

Streszczenie

Ketamina, niekompetencyjny inhibitor receptora NMDA (*N-methyl-D-aspartic acid*), dzięki zdolności do wywoływania objawów psychozomimetycznych jest często używana do modelowania psychozy u zwierząt. Chociaż związek ten jest uważany za bezpieczny i dobrze tolerowany przez organizm zwierząt, wykazuje wielokierunkowe działanie na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe.

W niniejszych badaniach, psychoza u szczurów została wywołana przy użyciu 30 mg/kg ketaminy, podawanej przez pięć kolejnych dni. Dane literaturowe dostarczają coraz więcej dowodów na wpływ ketaminy na elementy mechanizmu utrzymującego homeostazę wapniową. Dlatego, w rozprawie podjęto próbę wyjaśnienia zmian w systemach gospodarki wapniowej i metabolizmie GABA pod wpływem ketaminy w korze, hipokampie, mózdzku i prążkowi. Po podaniu ketaminy wykryto podwyższone stężenie wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} we wszystkich badanych strukturach mózgu, lecz tylko w korze i prążkowi podniesiony poziom wapnia korelował z zaobserwowaną hiperlokomocją szczurów. Dodatkowo, brak równowagi w ekspresji elementów systemu napływu - „on” i usuwania - „off” wapnia może przyczyniać się do deregulacji homeostazy wapniowej wywołanej ketaminą. Następne badania wykazały znaczącą inhibicję aktywności PMCA w mózdzku, hipokampie i prążkowi uzyskanych ze szczurów traktowanych ketaminą. Poziom ekspresji i kompozycja izoform PMCA zostały zmienione w niektórych strukturach mózgu, z tendencją wskazującą na próbę kompensacji obniżonej ekspresji PMCA3 przez zwiększoną ekspresję PMCA1. W większości badanych regionów zwiększał się ponad to poziom białka PSD95 o raz stopień jego współwystępowania z PMCA4. Co więcej, wykryto nasiloną interakcję PSD95 z receptorem NMDA. Ketamina w znaczący sposób wzmacniała synaptyczne wydzielanie glutaminianu w korze i prążkowi oraz indukowała ekspresję transporterów glutaminianu – VGLUT i EAAT2. Wyniki te wskazują, że inhibicja PMCA przez ketaminę może powodować lokalny wzrost cytozolowego Ca^{2+} prowadzący do nadmiernego uwalniania glutaminianu. Regionalne zmiany w sekrecji glutaminianu mogą być dalej nasilane przez zależną od PSD95 rekrutację kompleksów sygnałowych składających się z receptorów glutaminianowych i pomp wapniowych.

Wiadomym jest, iż zaburzenia w systemie GABAergicznym są silnie zaangażowane w powstawanie symptomów psychotycznych. Szerokie spektrum zmian behawioralnych pozwala na przypuszczenie, że działanie ketaminy wpływa na metabolizm GABA nie tylko w korze ale też w innych strukturach mózgu. Analiza enzymów metabolizujących GABA

pokazała obniżoną ekspresję i poziom białka GAD67 w korze, mózdzku i hipokampie. Dla GAD65 zaobserwowano spadek ekspresji w prążkowie, ale istotny jej wzrost zanotowano w hipokampie. Mniejsza aktywność GAD i niższe stężenie GABA zostały wykryte w korze, mózdzku i prążkowie. Stosowanie ketaminy spowodowało spadek poziomu białka transaminazy GABA w korze i prążkowie, co znalazło odbicie w mniejszej aktywności tego enzymu. Zaobserwowano również, obniżoną aktywność enzymu SSADH w korze, mózdzku o prążkowie. Dane te sugerują zwiększone wykorzystanie GABA do procesów energetycznych. Zmiany w metabolizmie GABA w funkcjonalnie odległych regionach mózgu mogą wskazywać na ich zaangażowanie w psychozomimetyczny efekt ketaminy.

Prezentowane wyniki sugerują, że ketamina działa zarówno bezpośrednio, wpływając na elementy utrzymujące homeostazę wapniową jak i pośrednio przez szlaki sygnalizacyjne zależne od Ca^{2+} . Do powstawania objawów psychotycznych mogą przyczyniać się zmiany w systemach usuwających Ca^{2+} , które skutkują podwyższonym poziomem wapnia i prowadzą do zaburzeń w szlakach glutaminergicznym i GABAergicznym.