no conocidas hasta ahora para muchas de las preguntas que los clínicos se hacen ante ciertas patologías.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flórez J. Farmacología humana, quinta edición, Barcelona: Elsevier Masson, 2008: 503-505.
 2. Martin I, Dunn S. GABA receptor. *Tocris Reviews*. 2002; 20: 1-8
 3. Bollan K, King D, Robertson L et al. GABAA receptor composition is determined by distinct assembly signals within α and β subunits. *J Biol Chem*. 2003 Feb 14; 278(7):4747-55.
 4. Renfigo A, Tapiero C, Spinel C. Receptores GABA A (ácido γ aminobutírico) y su relación con la dependencia al alcohol. *Ing cienc* 2005; 1: 77-96
 5. Stephenson F.A. Structure and trafficking of NMDA and GABA A receptors. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 877-88
 6. Solís-Añez E, Delgado-Luengo W, Hernández M. Autismo, cromosoma 15 y la hipótesis de disfunción GABAérgica. Revisión. *Invest Clin* 2007; 48(4): 529 – 541
 7. Quintans-Júnior L, Silva D, Siqueira J et al. Anticonvulsant Property of N-salicyloyltryptamine: Evidence of Enhance of Central GABAergic Neurotransmission. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*; 2009; 15(4):165-168
 8. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular Structure and Physiological Functions of GABAB Receptors. *Physiol. Rev* 2004; 84: 835-867.
- Qian H, Ripps H. Focus on Molecules: The GABAC Receptor. *Exp Eye Res* 2009 June; 88(6): 1002-1003