

EXCITOTOXICITA

Tereza Smejkalová, Ph.D.

Pokroky v neurovědách

15.5.2019

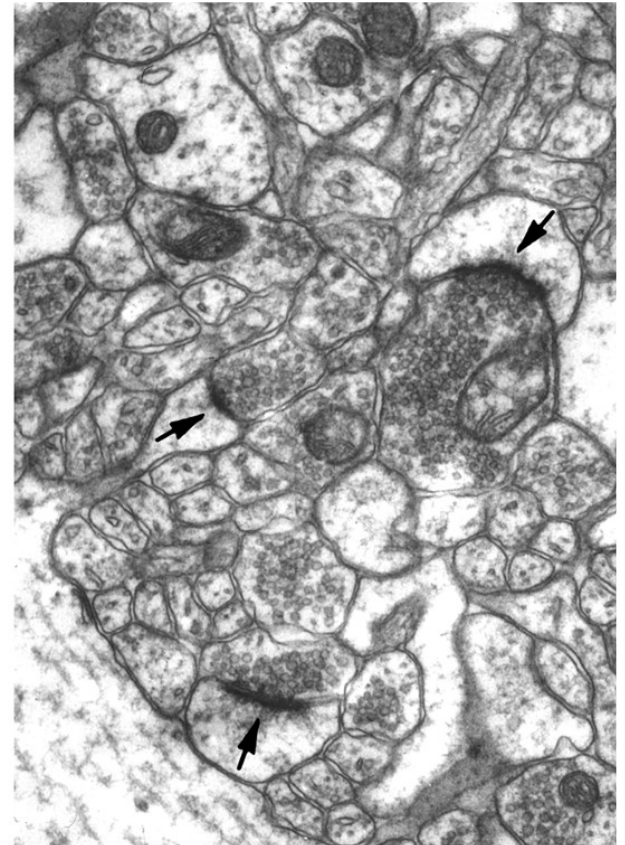
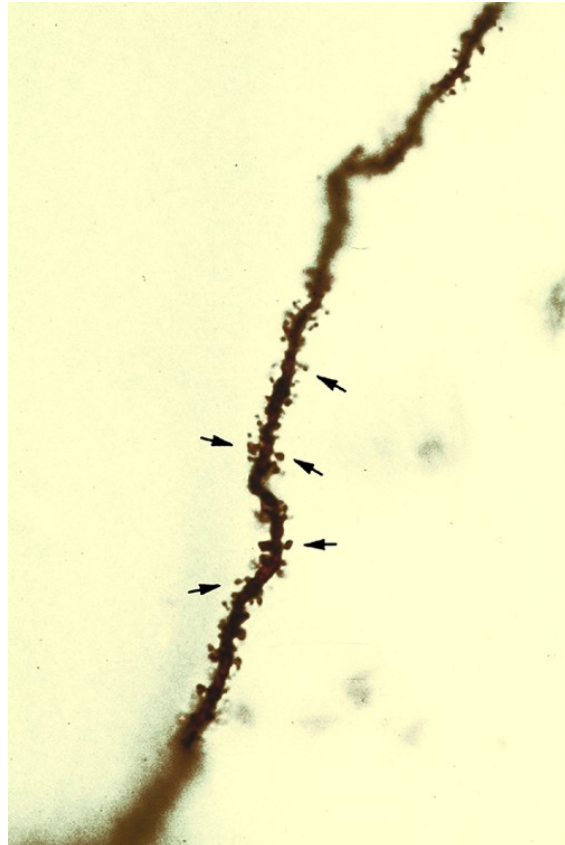
Glutamát v extracelulárním prostoru

synaptické/fazické uvolňování:

1mM glu v synaptické stěrbině po dobu 1-2ms, glutamát vychytán glutamátovými transportéry

extrasynaptická/tonická přítomnost glutamátu:

nM za normálních podmínek, μM za patologických podmínek - **excitotoxicita**



Glutamát v extracelulárním prostoru

synaptické/fazické uvolňování:

