

JAK NEURONY KONTROLUJĄ AKTYWNOŚĆ MÓZGU? ZNACZENIE DYNAMIKI ZMIAN W POBUDZAJĄCEJ SYNAPSIE GLUTAMINIANERGICZNEJ

How do neurons control brain activity?
The importance of dynamic of changes in a glutamatergic excitatory synapse

Łukasz Zarębski, Aleksandra Wrzos, Magdalena Sowa-Kućma (Rzeszów)

Streszczenie

Warunkiem prawidłowego funkcjonowania mózgu jest sprawnie działająca sieć połączeń pomiędzy neuronami. W komunikacji między komórkami nerwowymi zasadniczą rolę odgrywają synapsy pobudzające, w obrębie których znajdują się dwa najważniejsze typy receptorów glutaminianergicznych – AMPA i NMDA. Prawidłowa budowa oraz liczba tych receptorów warunkuje właściwą komunikację między neuronami. Skład synapsy pobudzającej ulega ciągle dynamicznym zmianom, które są ściśle kontrolowane przez liczne białka (tzw. białka gęstości postsynaptycznej; PSD) oddziaływujące bezpośrednio lub pośrednio z receptorami. Od tych białek zależy liczebność i lokalizacja receptorów, a także ich budowa, co w konsekwencji przekłada się na właściwości receptora (np. wzrost lub spadek przepuszczalności dla jonów). Istnienie gęstej sieci prawidłowo działających białek gęstości postsynaptycznej zapewnia sprawne funkcjonowanie sieci neuronowych i całego organizmu. Wszelkie nieprawidłowości z nimi związane mogą prowadzić do rozwoju różnych zaburzeń.

Abstract

The proper functioning of the brain depends on an efficient neural network. Excitatory synapses (located mainly on dendritic spines) play a key role in the communication between neurons. One of their most important elements are ionotropic receptors, such as NMDA and AMPA. Thus, the correct structure and number of these receptors determines the proper functioning of the entire neural networks. The composition of the excitatory synapse is constantly changing dynamically, which is strictly controlled by numerous proteins (so-called postsynaptic density proteins; PSD) interacting directly or indirectly with receptors. PSD proteins determine the number and location of receptors as well as their structure, which in turn translates into the properties of the receptor (e.g. increase or decrease in ion permeability). The existence of a network of properly functioning postsynaptic density proteins ensures the smooth functioning of neural networks and the entire body. On the other hand, any abnormality can lead to the development of various disorders (e.g. depression).

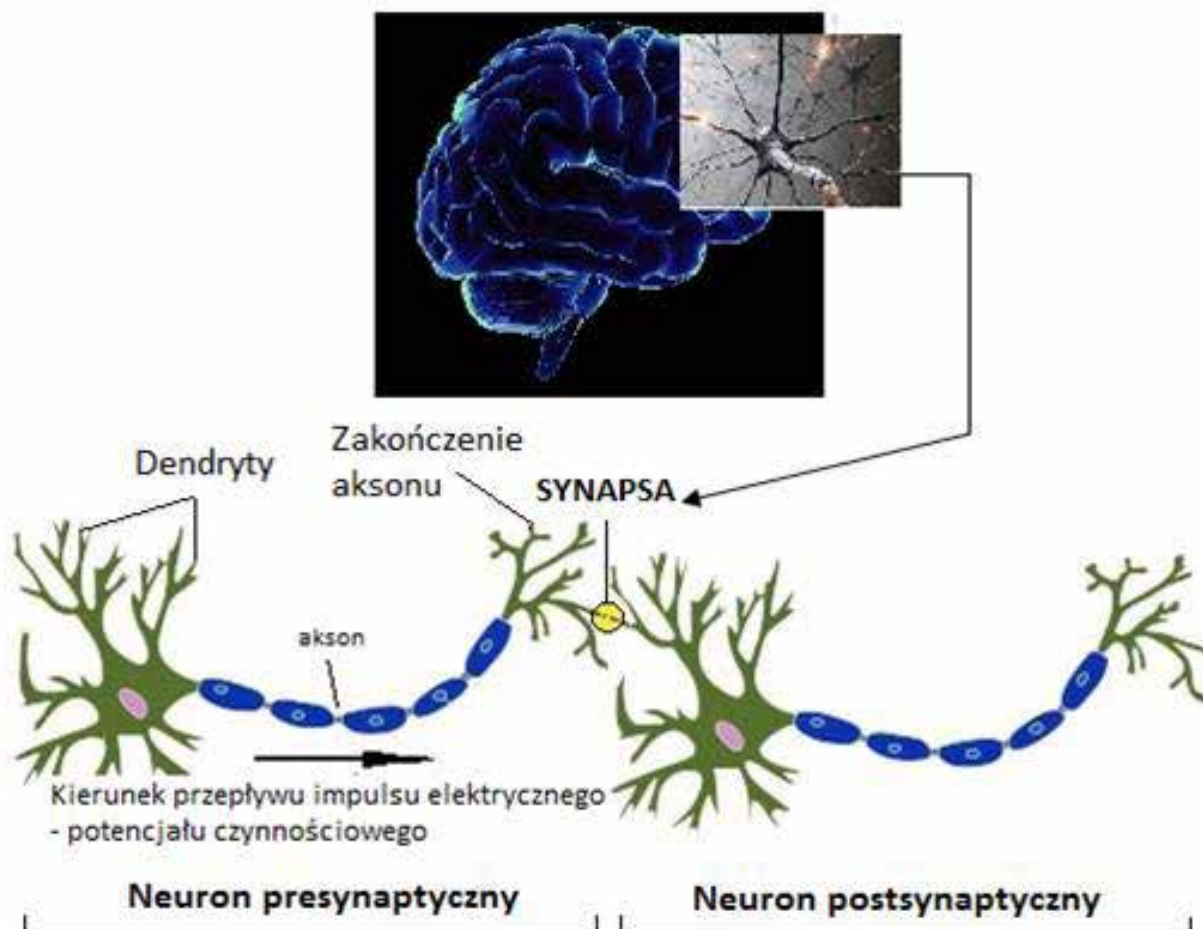
Wprowadzenie

Komórki nerwowe ludzkiego mózgu, tworzące skomplikowane sieci neuronalne (Ryc. 1), w każdej sekundzie przesyłają pomiędzy sobą ogromną liczbę

sygnałów o charakterze pobudzającym lub hamującym. Należy zaznaczyć, że zarówno pobudzenie, jak i hamowanie neuronu są procesami aktywnymi, związanymi z szeregiem zmian, jakie muszą zajść w komórce. Mechanizm transmisji (przekazywania)

sygnału między neuronami wiąże się z aktywacją synaps elektrycznych lub chemicznych, przy czym funkcjonowanie tych drugich zależne jest od rozproszonego układu substancji o charakterze neuroprzeźkaźników (neurotransmiterów). Całkowita liczba

czenia aksonu na skutek depolaryzacji błony presynaptycznej, co powoduje otwarcie specyficznych kanałów jonowych umożliwiających napływ jonów wapnia (Ca^{2+}) do komórki. Wapń jest czynnikiem wyzwalającym uwolnienie neuroprzeźkaźnika zmag-



