

Glysin

Sammendrag

Bakgrunn. Glysin er en essensiell byggestein i sentrale biologiske molekyler, en nøkkelsubstans i en rekke metabolske reaksjoner, fungerer som den viktigste inhibitoriske neurotransmitter i ryggmarg og hjernestamme og har antiinflammatoriske, cytoprotektive og immunmodulerende egenskaper.

Materiale og metode. I denne oversikten går vi gjennom enkelte viktige sider ved glysin slik de fremkommer i litteraturen. Vi refererer også kort til våre egne studier på dette feltet.

Resultater. Tyngdepunktet for glysinforskningen har tradisjonelt vært konsentrert om rollen som neurotransmitter i sentralnervesystemet. De siste årene har interessen for å studere virkninger også på andre organer og vev vært økende. Glysinstyrte klorkanaler er påvist på inhibitoriske nerveceller, de fleste typer leukocytter og flere andre celletyper. Dette har bidratt til å forklare hvordan glysin kan påvirke så ulike biologiske prosesser som overføring av nervesignaler og aktivering av immunsystemet.

Fortolkning. Glysin er lett tilgjengelig og har få og relativt ufarlige bivirkninger. Trass i at nyere forskning har avslørt interessante sider ved virkningsmekanisme, biologisk aktivitet og terapeutisk potensial, har anvendelsen i klinisk arbeid vært beskjeden.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Yngvar Gundersen

yngvar.gundersen@ffi.no

Per Vaagenes

Anne Dreiem

Frode Fonnum

Forsvarets forskningsinstitutt

Avdeling for beskyttelse og materiell

2027 Kjeller

Glysin er en ikke-essensiell aminosyre og en nøkkelsubstans i metabolismen av ettkarbonfragmenter, proteiner, peptider, nukleotider, porfyriner og gallsalter. Den opptrer i de fleste vev og syntetiseres av dyr, mikroorganismer og planter. Denne oversikten omhandler først og fremst de omfattende egeneffektene, men glysin inngår også som en essensiell del i flere biologisk viktige makromolekyler, for eksempel kollagen. Mutasjoner der glysinet skiftes ut med andre aminosyrer, fører til alvorlige arvelige bindevevssykdommer som Ehlers-Danlos' syndrom, osteogenesis imperfecta og epidermolysis bullosa pruriginosa.

Metabolisme

Glysinmolekylet er enkelt oppbygd (fig 1). Det eksisterer i likevekt med serin og kan dannes ved at betakarbonet i sidekjeden til serin blir overført til tetrahydrofolat. Reaksjonen katalyseres av enzymet serinhydroksymetyltransferase. Karbondioksid, ammoniakk og metylentetrahydrofolat er utgangspunkter for en alternativ syntesevei. Nedbrytningen styres delvis av glysindekarboksylase. Den sjeldne recessivt arvelige sykdommen ikke-ketotisk hyperglysinemi skyldes i de fleste tilfelle manglende eller nedsatt funksjon i dette enzymet. Økt konsentrasjon av glysin i sentralnervesystemet kan da gi livstruende nevrologiske forstyrrelser, generelle krampetilstander og mental retardasjon (1). Symptomene skyldes sannsynligvis overaktivering av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptorene.

Glysin som neurotransmitter

Aprison & Werman viste tidlig at glysin ble frisatt fra små internevrone i den lumbosakrale grå substans i ryggmargen (2). De høyeste konsentrasjonene finnes i medulla oblongata og i medulla spinalis, et uttrykk for at glysinerge inhibitoriske reseptorer dominerer i disse områdene. I sentrale deler av hjernen er gammaaminobutyrat (GABA) den viktigste inhibitoriske transmitteren, men inhibitoriske glysinreseptorer forekom-

mer i små mengder også her. Relasjonen mellom GABA og glysin understrekes ved at begge benytter samme vesikkeltransportør og dermed kan være kolokalisert i samme nerveterminal (3).

Strykninsensitive glysinreseptorer i sentralnervesystemet

Den klassiske glysinreseptoren er en ligandstyrt inhibitorisk ionekanal med glysin som primær agonist (4). I tillegg kan den binde et begrenset antall beslektede aminosyrer som taurin og betaalanin, selv om bindingen da er mindre effektiv (5). Reseptoren består av tre ulike polypeptider. Konduktansen er størst for klorioner ($\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{I}^- > \text{SCN}^- > \text{F}^-$), og glysinreseptorene omtales derfor gjerne som glysinstyrte klorkanaler. Ved ligandbinding åpnes ionekanalene, og en kortvarig og sterk innadrettet strøm av negativt ladde ioner registreres. Den intracellulære konsentrasjonen av anioner stiger forbigående, spenningsforskjellen over membranen øker, og cellene blir vanskeligere å eksitere.

