

Glutamat / Exzitotoxizität

Robin Keilhack
Tino Klingbeil

SS 2022

Definition

**Exzitoxizität: EAA (exzitatorische Aminosäure) –
vermittelte Degeneration von Neuronen**

Glutamat

- **Wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter**
- **Wichtig für Lernprozesse**
- **Aktiviert viele postsynaptische Kaskaden**
- **α -Ketoglutarat \rightarrow Glutaminsäure (Citratzyklus)**
- **Glutamat \rightarrow Glutamin (Glutaminsynthetase)**
- **Freisetzung aus Vesikel**
- **Bindet an Ionotrope- sowie Metabotrope Glutamatrezeptoren**

Ca²⁺

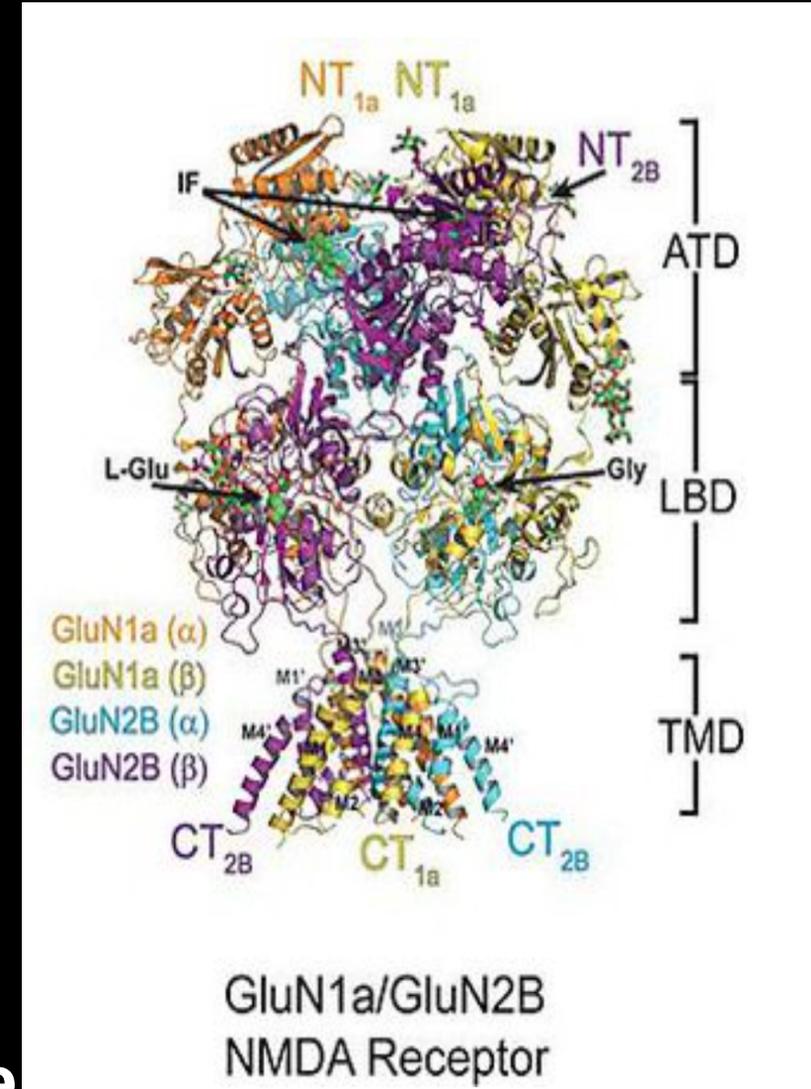
- **Ordnungsgemäße Funktion von Neuronen**
- **Freisetzung von Neurotransmittern**
- **Second-Messenger**
 - **Aktivierung Enzymkaskaden**
 - **Aktivierung Ca²⁺ - bindender Proteine**
- **2 Klassen Proteinkinasen im Gehirn**
 - **Calcium-Calmodulin-Kinasen (CaMK)**
 - **Ca²⁺/Diacylglycerol-abhängige Kinasen (Proteinkinase C)**
- **Notwendig für Aussprossung von Neuriten**