Ryc. 1. Schemat budowy połączeń między neuronami (sieci neuronalnych) z uwzględnieniem szczegółów budowy komórki nerwowej.

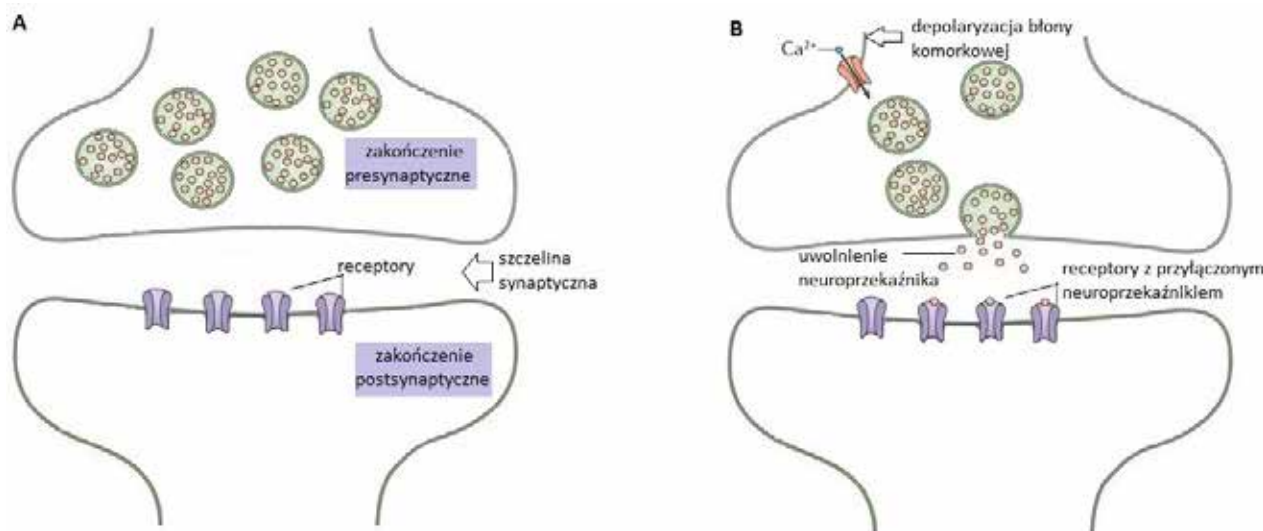
neuroprzeźkaźników nie jest znana, szacuje się jednak, że może ich być ponad 100 [9]. W zależności od wywołwanego efektu dzielimy je na dwie główne grupy: powodujące pobudzenie komórki nerwowej (neuroprzeźkaźniki pobudzające) oraz działające przeciwnie, czyli hamujące jej aktywność (neuroprzeźkaźniki hamujące). W celu zachowania równowagi w tym złożonym układzie niezbędna jest ciągła regulacja procesów odpowiadających zarówno za pobudzenie, jak i hamowanie przewodnictwa nerwowego. Z punktu widzenia prawidłowego funkcjonowania mózgu, szczególne znaczenie wydaje się mieć utrzymanie balansu pomiędzy pobudzającym kwasem glutaminowym (glutaminian; Glu) a hamującym kwasem γ -aminomasłowym (GABA).

W synapsie chemicznej mechanizm działania neuroprzeźkaźników rozpoczyna się od aktywacji zakoń-

zynowanego w pęcherzykach synaptycznych zakończeń presynaptycznych do szczeliny synaptycznej. Następnym krokiem jest dyfuzja zawartości pęcherzyków do szczeliny synaptycznej i ich połączenie z receptorami neuronu postsynaptycznego, co w konsekwencji prowadzi do pobudzenia bądź zahamowania komórki nerwowej i przekazu sygnału do jej wnętrza (Ryc. 2) [9].

Jak dotąd znajomość budowy synapsy chemicznej wydaje się być nazbyt ogólna i prawdopodobnie skrywa w sobie jeszcze wiele tajemnic. Jedną z nich jest na przykład niewystarczająca wiedza na temat białek synaptycznych i ich funkcji, które do tej pory są zbyt słabo poznane lub tylko domniemywane. Scharakteryzowanie nowych białek presynaptycznych może ułatwić zrozumienie przede wszystkim mechanizmów związanych z uwalnianiem

neuroprzebieżników do szczeliny synaptycznej, z kolei lepsze poznanie funkcji oraz możliwości oddziaływań białek postsynaptycznych przybliży nas do pełniejszego zrozumienia mechanizmów generowania odpowiedzi wewnątrzkomórkowych.



Ryc. 2. Schemat budowy synapsy chemicznej. A. w stanie niebudowanym; B. w stanie pobudzonym. Opracowano na podstawie [20].

Część postsynaptyczna specjalizuje się w odbieraniu sygnału neuroprzebieżnika uwolnionego z zakończenia presynaptycznego i przetwarzaniu go na sygnały elektryczne (polegające na przepływie prądów jonowych do wnętrza i na zewnątrz komórki) i/lub biochemiczne. Głównymi i najważniejszymi składnikami błony postsynaptycznej są niewątpliwie receptory, osadzone w gęstej i bogatej sieci białkowej (białka gęstości postsynaptycznej; PSD), w skład której wchodzi cząsteczki kotwiczące, enzymy sygnalizacyjne, składniki cytoszkieletu i inne białka błonowe. Synapsy pobudzające i hamujące różnią się w organizacji molekularnej. Ze względu na fakt, że szczególnie złożona i dynamiczna w składzie i regulacji jest błona postsynaptyczna synapsy pobudzającej, będzie ona przedmiotem dalszych rozważań. Zawiera ona setki różnych białek, które odgrywają kluczową rolę w modulacji aktywności synapsy pobudzającej i dostosowują ją do aktualnych potrzeb komórki. Jednym z mechanizmów jest udział w procesie zmian składu receptorowego w błonie komórkowej, dzięki czemu możliwe jest zachowanie właściwych proporcji pomiędzy różnymi typami receptorów. Jest to szczególnie istotne w przypadku receptorów dla kwasu glutaminowego (GluR), których aktywność wydaje się być nadrzędna dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Co istotne, zarówno receptory GluR, jak i wiele towarzyszących im białek PSD jest niezbędnych dla procesu funkcji poznawczych, a nie-

prawidłowości w ich funkcjonowaniu mogą skutkować rozwojem chorób psychicznych [24].