Den sjeldne og dominant arvelige sykdommen hyperekpleksi oppstår ved at arginin erstattes med glutamin eller leucin i det ene polypeptidet på glysinreseptoren. Dermed minsker sensitiviteten for glysin dramatisk (230–410 ganger), samtidig som konduktansen i ionekanalene reduseres. De kliniske symptomene er karakteristiske: plutselig uventet støy eller berøring kan utløse svær muskelrigiditet slik at pasienten faller ukontrollert om (6).

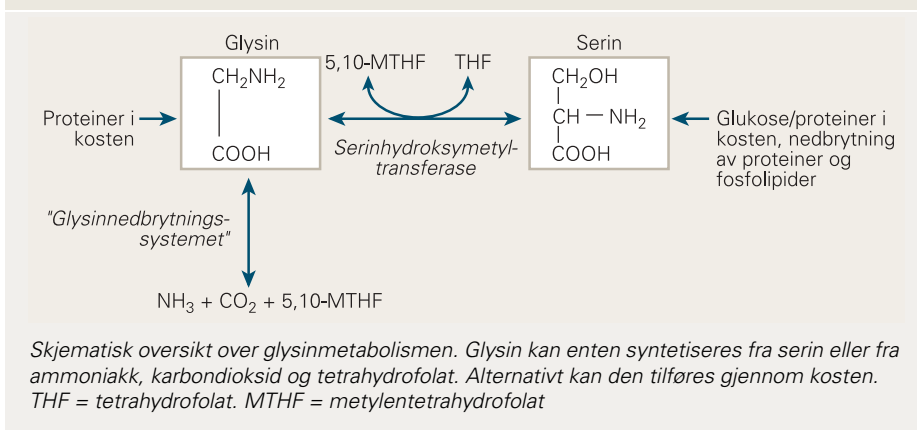
Plantealkaloidet stryknin er en selektiv kompetitiv antagonist til glysin på reseptorene i hjernestammen og ryggmargen. Reseptorene betegnes derfor ofte som strykninsensitive. De initiale symptomene ved strykninforgiftning omfatter uro, rastløshet, angst og forvirring, men går raskt over til generell rigiditet og spasme i alle muskler. Det ikke-



Hovedbudskap

- Glysin er en viktig bestanddel i en rekke proteiner
- Glysin er den dominerende inhibitoriske neurotransmitter i ryggmarg og hjernestamme
- Glysin kan virke immunmodulerende, antiinflammatorisk og cellebeskyttende

Figur 1



kortikale utgangspunktet understrekes ved at offeret som regel er fullt bevisst (7).

De inhibitoriske glysinreseptorene blir forsterket av en rekke generelle anestesimidler og alkoholer (8). Alminnelig brukte inhalasjonsanestetika og intravenøse midler som propofol interagerer alle spesifikt med glysinreseptorene. Flere av de kliniske effektene kan forklares ut fra denne egenskapen. Enkelte av etanolens virkninger skyldes påvirkning av samme reseptor.

Stryknininsensitive reseptorer i sentralnervesystemet

Glysin har også et spesifikt bindingssete på NMDA-reseptorene, vanligvis betegnet som stryknininsensitivt, for å skille det fra den inhibitoriske glysinreseptoren i ryggmarg og hjernestamme (9). For å aktivere NMDA-reseptoren må både glutamat og glysin være bundet til sine respektive bindingsseter. Det

har vært antatt at glysin, i motsetning til glutamat, er til stede i synapsene i relativt overskudd. Men ettersom tilførsel av glysin har vist seg å kunne øke NMDA-funksjonen, stemmer dette sannsynligvis ikke under alle omstendigheter. Nedsatt funksjon i NMDA-reseptorene kan være en mulig årsak til psykiske lidelser som schizofreni, og den eksitatoriske effekten av glysin på disse reseptorene er den teoretiske bakgrunnen for den sporadiske bruken ved slike tilstander (9). Analogt er det vist at antagonister til glysin på NMDA-reseptoren kan minske infarktstørrelsen etter iskemisk hjerneskade (10). Den kliniske nytten av slik behandling er usikker.