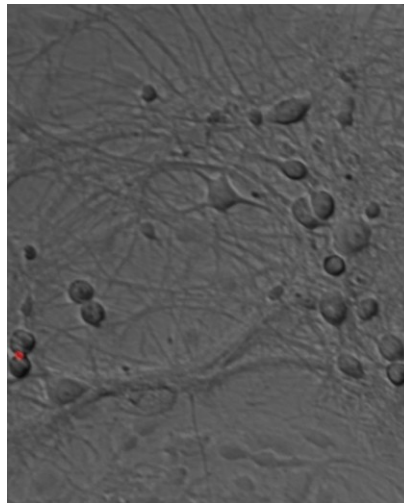
1mM glu v synaptické stěrbině po dobu 1-2ms, glutamát vychytán glutamátovými transportéry

extrasynaptická/tonická přítomnost glutamátu:

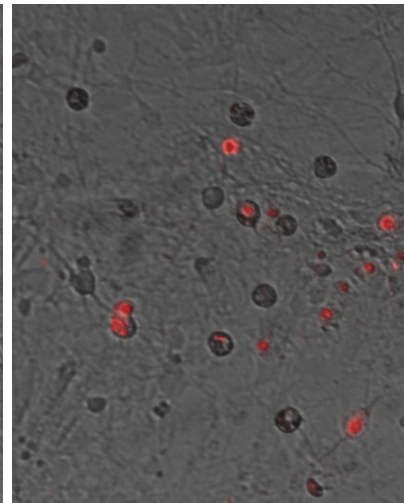
nM za normálních podmínek, μ M za patologických podmínek - **excitotoxicita**

- **akutní** (minuty-hodiny)
traumatické poškození mozku, mozková mrtvice
- **chronická** (roky)
neurodegenerace: Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc

kontrola

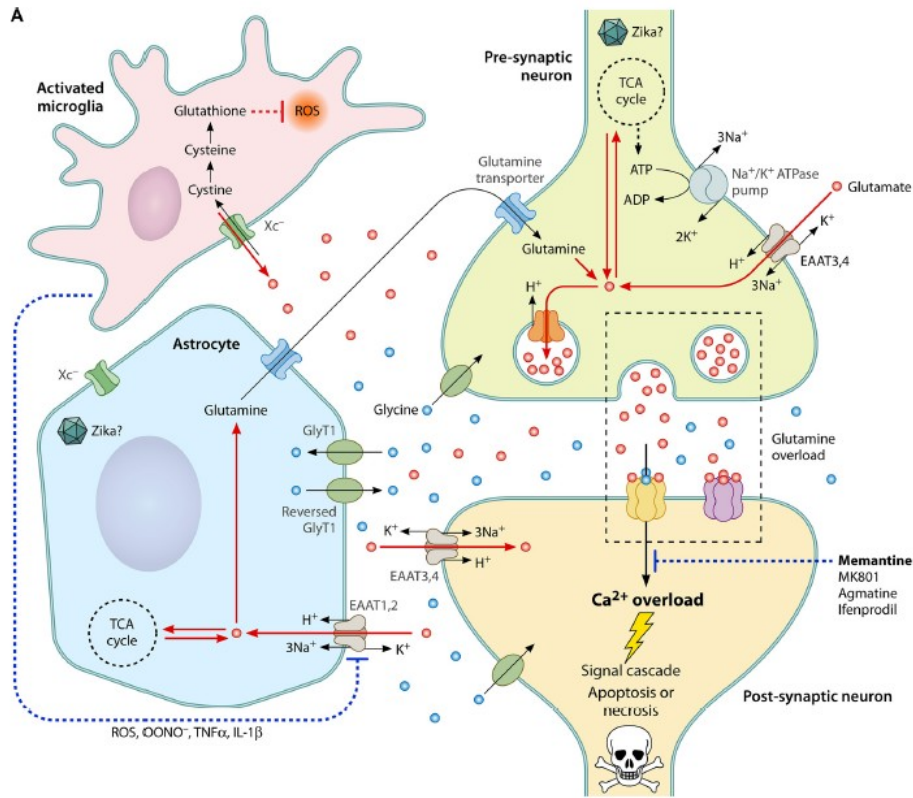


NMDA



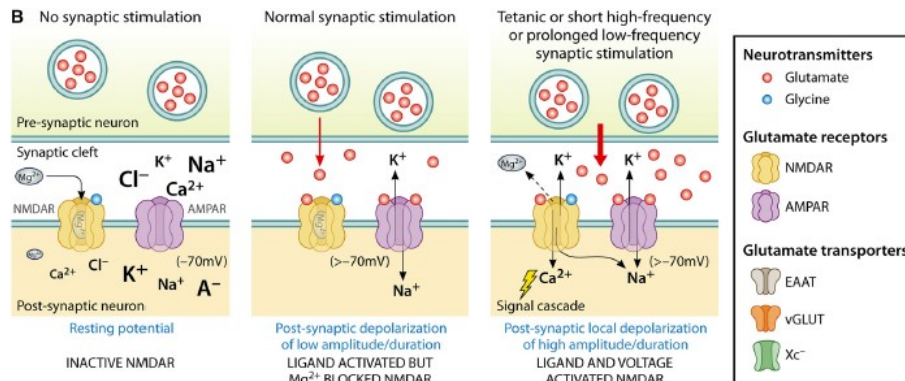
DIC + propidium iodid

Mechanismy excitotoxicity



příklad akutní ischemické excitotoxicity

- nedostatek ATP
- narušení aktivního transportu (např. ztráta funkce Na⁺/K⁺ ATPase)
- změny elektricko-koncentračních gradientů pro různé ionty
- neuronální depolarizace
- zvýšené uvolňování glutamátu
- změny funkce glutamátových transportérů
- **aktivace glutamátových receptorů (NMDAR)**
- aktivace napětově závislých kanálů (VGCC – napětově závislé Ca²⁺ kanály)
- zvýšená intracelulární koncentrace Ca²⁺
- signální kaskády nekrózy a apoptózy



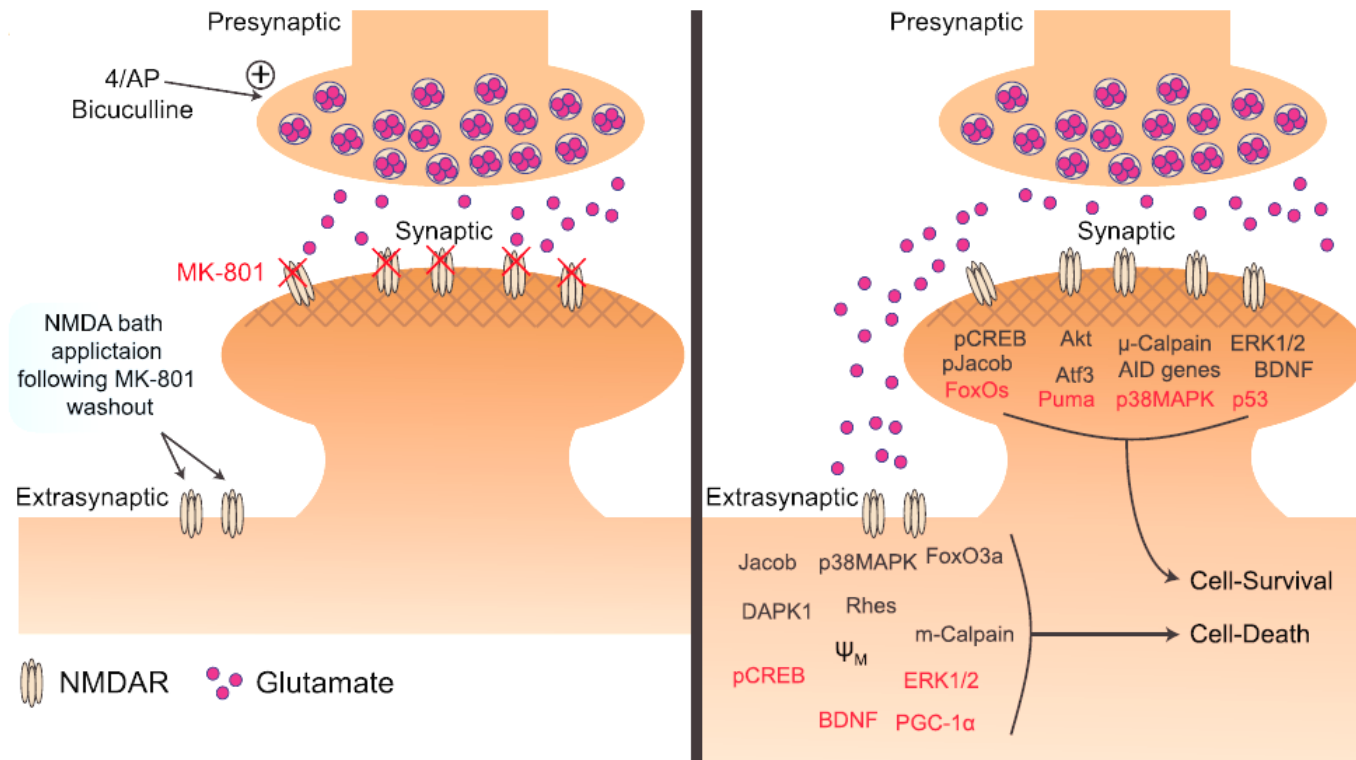
Aktivace NMDAR – synaptická/fazická vs. extrasynaptická/tonická

synaptická/fazická aktivace NMDAR:

- potřebná pro normální funkci CNS
(hypofunkce/blok synaptické NMDA aktivace – halucinace, paranoia, kognitivní deficit)
- neuroprotektivní

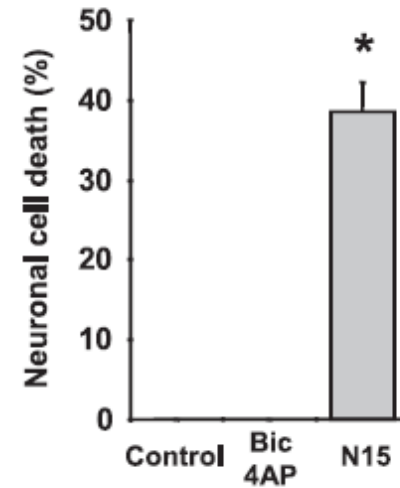
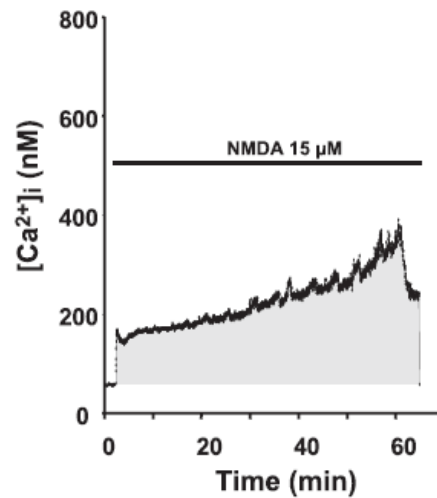
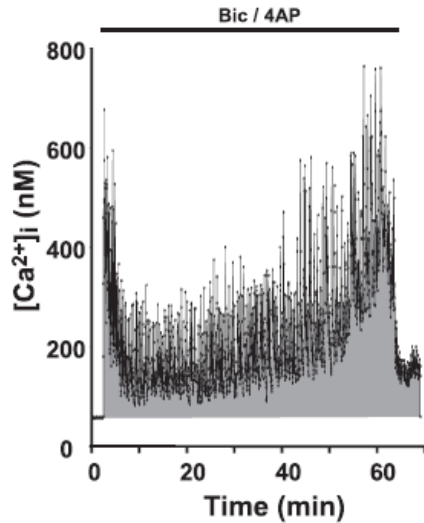
extrasynaptická/tonická aktivace NMDAR:

- neurotoxická



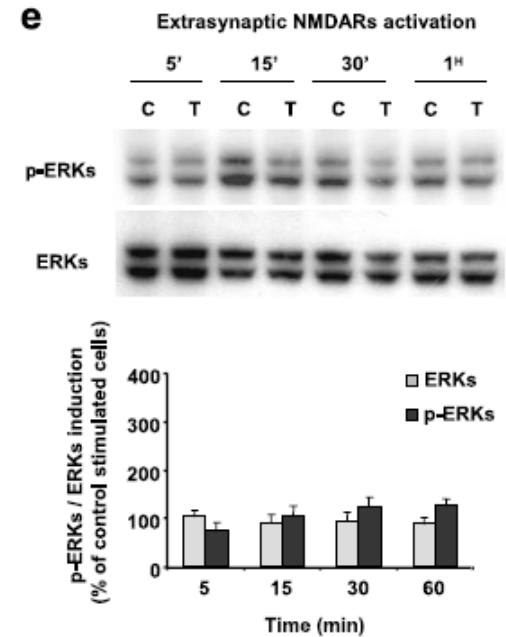
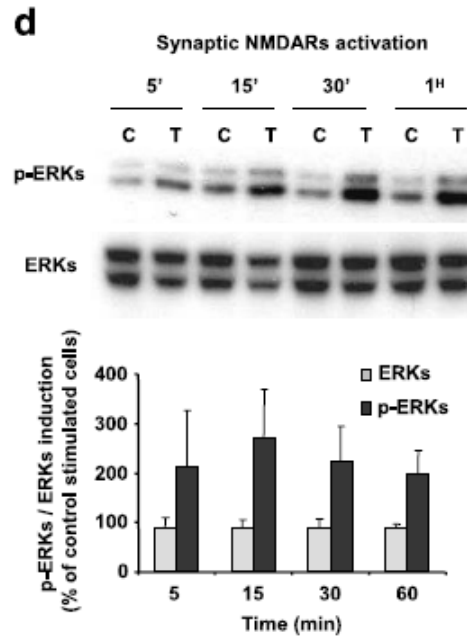
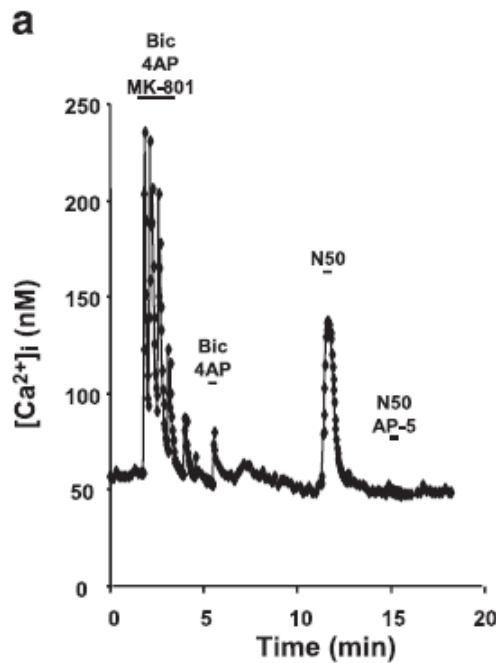
Aktivace NMDAR – synaptická/fazická vs. extrasynaptická/tonická

fazická vs. tonická aktivace NMDAR: intracelulární vápník a buněčná smrt



Aktivace NMDAR – synaptická/fazická vs. extrasynaptická/tonická

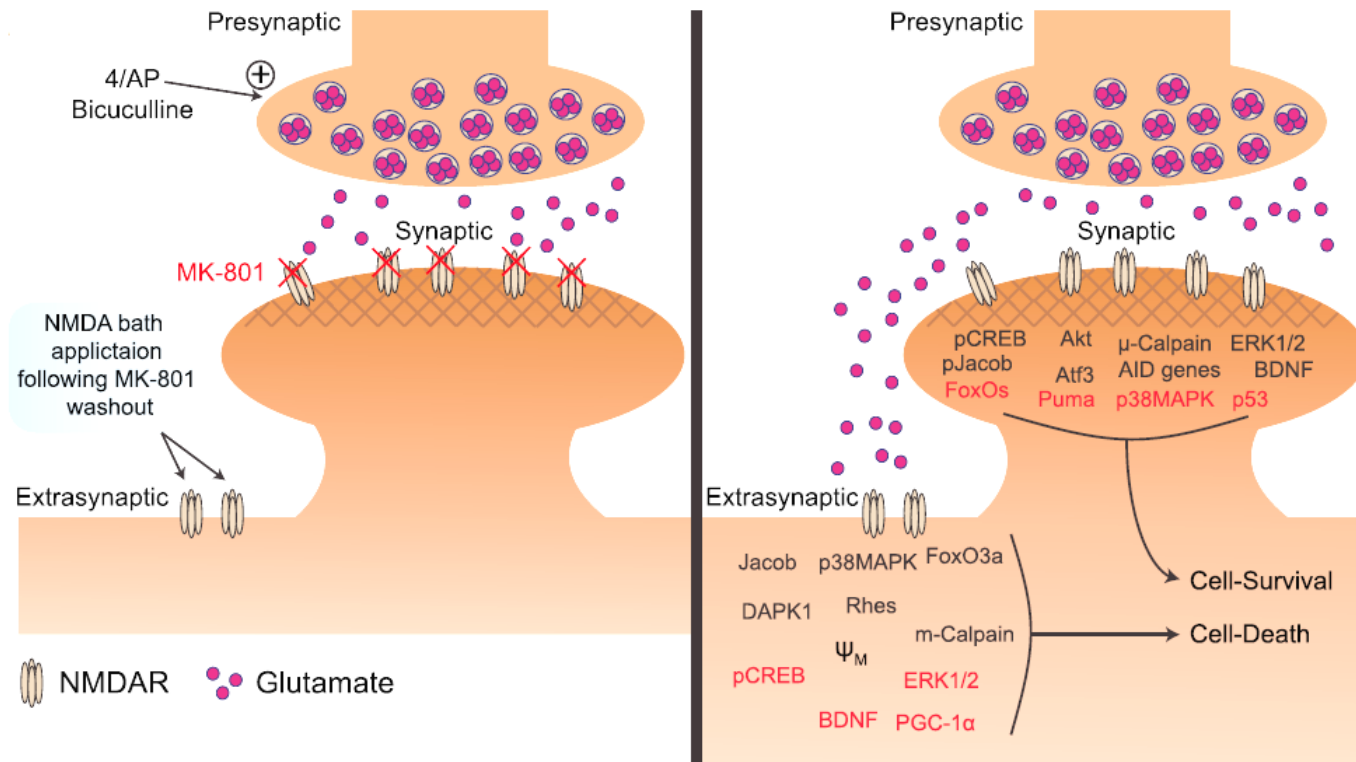
synaptická/fazická vs. extrasynaptická/tonická aktivace NMDAR: fosforylace ERK