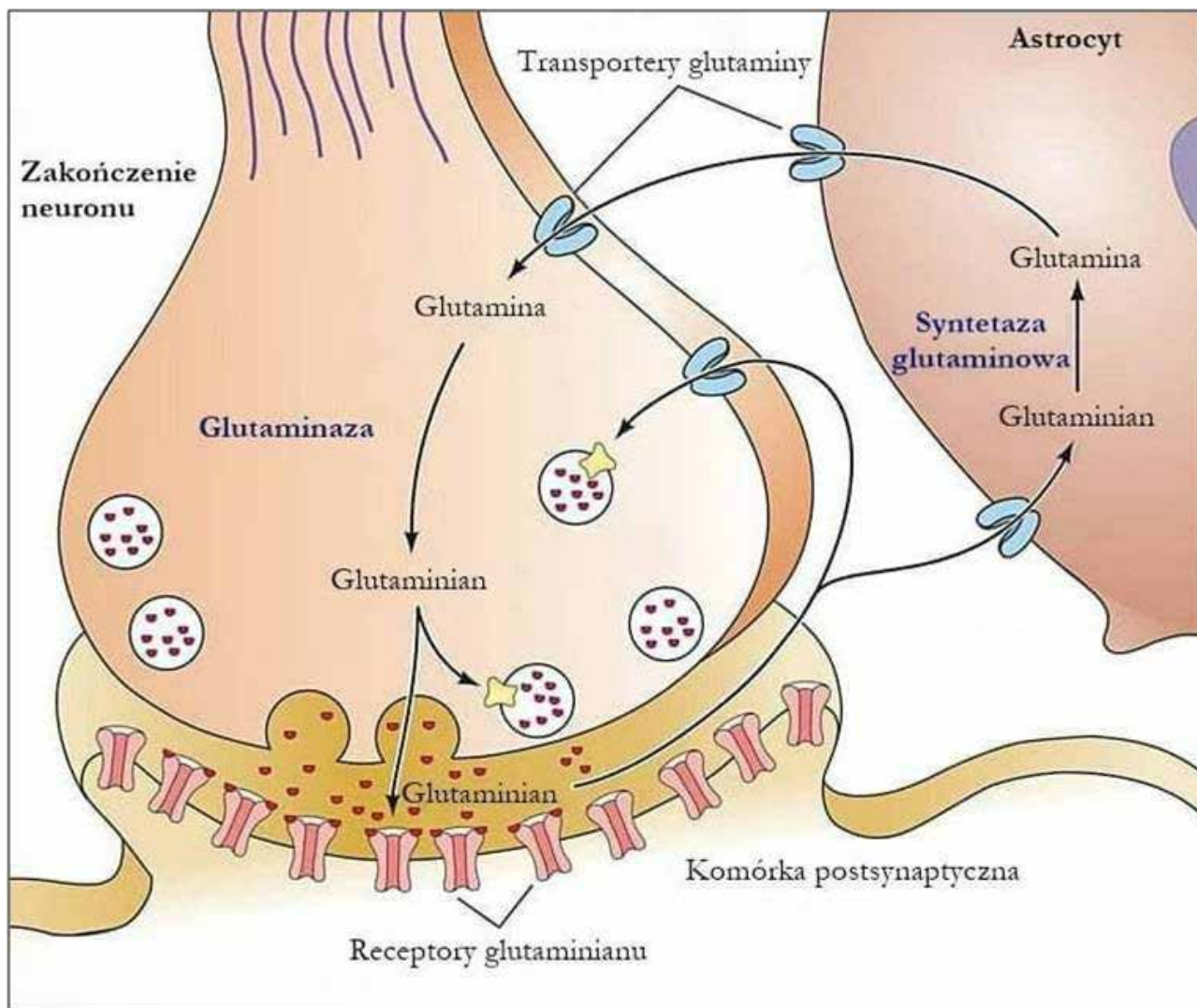
Glutaminian jako główny pobudzający neuroprzebieżnik w ośrodkowym układzie nerwowym

Kwas glutaminowy (Glu) jako główny neuroprzebieżnik pobudzający w mózgu bierze udział w większości zachodzących w nim reakcji pobudzeniowych i występuje w około 90% połączeń synaptycznych [21]. Pierwszym etapem, istotnym dla transmisji glutaminianergicznej, jest synteza glutaminianu. W związku z faktem, że nie jest on w stanie przekroczyć bariery krew-mózg samodzielnie, a tylko za pomocą aktywnych mechanizmów transportu przebłonowego (wyspecjalizowane białka transportujące: EEAT i VGLUT), w warunkach fizjologicznych większość glutaminianu występującego w mózgu powstaje w przebiegu cyklu przemian glutamina-glutaminian (Ryc. 3).

Glutamina jest uwalniana przez astrocyty, pobierana przez neuron, a następnie w zakończeniu presynaptycznym neuronu przekształcana w Glu przy udziale mitochondrialnego enzymu – glutaminazy [28]. Inną, mniej znaczącą drogą syntezy glutaminianu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jest transaminacja (przeniesienie grupy aminowej z aminokwasu na keto-kwas) kwasu α -ketoglutarynowego, będącego związkami pośrednim w przebiegu cyklu Krebsa (cykl przemian biochemicznych prowadzących do wytworzenia energii). Powstały glutaminian jest upakowywany w pęcherzyki synaptyczne przy pomocy enzymu ATP-azy

zależnej od jonów magnezu i w tej postaci jest gotowy do uwolnienia do szczeliny synaptycznej [28].

każnictwo nerwowe [23]. Ta grupa receptorów zbudowana jest z czterech podjednostek białkowych,



Ryc. 3. Synteza i metabolizm kwasu glutaminowego w synapsie pobudzającej. Opracowano na podstawie [28].

