

Excitotoxicitet – för mycket nervsignalering är skadligt

Johan Svensson

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi VT 2009

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Vid flera vanliga skador och sjukdomar i hjärnan dör stora mängder nervceller. Detta kan ge svåra funktionsnedsättningar och även leda till dödsfall. Nervcellerna kan dö av olika orsaker, men en orsak som har visat sig vara gemensam för flera av de vanligaste skadorna och sjukdomarna i hjärnan är excitotoxicitet. Excitotoxicitet orsakas av för kraftig och långvarig signalering mellan nervcellerna. Denna överdrivna signalering leder till att det aktiveras en mängd skadliga processer inuti nervcellerna, vilket leder till deras död.

Excitotoxicitet

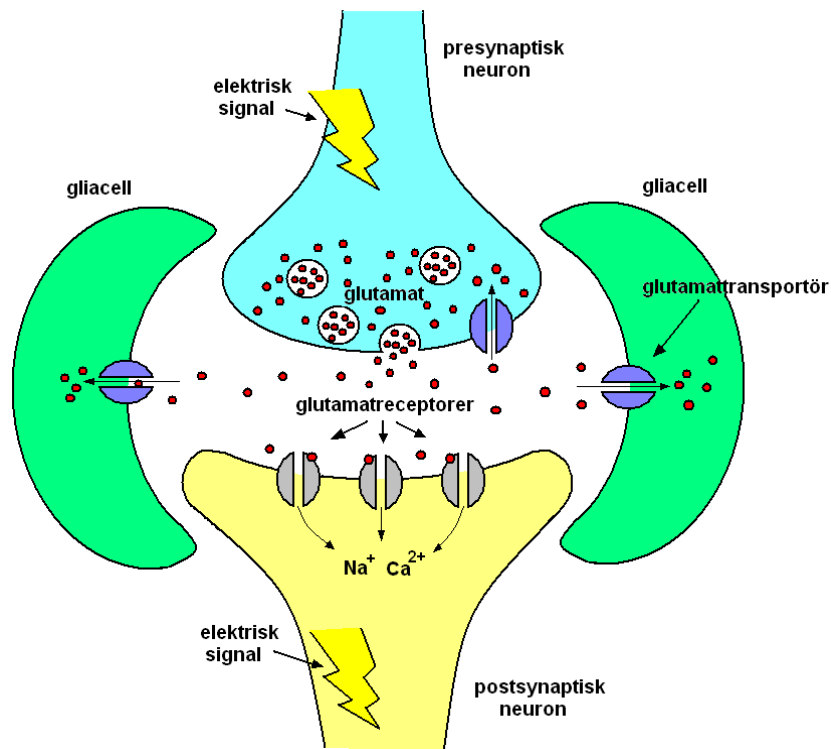
Vid vanliga sjukdomar och skador i centrala nervsystemet, som består av hjärnan och ryggmärgen, är nervcelldöd ett vanligt inslag. Detta leder till permanenta skador då nervceller inte återbildas på samma sätt som andra celler. Vid utbredd nervcelldöd kan hjärnan bli så skadad att man avlider. Excitotoxicitet är en mycket vanlig orsak till att nervceller dör. Excitotoxicitet orsakas av att skador och sjukdomar ger störningar i signaleringen mellan nervceller.

Signalering mellan nervceller

När nervceller signalerar mellan varandra sker det via kemiska signalsubstanser. En elektrisk signal rör sig längs en nervcell mot den plats där två nervceller möts, synapsen. När den elektriska signalen når änden på den nervcell som skickar signalen, den presynaptiska nervcellen, frisätts signalsubstans från denna in i synapsen. Signalsubstansen binder sedan till så kallade receptorer på nästa nervcell, den postsynaptiska nervcellen. Beroende på vad det är för signalsubstans och vilken typ av receptor den binder till kommer receptorn att antingen öka eller minska sannolikheten för att en elektrisk signal ska startas i den postsynaptiska cellen. Signalering som ger färre elektriska signaler i efterföljande nervceller kallas *inhibitorisk*, och signalering som leder till fler elektriska signaler kallas *excitatorisk*.

Excitatorisk signalering

Det allra mesta av den excitatoriska signaleringen i centrala nervsystemet sker med signalsubstansen glutamat. Vid signalering frisätts glutamat in i synapsen och binder till tre sorters receptorer på den postsynaptiska cellen. Dessa receptorer är kanaler som öppnas av glutamat och släpper igenom natrium- och kalciumjoner. När dessa joner strömmar in i den postsynaptiska nervcellen kommer den att starta en elektrisk signal. För att signaleringen ska avslutas snabbt, vilket behövs för normal signalfunktion, finns det en typ av celler som kallas gliaceller som omsluter synapsen. Dessa, och även den presynaptiska nervcellen, tar aktivt upp glutamat från synapsen (Fig.1). Det finns då inget glutamat som kan aktivera glutamatreceptorerna, och signalen slocknar.