Aktivace NMDAR – synaptická/fazická vs. extrasynaptická/tonická

klinicky optimální modulátory NMDAR:

- selektivní inhibice patologické (extrasynaptické/tonické) aktivace NMDAR
- minimální inhibice (příp. i vhodná stimulace) fyziologické (synaptické/fazické) aktivace NMDAR



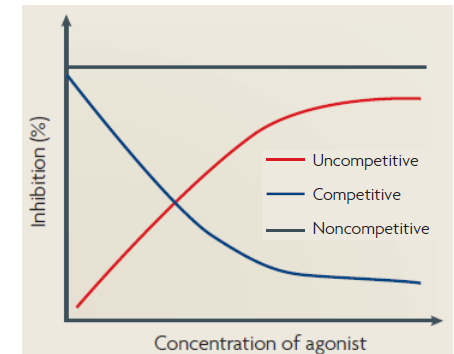
Aktivace NMDAR – synaptická/fazická vs. extrasynaptická/tonická

klinicky optimální modulatory NMDAR:

- selektivní inhibice patologické (extrasynaptické/tonické) aktivace NMDAR
- minimální inhibice (příp. i vhodná stimulace) fyziologické (synaptické/fazické) aktivace NMDAR

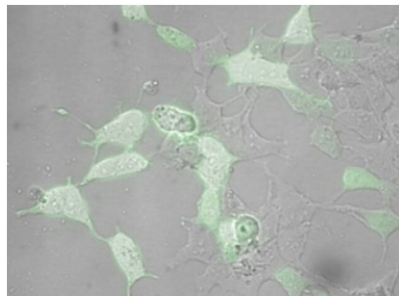
farmakologie klinicky optimálních modulatorů NMDAR:

- “competitive” vs. “uncompetitive” vs. “noncompetitive” inhibition optimální je stoupající inhibice se stoupající koncentrací glutamátu
- rychlost a “use-dependence” navazování/odvazování antagonisty optimální je relativně pomalé use-dependentní navazování optimální je rychlé use-independentní odvazování
- napěťová závislost inhibice optimální je napěťově nezávislá inhibice efektivní i v patologicky depolarizovaných buňkách



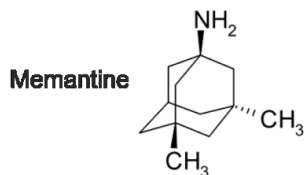
Lipton, 2007

Inhibice heterologně exprimovaných NMDAR: memantin a pregnanolon sulfát

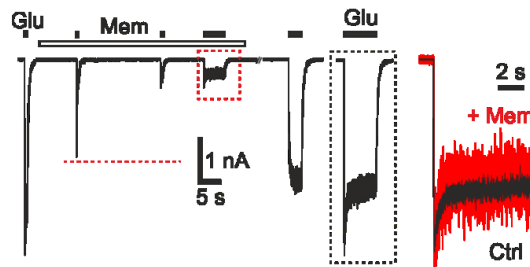


HEK293 buňky
heterologně exprimující podjednotky NMDAR
receptory aktivované aplikací agonisty