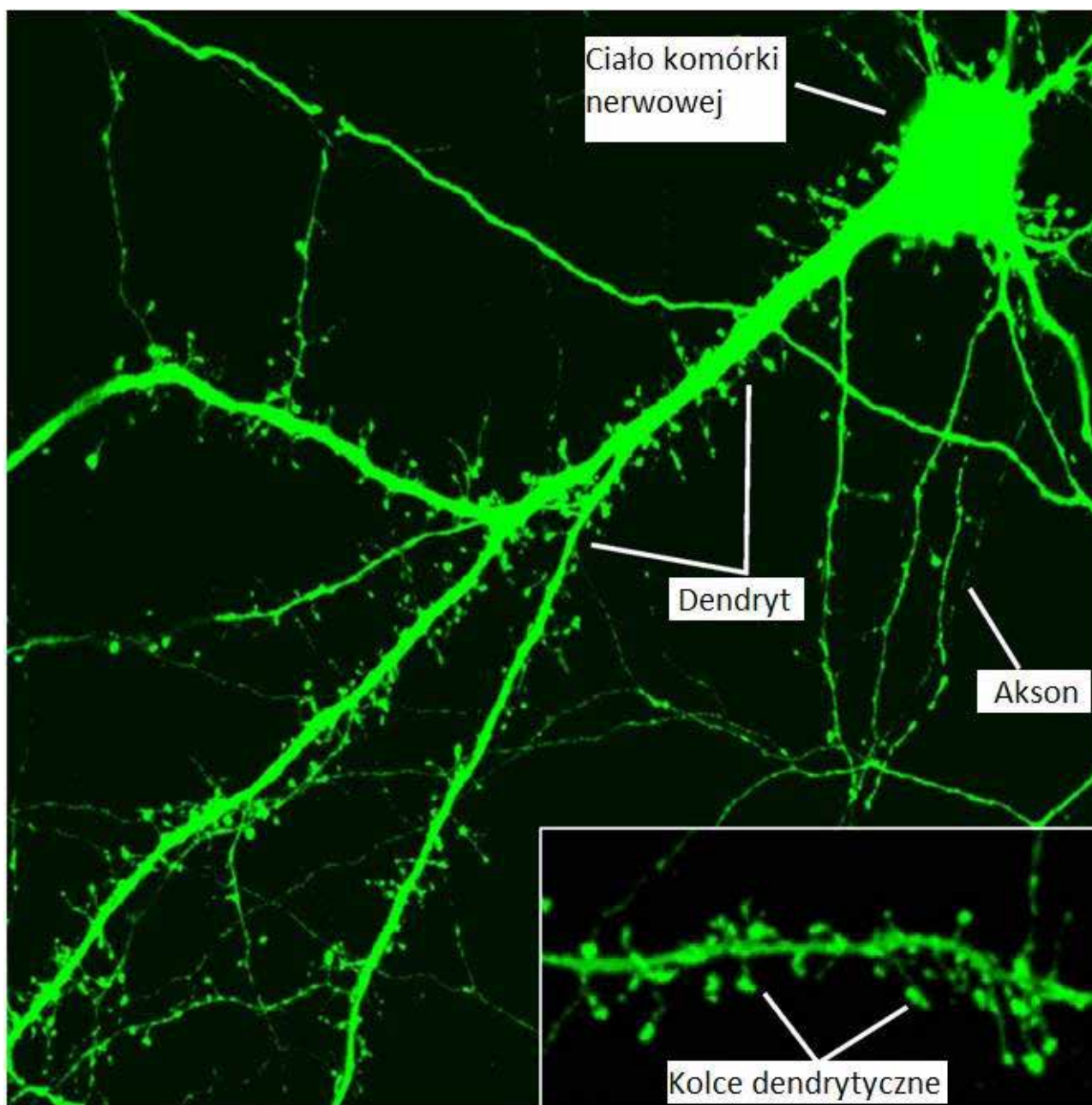
Części postsynaptyczne synaps pobudzających na głównych neuronach mózgu ssaków występują w ponad 90% na małych wypukłościach zwanych kolcami dendrytycznymi (Ryc. 4) [24]. Depolaryzacja błony komórkowej skutkuje uwolnieniem glutaminianu do szczeliny synaptycznej. Zasadniczo Glu działa poprzez aktywację dwóch typów receptorów: jonotropowych oraz metabotropowych. Receptory metabotropowe są sprzężone z dużym trójpodjednostkowym białkiem G oraz związane z kaskadą układu wtórnych przekaźników poprzez enzymy takie jak cyklaza adenylanowa czy fosfolipaza C. Po przyłączeniu do receptorów endogennego liganda (Glu) odpowiadają one za wolne przekaźnictwo synaptyczne w mózgu. Receptory jonotropowe, będące przedmiotem szerszej dyskusji w dalszej części pracy, w zakresie budowy molekularnej są związane z kanałami jonowymi i odpowiadają za szybkie prze-

a ich skład determinuje przepuszczalność kanału dla wybranych jonów. Przyłączenie się cząsteczki glutaminianu do miejsca wiązania na receptorze prowadzi do zmian konformacji (budowy przestrzennej) kanałów jonowych, w wyniku których dochodzi do przepływu (dokomórkowego lub odkomórkowego) prądów jonowych – głównie sodowych (Na^+), potasowych (K^+) i wapniowych (Ca^{2+}) – istotnych dla funkcjonowania neuronu i przekazania sygnału do wnętrza komórki [23]. Wśród receptorów jonotropowych aktywowanych przez glutaminian wyróżniamy: receptory AMPA, NMDA oraz kainianowe (KA) (nazwy pochodzą od ich selektywnych agonistów, odpowiednio kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego w przypadku receptora AMPA i kwasu N-metylo-D-asparaginowego dla receptora NMDA oraz kwasu kainowego) [27].