Ionotrope Glutamat Rezeptoren

- **N-methyl-D-Aspartat Rezeptor (NMDA)**
- **2-Amino-3-(3-Hydroxy-5-Methylisoxazol-4-yl) (AMPA)
Propriolat – Rezeptor**
- **Kainat-Rezeptoren Subtypen**

NMDA-Rezeptor

- Liegen als Heterotetramer oder als – pentamer vor
- 5 Untereinheiten – NR1 und NR2 A-D
- Jede UE besteht aus 4 Membrandomänen, einer extrazellulären aminoterminalen sowie einem C-terminalen intrazellulären Abschnitt
- NR1 = 8 funktionelle Spleißvarianten, NR1 a-h + eine nichtfunktionelle
- NR2 weist nur in NR2 D eine funktionelle Spleißvariante auf



MAGUK

- Hier: PSD-95 (Unterfamilie der membranasozierten Guanylat-Kinase)
- Wichtig für die synaptische Organisation
 - Verbindet NMDAR mit nachgeschalteten Enzymen der Signaltransduktion
- Interaktionen bedingt durch:
 - PDZ-Domänen Interaktion und/oder
 - Protein-Protein Interaktionen an anderen konservierten Domänen der MAGUK

Rolle von Ca^{2+} in Glutamat - vermittelter Exzitotoxizität

- **Aktivierung Glutamatrezeptoren -> Erhöhung intrazellulärer Ionenkonzentration Ca^{2+} und Na^+**
- **Exzitotoxizität besteht aus zwei Punkten**
 - **Sofortiger Na^+ und Cl^- Einstrom -> toxische Zellschwellung**
 - **Verzögerte Ca^{2+} abhängige Degeneration der Zelle**
- **Überladung mit Ca^{2+} wichtige Ursache für neuronalen Zelltod**

Rolle von Ca^{2+} in Glutamat - vermittelter Exzitotoxizität

- **Auslösung vieler neurotoxischer Kaskaden**
 - **Abkopplung mitochondrialer Elektronentransfer von der ATP-Synthese**
 - **Aktivierung/Überstimulation von Enzymen, Proteasen, Proteinkinasen, Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) und Endonukleasen**
- **Veränderung der Enzymaktivität kann führen zu:**
 - **Erhöhter Produktion toxisch-reaktiver Sauerstoffspezies (ROS)**
 - **Veränderung des Zytoskeletts**
 - **Aktivierung genetischer Signale (Apoptose)**

Source-specificity-hypothesis

Aktivierung biochemischer Signalwege hängen sowohl von der Art des Eintritts als auch von der intrazellulären Lokalisierung der Ca^{2+} -Ionen ab.