Cellebeskyttende egenskaper

De siste årene er det dokumentert at glysin også kan beskytte organer og vev ved generelle inflammatoriske tilstander (11, 12). De molekylære mekanismene er ikke klarlagt, men binding til spesifikke reseptorer på celleoverflaten til immunkompetente celler dominerer sannsynligvis. Glysinreseptorer er påvist på monocytter, makrofager og kupfferceller, men finnes sannsynligvis på de fleste typer leukocytter (13, 14). Analogt med det som skjer i nevroner, ser det ut til at glysin hemmer aktivering av leukocytene ved å hyperpolarisere cellemembranen. Dette reduserer syntesen av inflammatoriske mediatorer og effektorsubstanser som TNF-α og frie oksygenradikaler (fig 2). Liknende mekanismer og virkninger er funnet hos endotelceller, hepatocytter og tubulusceller i nyrene.

Andre virkninger

Levende celler må ha en robust evne til å utlikne virkningen av osmotisk stress. I tillegg til å aktivere ionetransportsystemer i cellemembranen, kan cellene regulere volumet ved å akkumulere eller frisette organiske forbindelser (osmolytter) av typen polyoler (inositol, sorbitol), metylaminer (betain, alfaglyserofosfokolin) og aminosyrer (taurin, glysin) (15). Særlig er dette utviklet hos celler i omgivelser med sterkt svingende

osmolalitet (eksempelvis i nyremargen). Akkumulering av osmolytter ser også ut til å være en viktig forutsetning for at flere typer urinveispatogene bakterier kan overleve og vokse i hypertont urin.

Klinisk bruk

Som farmakologisk aktiv substans har glysin vært relativt lite brukt klinisk, selv om litteraturen antyder flere mulige indikasjoner. Derimot er anvendelsen som passivt gjennomskyllingsmiddel ved endoskopiske prosedyrer relativt utbredt. Løsningen er ufysiologisk og mangler elektrolytter, og utilsiktet absorpsjon av skyllevæske kan derfor gi alvorlige kliniske symptomer (TUR-syndrom) (16). Lave natriumverdier og hypoosmolalitet blir vanligvis sett på som årsak til det kliniske bildet, men det kan ikke helt utelukkes at glysin i seg selv kan være toksisk i høye konsentrasjoner.

Synet på glysin som en inaktiv og biologisk nøytral substans er nok en viktig årsak til den beskjedne plassen i klinisk medisin. Også innen forskning blir de omfattende egeneffektene ofte oversett, eksemplvis når glysin benyttes for å lage isonitrogene kontrolløsninger ved studier av aminosyrer eller peptider (17).

Systemisk inflammatorisk responsyndrom

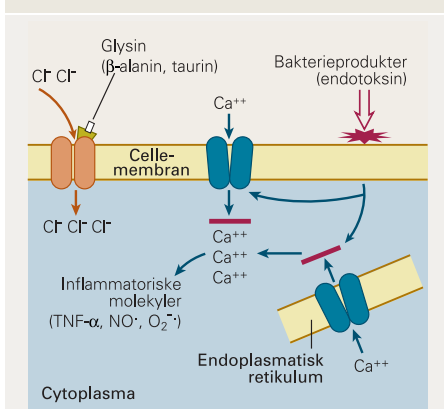
Celler i det ikke-spesifikke immunforsvaret er sentrale for å utvikle systemisk inflammatorisk responsyndrom. Etter aktivering frigjør de en rekke toksiske stoffer som kan gi omfattende skader på vitale biologiske molekyler og strukturer. Det er sannsynliggjort at glysin påvirker signalveiene i alle celler som har glysinreseptorer. I teorien skulle dette i neste omgang beskytte mot overdreven aktivering av immunforsvaret (18, 19). Ved Forsvarets forskningsinstitutt har vi gjennomført dyreeksperimenter og in vitro-studier for å undersøke glysinets evne til å påvirke den inflammatoriske responsen etter traume eller endotoksin (20). Foreløpige resultater tyder på en moderat hemmende effekt både på produksjonen av proinflammatoriske cytokiner som TNF-α og effektorsubstanser av typen frie oksygenradikaler

Andre mulige bruksområder

Med sin generelt hemmende virkning på leukocytaktivering og syntese av frie oksygenradikaler er det ikke overraskende at behandling med glysin kan ha positive virkninger ved tilstander der disse stoffene antas å spille en rolle i sykdomsutviklingen. Dette gjelder blant annet leverfibrose, artritt og cancer. I et pågående prosjekt ved Forsvarets forskningsinstitutt har vi funnet at glysin gitt i drikkevannet til rotter signifikant hemmer utviklingen av periodontitt.