Po pobudzeniu komórki glutaminian oddysocjuje od receptorów i jest usuwany ze szczeliny synaptycznej. Dzieje się to przy pomocy wysoce specyficznych transporterów Glu, znajdujących się zarówno w komórkach glejowych - astrocytach, jak i w zakończeniach neuronów. Astrocyty przy udziale syntazy glutaminowej przekształcają już wykorzystany glutaminian w glutaminę, która jest następnie transportowana do zakończeń nerwowych. W ten

Dynamika zmian w synapsie pobudzającej

Regulacja liczby i właściwości receptorów Glu, w szczególności jonotropowych, jest ważnym elementem kontroli pobudzenia w układzie nerwowym. Podlega ona ścisłej kontroli przez występujące w synapsach neuroprzekaźniki, a także związki takie jak hormony czy ksenobiotyki (substancje chemiczne niebędące naturalnym składnikiem żywego



Ryc. 4. Kolce dendrytyczne. Zdjęcie mikroskopowe zaadaptowano z [19].

sposób możliwe jest stałe odnawianie i dostarczenie Glu nawet po jego użyciu [28] (Ryc. 3).

organizmu). W zależności od warunków liczba receptorów w synapsie może wzrastać (tzw. regulacja w górę; ang. *up-regulation*) lub spadać (tzw. regulacja w dół; ang. *down-regulation*). Konsekwencją tego

jest odpowiednio wzmocnienie lub osłabienie przewodzonego sygnału przez synapsę [18]. Wskazane mechanizmy mogą stanowić potencjalne molekularne podłoże zjawiska zwanego plastycznością synaptyczną. Plastyczność synaptyczna zaangażowana jest w regulację procesu neurogenezy, uczenia się, a także uczestniczy w konsolidacji (utrwalaniu) śladów pamięciowych [2]. Należy również podkreślić, że zaburzenia neuroplastyczności mają istotne znaczenie dla etiopatogenezy wielu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego [4]. Najnowsze badania naukowe wskazują, że dynamiczny model synapsy, w którym skład receptorów nieustannie się zmienia w zależności od czynników zewnętrznych, może stanowić kluczowy element regulacji procesów neurotransmisji.

Receptory AMPA

Pierwszy z omawianych typów receptorów glutaminianergicznych, uczestniczący w podstawowej transmisji synaptycznej, należy do grupy receptorów jonotropowych przepuszczalnych dla jonów sodu i potasu. Receptory AMPA mogą być zbudowane z czterech typów podjednostek: GluR1, GluR2, GluR3 i GluR4, które łączą się ze sobą w różnej konfiguracji tworząc tetramery (cząsteczki zbudowane z 4 podjednostek) [23]. Proces syntezy nowych receptorów zachodzi w siateczce śródplazmatycznej (retikulum endoplazmatyczne, ER), która odpowiada za eksport nowoutworzonych receptorów do synapsy. W zależności od budowy receptora AMPA, proces jego transportu i wbudowywania w błonę komórkową może zależeć od aktywności komórki lub od niej nie zależeć [17].

Maszyneria odpowiedzialna za syntezę nowych białek zlokalizowana jest w ciele neuronu, stąd konieczny jest transport nowych receptorów celem wbudowania ich w błonę postsynaptyczną. Białka motoryczne z rodziny kinezyn transportują je wzdłuż włókien cytoszkieletu (sieć włóknistych struktur białkowych zbudowanych m.in. z białka aktyny i tubuliny), zaś ostatni etap wędrówki nowosyntetyzowanych receptorów odbywa się w kolcach dendrytycznych wzdłuż włókien aktynowych, na których zlokalizowana jest większość synaps pobudzających [17]. Aby nowe receptory mogły zostać wbudowane w błonę komórkową, konieczne jest ich oddziaływanie z licznymi białkami (np. SAP97) zlokalizowanymi w błonie postsynaptycznej lub w jej pobliżu. Co istotne, białka te zawierają charakterystyczne fragmenty, które odpowiadają za ich łączenie z innymi białkami, dzięki czemu mogą one stabilizować receptory w błonie komórkowej poprzez oddziaływania

z białkami rusztowania komórkowego (ang. *scaffolding proteins*) [3].

Wbudowanie receptorów jest konieczne, aby komórka postsynaptyczna mogła odebrać sygnał od komórki presynaptycznej [6]. Z drugiej strony nadmiar receptorów w błonie postsynaptycznej może prowadzić do nadmiernego pobudzenia komórki. Stąd obok mechanizmów odpowiedzialnych za wbudowywanie białek receptorowych w błonę komórkową, istnieją takie, które warunkują ich internalizację (przenoszenie z powrotem do wnętrza komórki). Tak ścisła i precyzyjna kontrola liczebności receptorów w błonie komórkowej jest niezwykle istotna w regulacji siły synapsy i tym samym dla prawidłowego funkcjonowania komórki. Wiadomo na przykład, że endocytoza receptorów AMPA i zmniejszenie ich liczby na powierzchni błony postsynaptycznej może leżeć u podstaw niektórych zmian plastycznych, takich jak np. długotrwałe osłabienie synaptyczne (ang. *long term depression LTD*) [17].

Receptory NMDA

Receptory NMDA również są jonotropowymi receptorami glutaminianergicznymi, jednak różnią się niektórymi właściwościami od wspomnianych wcześniej receptorów AMPA. Przede wszystkim, poza jonami sodu i potasu, są one przepuszczalne również dla jonów wapnia. Natomiast jony magnezu, łącząc się ze swoistymi miejscami wiązania w kanale jonowym, uniemożliwiają przepływ jonów i hamują działanie receptora [10]. Co więcej, receptory NMDA mogą zostać aktywowane tylko w obecności Glu i glicyny oraz pod warunkiem silnego pobudzenia komórki, które jest niezbędne nie tylko do powstania długotrwałego wzmocnienia, ale także osłabienia synaptycznego. NMDA, tak jak AMPA, są zbudowane z czterech podjednostek, których budowa jest podobna do podjednostek GluR1-GluR4 [16, 17]. Transport wzdłuż dendrytów odbywa się podobnie jak w przypadku receptorów AMPA, przy udziale białek z rodziny kinezyn, a w kolcu dendrytycznym odbywa się to dzięki miozynie i innym białkom, które są związane ze szkieletem aktynowym [1].