A

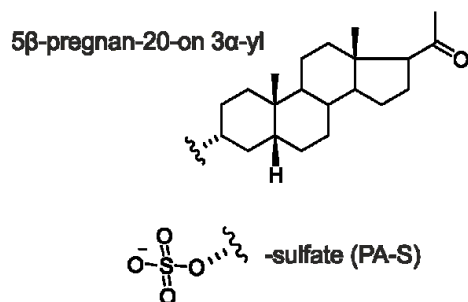


C

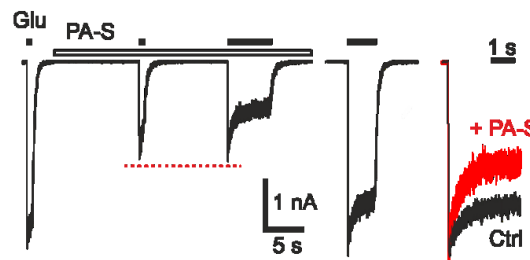


memantin málo selektivní pro
tonicky aktivované NMDAR

B

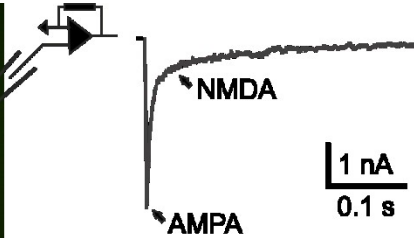
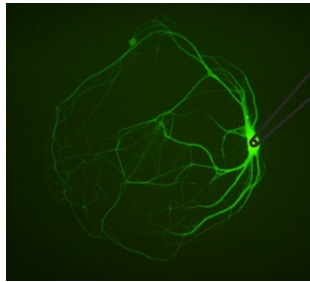


D

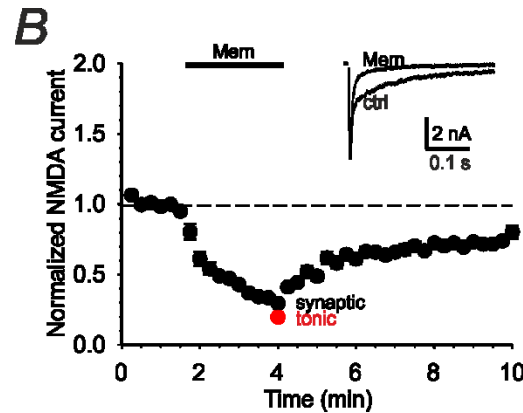
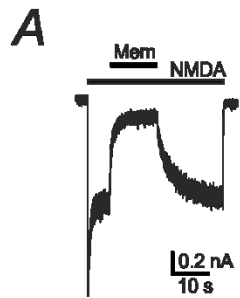


PA-S selektivně inhibuje
tonicky aktivované NMDAR

Inhibice synaptických NMDAR: memantin a pregnanolon sulfát

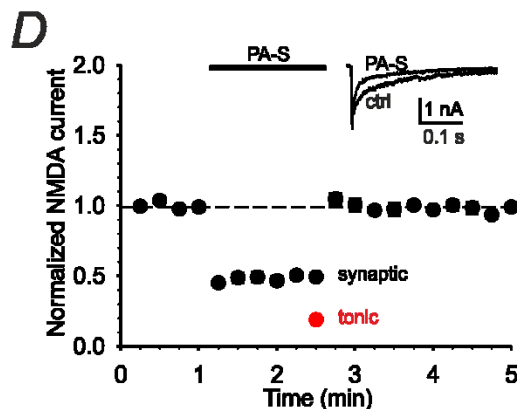
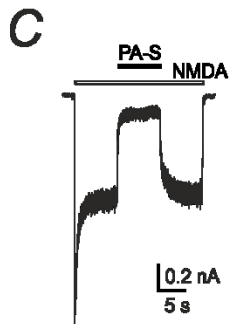


primární hipokampální autaptické neurony
 exprimující nativní NMDAR
 receptory aktivované synaptickým uvolňováním glutamátu



memantin

- ✓ “uncompetitive”
- ✓ relativně pomalé use-dependentní navazování
- x pomalé use-dependentní odvazování
- x napětově závislá inhibice



pregnanolon sulfát

- ✓ “uncompetitive”
- ✓ relativně pomalé use-dependentní navazování
- ✓ relativně rychlé use-independentní odvazování
- ✓ napětově nezávislá inhibice

ZÁVĚR

- paradoxní role glutamátu v CNS: klíčový neurotransmitter i neurotoxin
- vlastnosti fyziologické vs. patologické glutamatergní signalizace
- farmakologické strategie selektivní inhibice patologické ale ne fyziologické glutamatergní signalizace