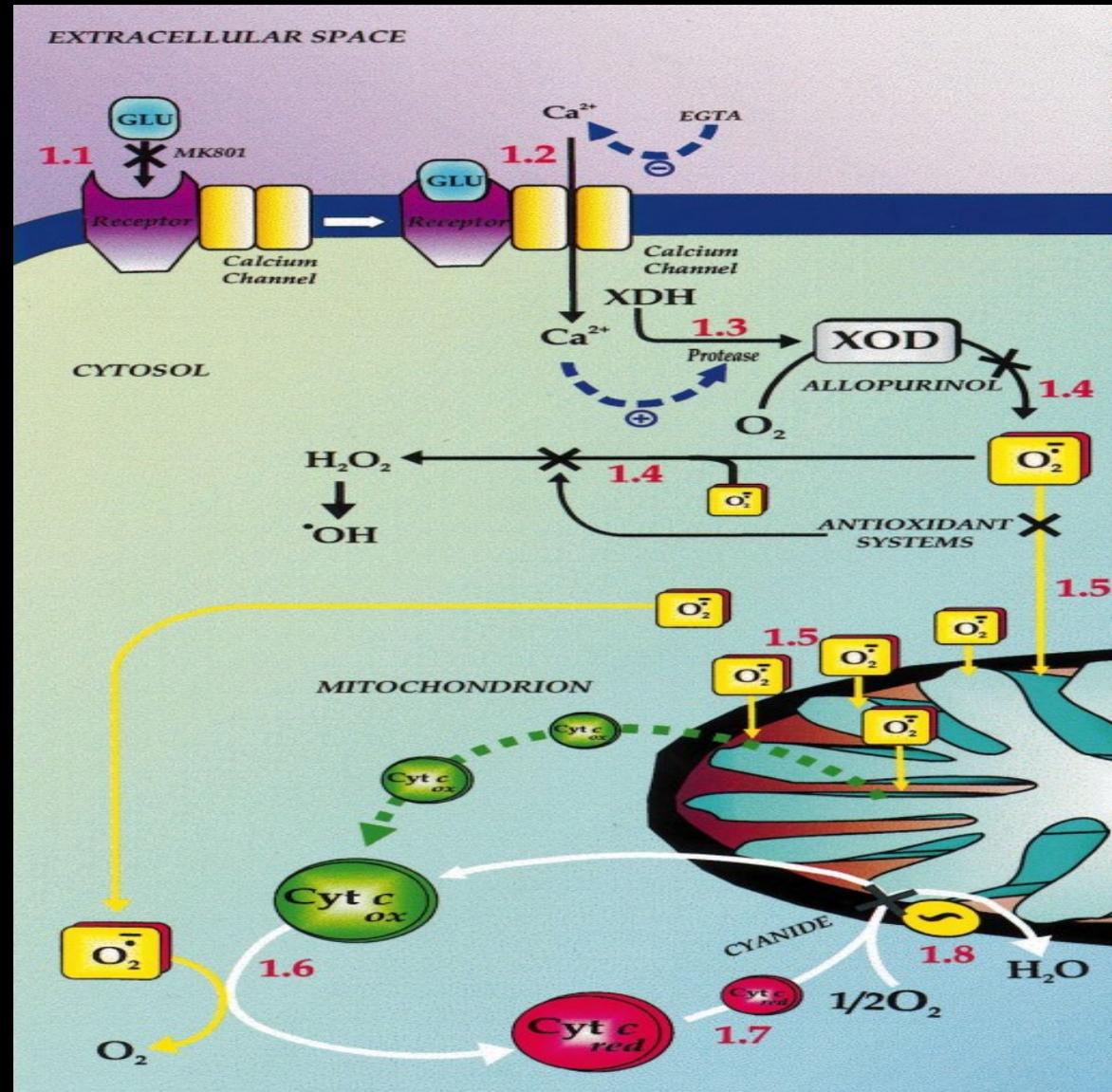
Effiziente Auslösung durch Eintritt an spezialisierten Rezeptoren.

Fazit: Neurotoxizität ist abhängig von dem Ort des Eintritts, weniger von der Menge des intrazellulären Ca^{2+}

Bildung reaktiver Sauerstoffspezies

- Abhängig von neuronaler Ca^{2+} Überlastung
- Aktivierung Proteasen = Xanthin-Dehydrogenase (XDH)
-> Xanthin-Oxidase (XO)
- XO bildet Superoxidanionen O_2^-
- Aktivierung Phospholipase A2 -> Freisetzung
Arachidonsäure -> Bildung freier Sauerstoffradikale
- Aktivierung der Stickstoffmonoxid-Synthase (nNOS)
durch Ca^{2+}
-> Überproduktion von NO
- $\text{NO} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{ONOO}^-$ (Peroxynitrit, hochreaktiv)
- Mitochondriale Dysfunktion führt zu übermäßigen RO
Produktion

Bildung reaktiver Sauerstoffspezies

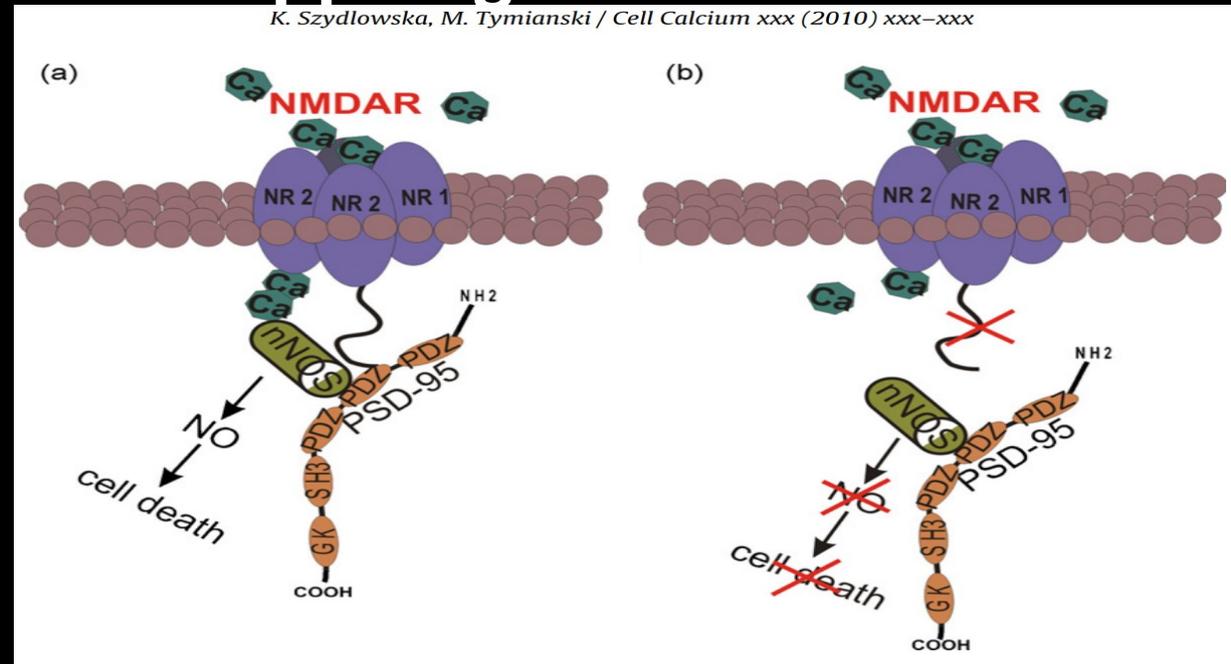


Zelltodwege

- **NO/ONOO⁻ hemmt Enzyme der Atmungskette und fragmentiert DNA sowie Membranen -> Erhöhter ATP-Verbrauch durch Reparatur-Enzyme (PARS)**
- **Verminderte ATP-Synthese + erhöhter ATP-Verbrauch**
- **Freisetzung von Cytochrom C aus den Mitochondrien
→ Apoptose**

Therapieansätze

- MK801 als selektiver NMDAR-Antagonist
- Superoxiddismutase, Mannitol
- Antioxidantien: U-Tocopherol, Ascorbinsäure, Ubichinon, Glutathion
- Peptid-basierter Ansatz zur Entkopplung der NMDAR von der Exzitotoxizität



Quellen

- **M. Arundine and M. Tymiansk – “Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury”, 2004**
- **Anna Atlante, Pietro Calissano, Antonella Bobba, Sergio Giannattasio, Ersilia Marra, Salvatore Passarella - “Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria”, 2001**
- **Kinga Szydłowska, Michael Tymianski – „ Calcium, ischemia and excitotoxicity“, 2010**
- **Wikipedia.de**
- **pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-102018/seiltanz-zwischen-lernen-und-demenz/**
- **Imd-
potsdam.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/en-tzuendliche-erkrankungen-des-zentralen-nervensystems-diagnostische-bedeutung-neuronaler-autoantikoerper.html**