Znaczenie zmian zachodzących w synapsie pobudzającej

Receptory AMPA i NMDA, mimo różnic w mechanizmie działania, zazwyczaj współwystępują w synapsie, a ich liczba i wzajemne proporcje są wykładnikiem determinującym efektywność przewodzenia pobudzeń układu Glu. W związku z tym

zaburzenia homeostazy receptorowej generują poważne konsekwencje, które w krytycznych sytuacjach mogą nawet prowadzić do rozwoju chorób. Wiadomo na przykład, że długotrwała aktywacja receptorów Glu powiązana z regulacją w górę może skutkować nadmierną aktywacją syntazy tlenku azotu (ang. *nitric oxide synthase*; NOS), upośledzeniem funkcjonowania mitochondriów, a także wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (wolnych rodników). W efekcie dochodzi do wystąpienia przewlekłego stresu oksydacyjnego i w jego następstwie do oksydacyjnych uszkodzeń lipidów, białek czy nawet samego DNA, prowadzących ostatecznie do śmierci komórki [14]. Taki proces jest nazywany ekscytotoksycznością. Aby uniknąć wystąpienia ekscytotoksyczności, musi nieustannie dochodzić nie tylko do zmian liczby i aktywności receptorów w synapsie, ale też do modyfikacji ich składu podjednostkowego bądź osłabienia funkcji poprzez liczne modyfikacje potranslacyjne, jakim mogą ulegać białka wchodzące w skład receptora. Wiadomo bowiem, że zarówno kombinacja podjednostek receptora, jak i pojawiające się w nim modyfikacje, mogą być kluczowe dla aktywności receptora (zmiana przewodności kanału jonowego; oddziaływanie z innymi białkami błonowymi i zmiana aktywności białek wewnątrzkomórkowych) [13].

Przez długi czas uważano, że wystarczającym wyjaśnieniem zmian funkcjonalnych w transmisji pobudzającej są modyfikacje potranslacyjne (np. fosforylacja) zlokalizowane w postsynaptycznych receptorach błonowych. Jednak badania z ostatnich 20 lat zdestabilizowały statyczny obraz synaps pobudzających i ujawniły ich wysoce dynamiczną strukturę. Teraz wiadomo, że receptory glutaminianergiczne podlegają nie tylko konstytutywnemu przemieszczaniu się do i z powierzchni komórki, z okresem półtrwania na powierzchni wynoszącym kilka minut, ale wykazują również ruchliwość boczną wzdłuż powierzchni komórki między regionami synaptycznymi i pozasynaptycznymi [17]. Są one dostarczane i usuwane z błon synaptycznych w sposób regulowany przez aktywność neuronalną lub stopień elektrycznej stymulacji neuronu. Mechanizmy te kontrolują nie tylko liczbę receptorów, ale także skład podjednostek receptorów, co może krytycznie wpływać na funkcjonowanie synaps pobudzających. Jak omówiono powyżej, regulacja ruchu receptorów do synaps i w ich obrębie jest wieloetapowa oraz odbywa się pod kontrolą licznych białek. Duże znaczenie dla utrzymania prawidłowego składu receptorowego w obrębie błony mają białka gęstości postsynaptycznej (PSD; np. PSD-95, Shank3/ProSAP2) oddziałujące z receptorami poprzez domeny PDZ i inne białka

rusztowania komórkowego (np. Homer czy CaMKII) oraz same receptory (Ryc. 5).

PSD-95 jest białkiem z rodziny kinaz guanylanowych związanym z błoną postsynaptyczną synapsy pobudzającej, posiadającym wysoce rozwiniętą zdolność organizacji i grupowania kompleksów białkowych w obszarze gęstości synaptycznej. Oddziałuje zarówno z podjednostkami receptora AMPA (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4), jak i NMDA (GluN1, GluN2A, GluN2B), białkami rusztowania (Shank2, 3; Homer) i innymi. Wiadomo, że PSD-95 stabilizuje receptory glutaminianergiczne w PSD i zapewnia połączenie między receptorem NMDA a wewnątrzkomórkowymi cząsteczkami sygnalizacyjnymi [12]. Ponadto uczestniczy w wielu etapach przegrupowania synaptycznego, w tym również poprzez kooperację z kinazą białkową zależną od jonów wapnia i kalmoduliny (CaMKII) [8]. Wykazano również, że znaczącą rolę w utrzymaniu prawidłowej organizacji białek w PSD odgrywają jony cynku [22]. Zatem optymalne stężenie tego pierwiastka śladowego w komórce stanowi ważny czynnik zapewniający prawidłowe funkcjonowanie synaps pobudzających. Jedno z białek PSD - transporter cynku 1 (ZnT-1; odpowiedzialny za homeostazę cynku w komórce) jest bezpośrednio związany z podjednostką GluN2A receptora NMDA, tworząc kompleks, który może być modulowany przez plastyczność synaptyczną. Zaburzenie ekspresji ZnT-1 prowadzi do znacznej zmiany w dynamice synapsy pobudzającej [15].