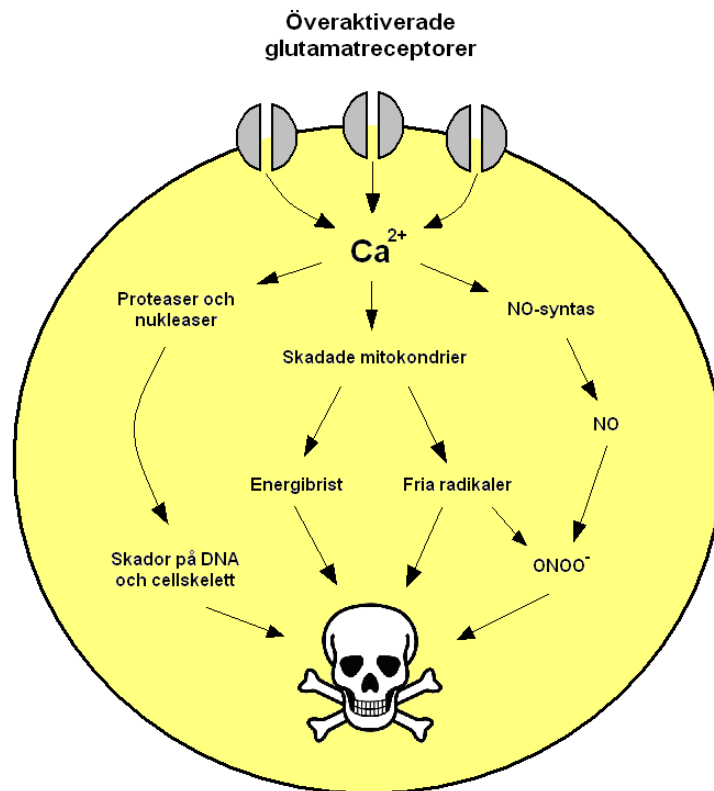


Figur 1: En elektrisk signal i den presynaptiska nervcellen (neuronen) leder till frisättning av glutamat in i synapsen. Glutamatet binder till glutamatreceptorer på den postsynaptiska neuronerna. Detta öppnar kanaler i receptoreterna, genom vilka det då strömmar in natrium- (Na^+) och kalciumjoner (Ca^{2+}) in i den postsynaptiska nervcellen. Detta leder till att en ny elektrisk signal startas i denna. Glutamatttransportörer på närliggande gliaceller och den presynaptiska neuronerna tar upp glutamat för att avsluta signalering.

Excitotoxicitet

Vid störningar i glutamatsignaleringen, antingen via förhöjd frisättning eller minskat upptag, kan det ske en för stor aktivering av glutamatreceptoreterna. Detta leder till att för mycket kalciumjoner strömmar in i den postsynaptiska nervcellen. Den höga koncentrationen av kalciumjoner leder till att skadliga processer startas i nervcellen.

Hög koncentration av kalciumjoner aktiverar proteaser och nukleaser, enzymer som bryter ned proteiner respektive DNA. Mitokondrier, cellens ”kraftverk”, vilka producerar energin som cellen behöver för dess funktion, skadas svårt av för mycket kalciumjoner. Detta leder till energibrist i nervcellen. När mitokondrier skadas bildas även mycket fria radikaler, vilka är mycket reaktiva och leder till omfattande cellskador. Kalciumjoner aktiverar även ett enzym som kallas kväveoxidsyntas. Detta enzym producerar ämnet kväveoxid (NO). De fria radikalerna som bildats reagerar med detta NO och bildar det mycket giftiga ämnet peroxynitrit (ONOO^-). Tillsammans leder dessa processer till att nervcellen skadas och slutligen dör (Fig. 2).



Figur 2: Schematisk bild av en nervcell drabbad av excitotoxicitet. Överaktivering av glutamatreceptorer leder till hög koncentration av kalciumjoner. Detta aktiverar proteaser och nukleaser, enzymer som bryter ned cellskelett och DNA. Mitokondrier skadas av för mycket kalciumjoner. Detta leder till energibrist i cellen och produktion av fria radikaler, som är skadar det mesta i cellen. Kalciumjoner aktiverar även NO-syntas vilket leder till ökad produktion av NO. NO reagerar med fria radikaler och bildar det mycket giftiga ämnet ONOO⁻.

Excitotoxicitet vid skador och sjukdomar

Ökade nivåer av glutamat och excitotoxisk celldöd orsakad av detta har visat sig förekomma vid en mängd vanliga skador och sjukdomar. Dessa inkluderar stroke, huvudskador, epilepsi, Alzheimers, Parkinsons, Huntingtons, MS och ALS. Excitotoxiciteten vid dessa tillstånd orsakas av ökad frisläppning och/eller minskat upptag av glutamat. Då excitotoxicitet är så vanligt förekommande har många studier genomförts för att försöka hitta någon behandling. Detta har visat sig svårt då sänkning av glutamatsignalering ger svåra biverkningar. Framtida forskning bör rikta in sig på att stoppa de skadliga processerna som sker inne i nervceller efter att de överaktiverats av glutamat.

Mera information

- Aarts, M. M., Arundine, M. & Tymianski, M. 2003. Novel concepts in excitotoxic neurodegeneration after stroke. *Expert reviews in molecular medicine* 5: 1-22
- Arundine, M. & Tymianski, M. 2003. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell calcium* 34: 325-337
- Sheldon, A. L. & Robinson, M. B. 2007. The role of glutamate transporters in neurodegenerative diseases and potential opportunities for intervention. *Neurochemistry international* 51: 333-355