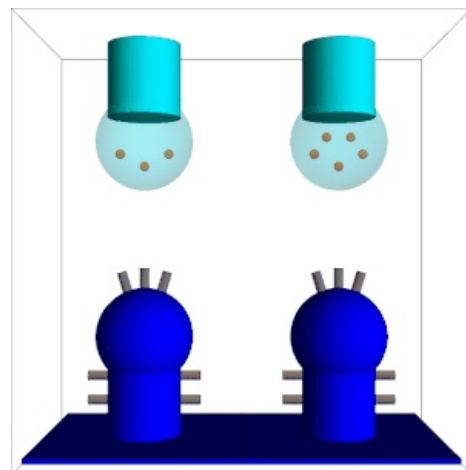


# Excitotoxicita v patogenezi poruch CNS

## Glutamát a jeho excitotoxicita

**Glutamát** hraje důležitou roli ve **vývoji nervové tkáně, její plasticitě a během přenosu excitačních signálů na synapsích**. Pro funkci nervové tkáně je nepostradatelný, avšak ve velkých množstvích působí **excitotoxicky** jako nervový jed.

O excitotoxickém působení glutamátu se někdy hovoří v souvislostech s autismem. O jeho významu v etiopatogenezi této poruchy se však vedou spory.



Excitotoxicita v důsledku nadměrné stimulace glutamátem na NMDA receptorech

## Vliv hypoxie na mozek

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Hypoxie.*

Příčin zvýšení hladiny glutamátu je více. Jako modelový příklad nám poslouží hypoxie, neboť je následována ději, jež vyúsťují v excitotoxické poškození nervové tkáně.

Mozek je závislý doslova „*second to second*“ na hladině kyslíku a glukózy v přicházející krvi. Tato závislost je dána vysokou metabolickou aktivitou nervové tkáně, malými energetickými intracelulárními zásobami a bezpodmínečnou závislostí na aerobním metabolismu glukózy. Pokles perfuze mozku způsobuje kritický nedostatek energetických zdrojů. Neurony potřebují více glukózy a kyslíku než se jim dostává. Zároveň jsou zaplavené glutamátem. Nedostatek energie vede k počínajícímu napětovému selhávání, které trvá-li dostatečně dlouhou dobu, může vyústit v selhání životně důležitých funkcí buňky a v jeho důsledku až v buněčnou smrt.

Pokles energetických zdrojů vede k poklesu hladiny ATP, který omezí funkce iontových pump, jako je např.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpa, která je nezbytná pro udržení vysoké intracelulární koncentrace draslíku (155 mmol/l) a nízké intracelulární koncentrace sodíku (12 mmol/l). Výpadek funkce pumpy vede k poklesu elektrického gradientu na membráně, (depolarizaci) a otevření napětově řízených iontových kanálů. Dochází k aktivaci kaskády dějů, které vyúsťují v **buněčnou smrt**. Podle typu postižení, případně zastoupení konkrétních buněk může dojít buďto k *poškození konkrétních skupin neuronů*, které jsou více zranitelné, či k *poškození všech přítomných neuronů v dané oblasti*, k cévní mozkové příhodě.

Okamžitě po ischemickém postižení mizí normální aktivita mozku v důsledku aktivace draslíkových kanálů a následně se šíří **hyperpolarizace**. Ta vzniká pravděpodobně otevřením draslíkových kanálů, které je ovlivněno lokální koncentrací **ATP,  $\text{H}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$** . *Otevření může být také asociováno s alterací nehemových metaloproteinů a regulací specifických draslíkových kanálů*<sup>[1]</sup>. Tato pravděpodobně ochranná reakce nedokáže udržet hladinu „fosfátů bohatých na energii“ a hladina **ATP i kreatinfosfátu** v následujících minutách od vzniku ischemického poškození rychle klesá<sup>[2]</sup>. Pokles  $\text{pO}_2$  v průběhu ischemie vede ke zvýšené produkci laktátu a buňka prodělává **Pasteurův shift** ze závislosti na aerobním metabolismu na závislost na anaerobní glykolýze.

