

# Glutamat reseptorer og signaltransduksjon

## Læringsmål:

- Ha grundig forståelse for oppbygningen, funksjonen og utbredelsen av glutamat reseptorer.
- Ha grundig forståelse for prinsippene for signaltransduksjon for glutamat.
- Kunne beskrive syntese, opptak og nedbrytning av glutamat.
- Kjenne til glysins rolle som ko-transmittorsubstans

## Metabolisme og frisetting av glutamat

- Transmitterer glutamat i CNS
- Glutamat i metabolisme
- Fra glukose eller glutamin

## Glutaminsyklus:

- *Glutaminase* i nevroner
- *Glutamin syntetase* i astrocytter

Glutamin transportør

Glutamat transportører

Lagret i synaptiske vesikler

Ca<sup>2+</sup> -avhengig frisetting

## Glutamatreseptor subtyper

### Ionotrope:

- NMDA, NR1 + NR2 subenheter, LOC
- AMPA, GluR1-4, LOC
- Kainat, GluR5-7 og KA1-2, LOC

### Metabotrope:

- mGluR1-8, koplet til IP<sub>3</sub> eller AC

## NMDA-reseptorer

Bindingssteder for:

- Glutamat (åpner  $\text{Ca}^{2+}$  - kanal)
- Spenningsavhengig  $\text{Mg}^{2+}$  -blokade
- Glysin som koagonist
- Kanalblokkere (ketamin)
- Polyamin

## Funksjonelle roller

- AMPA og kainat: rask eksitatorisk synaptisk transmisjon.
- NMDA: langsom komponent til eksitatorisk synaptisk transmisjon + langtidseffekter.
- mGluR: modulerende, inhiberer  $\text{K}^{+}$  - kanaler postsynaptisk, inhiberer  $\text{Ca}^{2+}$  - kanaler presynaptisk, ved å aktivere  $\text{IP}_3$  eller AC + langtidseffekter.

## Synaptisk plastisitet

Kort-tidspotensiering, Long-term depression (LTD), Long-term potentiation (LTP)

## LTP

- Forsterking av synaptisk transmisjon i CNS
- Krever samtidig aktivitet pre- og postsynaptisk
- Gir økt AMPA-reseptoraktivering som følge av NMDA- og mGluR responser:  $\text{Ca}^{2+}$ , PKC, NOS, AA
- Induksjonsfase og vedlikeholdsphase
- Molekylær forståelse av hukommelse

## Legemidler

Relativt få til nå

# Glutamat toksisitet

Læringsmål:

- Forstå grunnlaget for glutamats toksiske effekter (monosodiumglutamat i matvarer).

## Eksitotoksisitet

Kalsium i overskudd!

1. AMPA-R
2. NMDA-R
3. mGluR
4. VDCC
5.  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$  pumpe
6. Glutamat opptak

Økt intracellulær kalsium gir

1. Økt glutamat frisetting
2. Aktivering av proteaser og lipaser
3. Aktivering av NOS
4. Økt AA frisetting

Beskyttelsesmekanismer

## Oksidativt stress

- Mitokondrieaktivitet
- NOS
- AA metabolisme

## Beskyttelse:

- SOD
- Katalase
- Antioksidanter

## Typer celledød:

### Nekrose

Uspesifikk celledød, skader på cellemembranen, cellen svulmer opp og sprekker, mitokondriesvelling, betennelsesreaksjoner.

### Apoptose

Programmert celledød, aktiv prosess, ~intakt plasmamembran, aktivering av enzymer => kromatin kondensering (pyknosis) og kjernefragmentering (karyorrhexis), DNA fragmenteres, protein degradering; cellen skrumper inn og defragmenteres (apoptotiske legemer), fagocyteres.

## Hjerneslag

Skyldes glutamat eksitotoksisitet

Sentral kjerne med nekrose (cellene kan ikke reddes)

omgitt av en penumbra med betennelse og apoptose (cellene kan teoretisk reddes)

## Monosodiumglutamat i matvarer

Krydder (smaksforsterker)

”Chinese Restaurant Syndrome” – noen kan få akutt anfall av nakkestivhet, smerte i brystet, rødme – svekkes med atropin – neppe noe med glutamatreseptorer i CNS å gjøre.

# Legemidler med effekt på glutamatreseptorer

Læringsmål:

- Kjenne legemiddeleksemplenes effekter på CNS.
- Kunne kort og skjematisk redegjøre for legemiddeleksemplenes anvendelsesområder.

## Glutamatreseptorer ved demens Alzheimers sykdom

Nevrodegenerativ sykdom, eksitotoksisitet

Molekylært karakterisert ved:

- Tau (fosforylert) i nevrofibrillære floker
- Beta-amyloid protein ( $A\beta$ ) i amyloide plakk

APP prosessering:

APP, sekretaser, presenilin.

Relativt selektivt tap av kolinerge nevroner.



Behandlingsstrategi:

- Kolinesterasehemmer (donepezil)
- NMDA-reseptor antagonist, spennings-avhengig, non-kompetitiv (memantin).  
Blokkerer virkningen av patologisk økt NMDA-reseptor-stimulering.

Bivirkninger og toksiske effekter av memantin: CNS: hallusinasjoner, forvirring, svimmelhet, hodepine, tretthet.

Glutamatreseptorer ved anestesi

Ved kirurgi ønsker man: bevissthetstap, analgesi og muskelrelaksasjon.

Molekylære mekanismer: interagerer med membranproteiner, for eksempel øker aktiviteten til GABA<sub>A</sub>-reseptorer eller hemmer eksitatorisk transmisjon (bl.a. glutamaterg).

Nevroners følsomhet:

Sensoriske systemer > hippocampus (hukommelse) > andre (motorisk, refleks, respirasjon, autonome)

Effekt på blodtrykk, hjerte, respirasjon er viktig for anvendelse og bivirkninger.

## Ketamin

NMDA-kanal-blokker

Virker som englestøv

Dissosiativ anestesi: sensorisk hemming, analgesi, amnesi, bevegelsesparalyse, men uten bevissthetstap.

Økt blodtrykk og hjerterefrekvens, ingen respirasjonsdepresjon.

Kirurgi hos barn og i felt.

Bivirkninger og toksiske effekter av ketamin:  
CNS: hallusinasjoner, ufrivillige bevegelser ved oppvåkning. Forbigående takykardi og forhøyet blodtrykk. Overdose: kramper, hjertearytmier, respiratorisk depresjon.