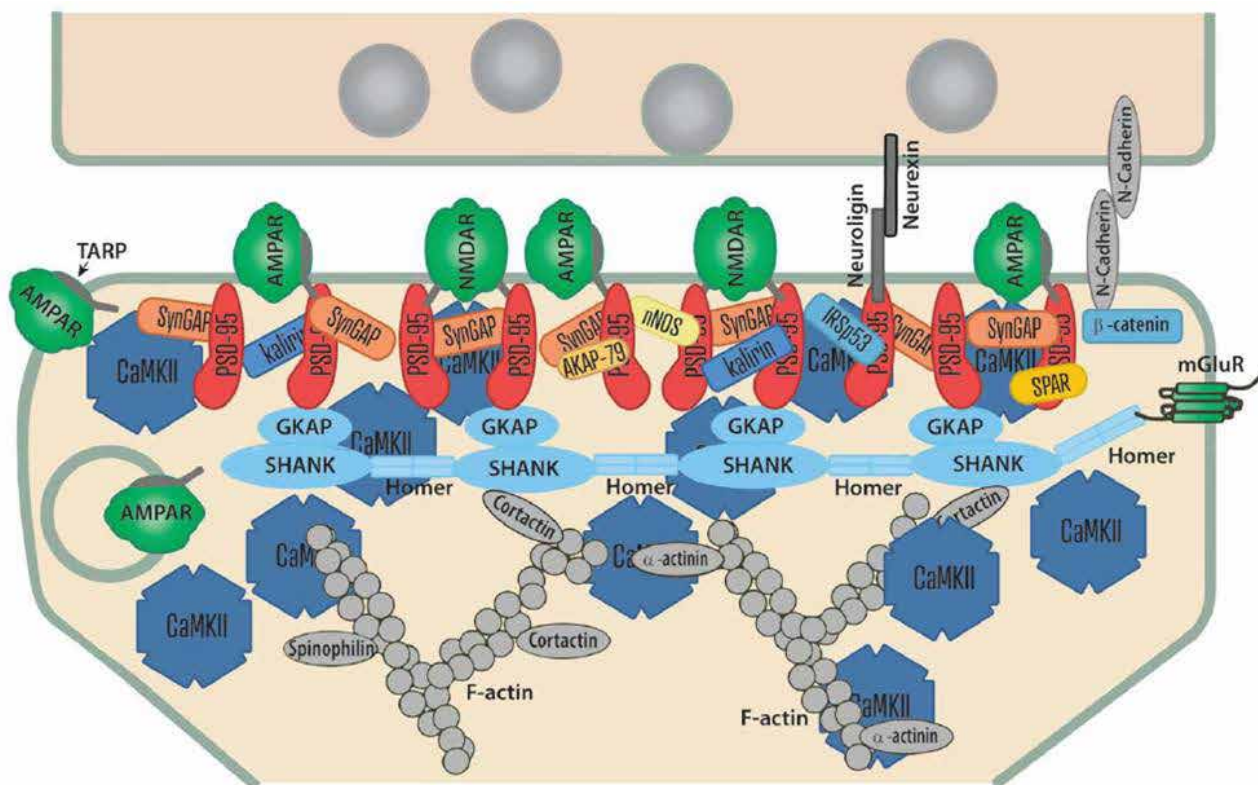
Prawidłowa dynamika synapsy pobudzającej leży u podłoża takich procesów jak zapamiętywanie i uczenie się. Są one odpowiedzialne za inicjowanie wielu form plastyczności synaptycznej w różnych obszarach mózgu. Domena NR2 warunkuje zakres plastycznych właściwości synaps. Badając te domeny zauważono kilka prawidłowości z nimi związanych:

- w hipokampie i korze czołowej, czyli w strukturach odpowiedzialnych za procesy powstawania pamięci, stwierdzono występowanie podjednostek NR2A i NR2B;
- stosunek NR2B do NR2A zmniejsza się począwszy od osiągnięcia dojrzałości płciowej, co potwierdza fakt, że mózg dziecka jest bardziej plastyczny niż dorosłego;
- ekspresja podjednostki NR2B w okresie młodzieńczym wpływa na większą plastyczność mózgu w okresie dorosłości [7].

Zaburzenia składu receptorowego w synapsie glutaminianergicznej mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie wielu chorób. Jednym z przykładów mogą być zaburzenia depresyjne. U pacjentów ze zdiagnozowaną depresją zaobserwowano np. obniżoną

ekspresję podjednostek GluN1 receptorów NMDA. Wykazano również zmniejszony poziom GluN2A, GluN2B i PSD-95 w korze czołowej, wzrost GluN2A i PSD-95 w ciele migdałowatym, a także wzrost GluN2C w miejscu sinawym mózgu. Zaobserwo-

wał NMDA [25]. Jednym z leków, który próbuje się stosować w leczeniu uzależnień poprzez modulację NMDA, jest memantyna. W tradycyjnym zastosowaniu używa się jej do leczenia choroby Alzheimera o nasileniu średnim do ciężkiego. W przypadku



Ryc. 5. Molekularna organizacja synapsy pobudzającej w obszarze PSD. Białka rusztowania komórkowego: GKAP, SHANK, Homer, PSD-95, nNOS. Białka receptorowe: AMPAR, NMDAR. Białka cytoskieletowe: F-Actin, α -actinin. Zaadaptowano z [12].

wano również zmniejszenie ilości GluR1 i GluR3 w korze śródwęchowej i zakręcie zębatym hipokampa [5]. Wyniki takich badań wskazują, iż modyfikacja aktywności synapsy glutaminianergiczej może być ważnym celem nowych terapii przeciwdepresyjnych. Obecnie wśród zainteresowań naukowców jest wiele związków, które mogą hamować albo osłabiać funkcje receptorów GluR, w tym przede wszystkim NMDA. Interesującym przykładem może być chociażby ketamina, która jest silnym i szybko działającym lekiem stosowanym w znieczuleniu przedoperacyjnym. Związek ten działa pobudzająco i wywołuje halucynacje. Badania ostatnich kilkunastu lat wskazują, że pojedyncze, niskie dawki ketaminy mogą wywoływać szybki i długotrwały efekt przeciwdepresyjny [11].

Nadużywanie lub uzależnienia od określonych substancji (np. narkotyków) jest kolejnym problemem, którego rozwiązanie można wspomóc dzięki modulacji receptorów Glu. W uzależnieniu od alkoholu dochodzi do nadmiernej aktywacji recepto-

leczenia uzależnień wykorzystuje się jej zdolność do blokowania receptora NMDA, podobnie jak czynią to jony magnezu, jednak cechuje się ona większym powinowactwem. Memantyna uważana jest za niekompetencyjnego antagonistę, gdyż wiąże się z kanałem jonowym receptora, a nie z miejscem wiązania glutaminianu. Badania na myszach wykazały, że memantyna osłabia efekt układu nagrody, który występuje po zażyciu substancji uzależniających, sugerując jej możliwą rolę terapeutyczną [26].

Podsumowanie

Receptory glutaminianergiczne odgrywają niezwykle ważną rolę w komunikacji międzyneuronalnej w ludzkim mózgu. Pamięć oraz zdolność uczenia się to zjawiska, które bez nich nie byłyby możliwe. Prawidłowa budowa i liczebność tych receptorów warunkuje prawidłowe funkcjonowanie sieci neuronalnych, zaś wszelkie nieprawidłowości mogą w konsekwencji prowadzić do rozwoju różnego

rodzaju zaburzeń o podłożu neurobiologicznym. Stąd dokładna charakterystyka synapsy pobudzającej oraz poznanie specyfiki jej funkcjonowania wydaje się być niezwykle istotne. Dziś już wiele wiemy na temat licznych białek synaptycznych zaangażowanych w regulację receptorów glutaminianergicznymi, jednak pomimo znacznego postępu w dziedzinie neurobiologii czy biochemii, wciąż jeszcze wiele pytań

pozostaje bez odpowiedzi. Dalsze badania w zakresie kontroli aktywności ludzkiego mózgu mogą prowadzić nie tylko do dokładniejszego poznania strony teoretycznej tego tematu, ale przede wszystkim dać narzędzie umożliwiające zwalczanie chorób, które wciąż stanowią istotny problem terapeutyczny dla współczesnej medycyny.