Výsledná laktátová acidóza snižuje pH ischemické tkáně z normálních 7,3 na hodnoty v rozmezí od 6,8 do 6,2. Tato hodnota závisí na výchozím stavu – množství glukózy, která může být přeměněna na laktát.

Vyplavení draslíku vede druhotně ke zvýšené extracelulární koncentraci draslíku a masivní postupné depolarizaci, která je také označována jako **šíření se deprese**. Rychlá inaktivace  $\text{O}_2$ -senzitivních draselných kanálů může představovat jeden z mechanismů, kterým nervová tkáň zamezuje narůstajícímu efluxu draslíku<sup>[1]</sup>. Ostatní gradienty jsou rovněž ztraceny.

Změna koncentrací intracelulárních iontů:

- **zvýšená** je hladina  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- **snížená** je hladina  $\text{Mg}^{2+}$ .

Extracelulární koncentrace mnoha transmitterů je v průběhu ischemie-hypoxie zvýšená. Depolarizací indukovaný **influx  $\text{Ca}^{2+}$**  napětově řízenými  $\text{Ca}^{2+}$  kanály stimuluje **vyplavení vezikulárního poolu** buňky včetně excitační aminokyseliny **glutamátu**. Zvýšený příjem glutamátu je spojený s příjmem **2  $\text{Na}^+$**  (dle starších zdrojů 3  $\text{Na}^+$ ) a vyloučením  **$\text{K}^+$  a  $\text{HCO}_3^- / \text{OH}^-$** .

S postupujícím poklesem gradientu na membráně je **zvýšený příjem glutamátu zastaven**.

Zajímavostí je, že tyto kanály (GLT-1, EAAT2, EAAT3) mohou být ovlivněny volnými radikály oxidací redox-strany transportéru. Díky narušenému gradientu může dojít až ke změně směru funkce transportéru<sup>[3]</sup>. Výše zmíněné jevy jsou podstatou zvýšené koncentrace

glutamátu v ischemickém mozku, která může dosahovat až tisícinásobku své normální hodnoty.

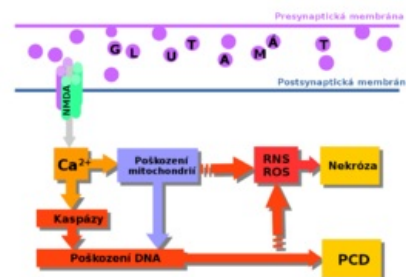
Glutamát akumulující se v synapsích vede k masivní stimulaci svých receptorů, která je zpravidla toxická. Glutamát aktivuje **3 třídy receptorů**:

- NMDA;
- AMPA;
- Kainátový typ.

Tyto receptory mění propustnost pro vápenaté ionty v důsledku stimulace glutamátem (viz obrázek). Ionty pak spouštějí celou řadu letálních reakcí včetně **nitrosativního stresu**<sup>[4]</sup>.

## Onemocnění a terapeutické vyhlídky

Excesivní stimulaci glutamátových receptorů považujeme za první buněčnou reakci při cévní mozkové příhodě. Zvýšenou stimulaci NMDA receptorů nacházíme také u **Alzheimerovy choroby**, kde vede ke zvýšené produkci APP (amyloid precursor protein) a následné kumulaci **beta-amyloidu**. Tento receptor tak představuje zajímavý terapeutický cíl. Problémem však zůstává způsob, kterým by bylo možné selektivně blokovat s buněčnou smrtí spojené NMDA receptory a ostatní, fyziologicky nepostradatelné, vynechat<sup>[5]</sup>. Jistou naději nabízí NR2B podjednotka, které se v poslední době věnuje zvýšená pozornost<sup>[5][6]</sup>. Dnes se má za to, že tyto podjednotky jsou kombinovány s ostatními typy, a tak možnou terapii limitují<sup>[7]</sup>. Jednou z možných příčin neúspěchu je také krátké terapeutické okno. S excitotoxickým poškozením se v neposlední řadě setkáváme u jedné z deseti známých forem **amyotrofické laterální sklerózy**, kdy dochází k mutaci genu pro tvorbu superoxiddismutázy (SOD1, 21q22.11, dědičné dominantně i recesivně). Výpadek funkce SOD1 pak vede ke zvýšenému oxidačnímu stresu, poruše funkcí mitochondrií, destabilizaci RNA, narušení synaptického přenosu a glutamátové excitotoxicitě.



Zvýšená stimulace NMDA receptoru glutamátem vede ke zvýšení intracelulární hladiny vápníku, která stojí na počátku kaskády dějů vedoucích k zániku buňky



ALS – klinický obraz

## Odkazy

### Reference

1. CHIDEKEL, A S, J E FRIEDMAN a G G HADDAD. Anoxia-induced neuronal injury: role of Na<sup>+</sup> entry and Na<sup>+</sup>-dependent transport. *Exp Neurol* [online]. 1997, vol. 146, no. 2, s. 403-13, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9270051>>. ISSN 0014-4886.
2. Welch et al., 1997
3. Nicholls et al., 1990
4. AARTS, Michelle, Yitao LIU a Lidong LIU, et al. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor- PSD-95 protein interactions. *Science* [online]. 2002, vol. 298, no. 5594, s. 846-50, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399596>>. ISSN 0036-8075 (print), 1095-9203.
5. TU, Weihong, Xin XU a Lisheng PENG, et al. DAPK1 interaction with NMDA receptor NR2B subunits mediates brain damage in stroke. *Cell* [online]. 2010, vol. 140, no. 2, s. 222-34, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2820131/?tool=pubmed>>. ISSN 0092-8674 (print), 1097-4172.
6. Hardingham et al., 2010
7. Thomas et al., 2006

### Použitá literatura

- SIEGEL, George J. *Basic Neurochemistry : Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurochemistry*. 8. vydání. Elsevier, 2012. 1093 s. sv. 1. ISBN 978-0-12-374947-5.
- GOLANOV, E, D REIS, Lisheng PENG, Xiaofen ZHONG, Wenfeng ZHANG, Mangala M. SOUNDARAPANDIAN, Cherine BELAL, Manqi WANG, Nali JIA, Wen ZHANG, Frank LEW, Sic Lung CHAN, Yanfang CHEN a Youming LU. Oxygen and Cerebral Blood Flow: implications for neurodegenerative disorders. *Primer on Cerebrovascular Diseases*. Elsevier, 1997, vol. 32, issue 12, s. 58. DOI: 10.1016/B978-012743170-3/50016-9. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780127431703500169>
- HARDINGHAM, Giles E., Hilmar BADING, Lisheng PENG, Xiaofen ZHONG, Wenfeng ZHANG, Mangala M. SOUNDARAPANDIAN, Cherine BELAL, Manqi WANG, Nali JIA, Wen ZHANG, Frank LEW, Sic Lung CHAN, Yanfang CHEN a Youming LU. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010-9-15, vol. 11, issue 10, s. 682-696. DOI: 10.1038/nrn2911. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/doi:10.1038/nrn2911>
- THOMAS, C. G., Hilmar BADING, Lisheng PENG, Xiaofen ZHONG, Wenfeng ZHANG, Mangala M.

SOUNDARAPANDIAN, Cherine BELAL, Manqi WANG, Nali JIA, Wen ZHANG, Frank LEW, Sic Lung CHAN, Yanfang CHEN a Youming LU. Synaptic and Extrasynaptic NMDA Receptor NR2 Subunits in Cultured Hippocampal Neurons: implications for neurodegenerative disorders. *Journal of Neurophysiology*. 2006-03-01, vol. 95, issue 3, s. 1727-1734. DOI: 10.1152/jn.00771.2005. Dostupné z: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/jn.00771.2005?cookieSet=1>