>>>

Figur 2



Antatt virkningsmekanisme for effekten på leukocytene. Glysin (eventuelt beta-alanin eller taurin) binder seg til spesifikke glysinreseptorer og hyperpolariserer membranen ved å øke den intracellulære konsentrasjonen av Cl-ioner. Ionefluksen gjennom de spenningsavhengige Ca⁺⁺-kanalene reduseres derved slik at aktiveringen generelt hemmes. Modifisert fra (11)

Litteratur

1. Tada K, Kure S, Takayanagi M, Kume A, Narisawa K. Non-ketotic hyperglycinemia: a life-threatening disorder in the neonate. *Early Hum Dev* 1992; 29: 75–81.
2. Aprison MH, Werman R. The distribution of glycine in cat spinal cord and roots. *Life Sci* 1965; 4: 2075–83.
3. Fonnum F, Fykse EM. Uptake and storage of GABA in synaptic vesicles. I: Martin DL, Olsen RW, red. *GABA in the nervous system: the view at fifty years*. Philadelphia: Lippincott, 2000: 51–64.
4. Laube B, Maksay G, Schemm R, Betz H. Modulation of glycine receptor function: a novel therapeutic approach for therapeutic intervention at inhibitory synapses? *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 519–27.
5. Mori M, Gähwiler BH, Gerber U. β -alanine and taurine as endogenous agonists at glycine receptors in rat hippocampus in vitro. *J Physiol* 2002; 539: 191–200.
6. Rajendra S, Schofield PR. Molecular mechanisms of inherited startle syndromes. *Trends Neurosci* 1995; 18: 80–2.
7. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Shepard J-AO, Ebeling SH, Ellender SM et al. Case 12–2001. Strychnine poisoning. *N Engl J Med* 2001; 344: 1232–9.
8. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA_A and glycine receptors. *Nature* 1997; 389: 385–9.
9. Farber NB, Newcomer JW, Olney JW. Glycine agonists. What can they tell us about schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 13–7.
10. Takano K, Tatlisumak T, Formato JE, Carano RAD, Bergmann AG, Pullan LM et al. Glycine site antagonist attenuates infarct size in experimental focal ischemia. *Stroke* 1997; 28: 1255–63.
11. Wheeler MD, Ikejima K, Enomoto N, Stacklewitz RF, Seabra V, Zhong Z et al. Glycine: a new anti-inflammatory immunonutrient. *Cell Mol Life Sci* 1999; 56: 843–56.
12. Hall JC. Glycine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 393–8.
13. Ikejima K, Qu W, Stachlewitz RF, Thurman RG. Kupffer cells contain a glycine-gated chloride channel. *Am J Physiol* 1997; 272: G1581–6.
14. Froh M, Thurman RG, Wheeler MD. Molecular evidence of glycine-gated chloride channel in macrophages and leukocytes. *Am J Physiol* 2002; 283: G856–3.
15. Häussinger D. The role of cellular hydration in the regulation of cell function. *Biochem J* 1996; 313: 697–710.
16. Sundnes KO, Vaagenes P, Kvarstein B. An unusual complication of lithotripsy. *Anaesthesia* 1983; 38: 666–8.
17. Chambon-Savanovitch C, Felgines C, Farges M-C, Raul F, Cézard J-P, Davot P et al. Comparative study of glycine, alanine or casein as inert nitrogen sources in endotoxemic rats. *J Nutr* 1999; 129: 1866–70.
18. Yang S, Koo DJ, Chaudry IH, Wang P. Glycine attenuates hepatocellular depression during early sepsis and reduces sepsis-induced mortality. *Crit Care Med* 2001; 29: 1201–6.
19. Zhong Z, Enomoto N, Connor HD, Moss N, Mason RP, Thurman RG. Glycine improves survival after hemorrhagic shock in the rat. *Shock* 1999; 12: 54–62.
20. Gundersen Y, Vaagenes P, Andersen JM, Dreiem A, Myhre O, Reistad T et al. Glycine as part of the immediate resuscitation regime after gunshot injuries in the pig: modulation of the inflammatory response. FFI-Rapport 2003/00615. Kjeller: Forsvarets forskningsinstitutt.