Bibliografia

1. Autry A.E., Adachi M., Nosyreva E., Na E.S., Los M.F., Cheng P.F., Kavalali E.T., Monteggia L.M. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 475: 91-95.
 2. Bailey C.H., Kandel E.R., Harris K.M. (2015). Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 7: a021758.
 3. Chen X., Nelson C.D., Li X., Winters C.A., Azzam R., Sousa A.A., Leapman R.D., Gainer H., Sheng M., Reese T.S. (2011). PSD-95 is required to sustain the molecular organization of the postsynaptic organization” *Journal of Neuroscience* 31: 6329-6338.
 4. Cocks G., Carta M.G., Carrion O.A., Nardi A.E. (2016). Neural plasticity and neurogenesis in mental disorders *Neural plasticity* 2016:3738015.
 5. Deutschenbaur L., Beck J., Kiyhankhadiv A., Mühlhauser M., Borgwardt S., Walter M., Hasler G., Sollberger D., Lang U.E. (2016). Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 4: 325-333.
 6. Esteban J.A. (2003). AMPA receptor trafficking: a road map for synaptic plasticity. *Molecular interventions* 3: 375-385.
 7. Fei L., Tsien J.Z. (2009). “Memory and the NMDA receptors. *The New England journal of medicine* 361: 302.
 8. Gardoni F., Polli F., Cattabeni F., Di Luca M. (2006). Calcium calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation modulates PSD-95 binding to NMDA receptors. *European Journal of Neuroscience* 24: 2694-2704.
 9. Hammond C., El Far O., Seagar M. (2015) „Chapter 7, Neurotransmitter release.” *Cellular and Molecular Neurophysiology (Fourth edition)*, 145-169.
 10. Hardingham G. (2019). NMDA receptor C-terminal signaling in development, plasticity, and disease. *F1000Res.* 8.
 11. Jones J.L., Mateus C.F., Malcolm R.J., Brady K.T., Back S.E. (2018). Efficacy of Ketamine in the Treatment of Substance Use Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry*;9:277.
 12. Kennedy M.B. (2018). The Protein Biochemistry of the Postsynaptic Density in Glutamatergic Synapses Mediates Learning in Neural Networks. *Biochemistry*;57:4005-4009.
 13. Mao L.M., Guo M.L., Jin D.Z., Fibuch E.E., Choe E.S., Wang J.Q. (2011). Post-translational modification biology of glutamate receptors and drug addiction. *Frontiers in neuroanatomy* 5: 19.
 14. Massaad C.A., Klann E. (2011). Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal*;14:2013-2054.
 15. Mellone M., Pelucchi S., Alberti L., Genazzani A.A., Di Luca M., Gardoni F. (2015). Zinc transporter-1: a novel NMDA receptor-binding protein at the postsynaptic density. *J Neurochem* 132:159-168.
 16. Ng D., Pitcher G.M., Szilard R.K., Sertié A., et al. (2009). Neto1 is a novel CUB-domain NMDA receptor-interacting protein required for synaptic plasticity and learning. *PLoS biology* 7:e1000041.
-

17. Nowicka D. (2006). Wędrowki receptorów jonotropowych - do synapsy i z powrotem. *Postępy Biochemii* 4: 351-359.
18. Nussey S., Whitehead S. (2001) "Chapter 1, Principles of endocrinology." *Endocrinology: An Integrated Approach*.
19. Penzes P., Woolfrey K.M., Srivastava D.P. (2011). Epac2-mediated Dendritic Spine Remodeling: Implications for Disease. *Mol Cell Neurosci.* 46:368-380.
20. Pereda A.E. (2014). Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nat Rev Neurosci* 15:250-263.
21. Samardzic J., Jadzic D., hencic B, Jancic J., Svob Strac D. (2018) Introductory Chapter: GABA/Glutamate Balance: A Key for Normal Brain Functioning." *GABA And Glutamate: New Developments in Neurotransmission Research*.
22. Sanz-Clemente A., Gray J.A., Ogilvie K.A., Nicoll R.A., Roche K.W. (2013). Activated CaMKII couples GluN2B and casein kinase 2 to control synaptic NMDA receptors. *Cell reports* 607-614.
23. Smart T.G., Paoletti P. (2012). Synaptic neurotransmitter-gated receptors. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 4: a009662.
24. Sheng M., Sabatini B.L., Sudhof, T.C. (2012). Synapses and Alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor 219 perspectives in biology* 4.
25. Stasiuk W., Warchulińska J., Olszewska J., Poleszak E. (2016). Ligandy receptora NMDA w leczeniu zaburzeń depresyjnych. *Med Og Nauk Zdr* 22:176–180.
26. Tomek S.E., LaCrosse A.L., Nemirovsky N.E., Olive M.E.(2013). NMDA receptor modulators in the treatment of drug addiction." *Pharmaceuticals* 6: 251-268.
27. Waxham M.N., editors (2014) *Neurotransmitter receptors. From Molecules to Networks*. Academic Press 285-321.

Bibliografia - źródła internetowe

28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10807/>

Łukasz Zarębski, Aleksandra Wrzos, Magdalena Sowa-Kućma, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów. E-mail: msowa@ur.edu.pl

Łukasz Zarębski (ORCID ID: 0000-0003-2524-7950; e-mail: lukasz.zarebski@interia.pl) – student kierunku lekarskiego (rok III) Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski; członek Studenckiego Koła Naukowego Fizjologii „Neuron” Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Aleksandra Wrzos (ORCID ID: 0000-0003-4117-574X; e-mail: aleksandrawrzos96@gmail.com) – studentka kierunku lekarskiego (rok III) Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski; członek Studenckiego Koła Naukowego Fizjologii „Neuron” Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Dr hab. Magdalena Sowa-Kućma, prof. UR (ORCID ID: 0000-0001-5956-7229; e-mail: msowa@ur.edu.pl) - kierownik Zakładu Fizjologii Człowieka, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytetu Rzeszowskiego; opiekun Studenckiego Koła Naukowego Fizjologii „Neuron”.

Praca powstała w ramach realizacji projektu UMO-2016/21/B/NZ7/01623 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki. Kierownik projektu: dr hab. M. Sowa-Kućma, prof. UR.

Zakład Fizjologii Człowieka, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów.