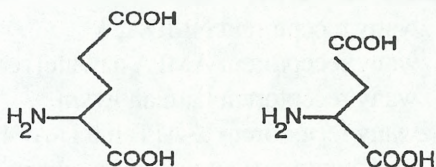


WALDEMAR TURSKI^{ab}, ZDZISŁAW KLEINROK^a^aKatedra Farmakologii i Toksykologii Akademii Medycznej,^bZakład Toksykologii Klinicznej Instytutu Medycyny Wsi
LublinAMINOKWASY POBUDZAJĄCE W PRZEKĄŻNICTWIE
SYNAPTYCZNYM

WSTĘP

Początki badań nad aminokwasami jako substancjami pobudzającymi sięgają wczesnych lat pięćdziesiątych. W 1954 roku ukazała się praca wskazująca, że glutaminiany (GLU)¹ wywołują drgawki u zwierząt (Hayashi 1954). W 1957 roku opisano degenerację komórek siatkówki pod wpływem GLU (Lucas i Newhouse 1957). Dopiero pionierska praca Curtisa i Watkinsa zapoczątkowała badania nad znaczeniem aminokwasów pobudzających w neuroprzekąźnictwie (Curtis i Watkins 1960). Trzeba było jednak czekać do wczesnych lat osiemdziesiątych, aby powszechnie zaakceptowana została hipoteza zakładająca, że aminokwasy pobudzające są neuroprzekąźnikami w układzie nerwowym ssaków (Fagg i Foster 1984, Fonnum 1984). Lata badań i gromadzenia danych pozwoliły na uznanie GLU za substancje neuroprzekąźnikową. Poza GLU do substancji mogących pełnić funkcję neuroprzekąźników w mózgu są zaliczane również asparaginiany, homocysteiniiany i sulfincysteiniiany.



Kwas glutaminowy Kwas asparaginowy

Właściwości farmakologiczne aminokwasów pobudzających posiadają także niektóre krótkie peptydy składające się z dwu lub trzech aminokwasów. Peptydom tym przypisuje się rolę koprzekąźnika (co-transmitter), gdyż stwierdzono, że występują one w zakończeniach synaptycznych razem z acetylocholiną, serotoniną i noradrenaliną.

¹ Wykaz skrótów na stronie 318.

SYNTEZA, MAGAZYNOWANIE I INAKTYWACJA GLUTAMINIANU

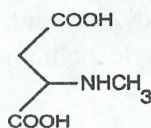
GLU powstaje z glutaminy, która ulega enzymatycznemu przekształceniu pod wpływem transaminazy glutaminowej. Powstały GLU jest przechowywany w pęcherzykach synaptycznych części presynaptycznej. Uwalnianie wymaga obecności jonów Ca^{2+} i następuje w wyniku depolaryzacji komórki nerwowej pod wpływem bodźca fizjologicznego, stymulacji elektrycznej, weratrydyny i dużego stężenia jonów K^+ . Po uwolnieniu do szczeliny synaptycznej GLU oddziałuje na specyficzne receptory postsynaptyczne oraz na receptory presynaptyczne pełniące prawdopodobnie rolę autoreceptorów. Zakończenie działania GLU na receptory synaptyczne następuje w wyniku usuwania GLU z przestrzeni synaptycznej. GLU jest wchłaniany do otaczających komórek glejowych i do części presynaptycznej dzięki wysokowydajnemu systemowi wchłaniania zwrotnego. Wchłonięty do części presynaptycznej GLU może być ponownie magazynowany w pęcherzykach synaptycznych i użyty przy kolejnej depolaryzacji. W komórkach glejowych GLU ulega przekształceniu w glutaminę pod wpływem syntetazy glutaminowej. Powstała glutamina jest transportowana z komórki glejowej do komórki nerwowej, gdzie staje się substratem do produkcji GLU uzupełniając zapasy neuroprzekaźnika.

RECEPTORY AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH

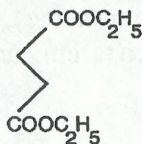
Aminokwasy pobudzające działają na receptory jonotropowe i receptory metabotropowe (Collingridge i Lester 1989, Young i Fagg 1990, Fagg i Massieu 1991, Schoepp i in. 1991). Receptory jonotropowe aminokwasów pobudzających podzielono na 4 typy:

- receptor AA1 zwany receptorem NMDA,
- receptor AA2 zwany receptorem AMPA dawniej receptorem QUIS,
- receptor AA3 zwany receptorem kainianowym,
- receptor AA4 zwany receptorem L-APB lub L-AP4.

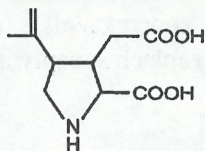
W piśmiennictwie naukowym są powszechnie używane nazwy wywodzące się od skrótów substancji, które wiążą się z tymi receptorami i powodują ich pobudzenie. Receptor metabotropowy oznaczono symbolem Qp. Badania nad tym receptorem są w stadium początkowym, ale już obecnie zgromadzone dane wskazują, że grupa ta nie jest homogenna (Schoepp i in. 1991).



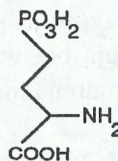
NMDA



AMPA



Kwas kainianowy

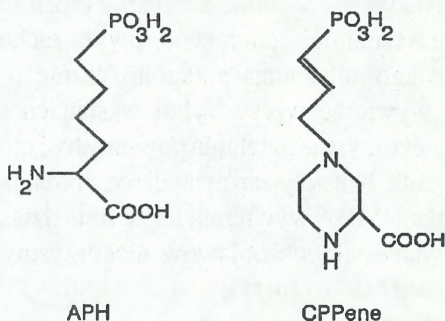


APB

RECEPTOR NMDA (AA1)

Receptor NMDA jest najlepiej poznany receptorem aminokwasów pobudzających. Ma on szczególne właściwości, które wyróżniają go spośród innych receptorów. Jest to receptor jonotropowy, zależny od napięcia. Na jego funkcje wpływać mogą liczne miejsca regulujące, co powoduje, że należałoby mówić raczej o kompleksie receptorowym a nie o pojedynczym receptorze. Kanał jonowy, który jest kontrolowany przez receptor NMDA, umożliwia przepływ jonów Na^+ , K^+ i Ca^{2+} . Przepływ jonów przez ten kanał zależy od stopnia polaryzacji błony komórkowej (Mayer i Westbrook 1987).

Receptory NMDA są położone na błonie postsynaptycznej, a ich największą gęstość wykazano w korze mózgowej, hipokampie, prążkowi, przegrodzie i jądrach migdałowatych. Wybiórczymi agonistami receptora NMDA są: NMDA i chinoliniany a najbardziej znanymi antagonistami są: APV i APh, CGS 19755, CGP 37849 i CPPene (Watkins i in. 1990).



Dla właściwego działania receptora NMDA jest konieczna glicyna (Kleckner i Dingledine 1988) i jony Mg^{2+} . Glicyna wiąże się z miejscem regulującym, zwanym GLY-2. Z miejscem tym nie wiąże się strychnina. To odróżnia je od receptora glicynowego GLY-1 występującego w rdzeniu kręgowym, poprzez który glicyna wywiera działanie hamujące. Fizjologiczne stężenie glicyny w przestrzeni międzykomórkowej jest wystarczające do pobudzenia miejsca glicynowego regulującego receptor NMDA. Antagonistami miejsca glicynowego GLY-2, używanymi w badaniach laboratoryjnych, są HA966 i sole kwasu 7-chlorokynureninowego. Obecnie trwają intensywne poszukiwania silnego, specyficznego antagonisty miejsca glicynowego, który miałby zdolność przenikania przez barierę krew–mózg. Z miejscem glicynowym GLY-2 wiąże się duże nadzieje terapeutyczne. Uważa się, że substancje blokujące miejsce glicynowe powinny blokować efekty pobudzenia receptora NMDA wywierając minimalne działania uboczne, ponieważ pobudzenie miejsca glicynowego GLY-2 jest warunkiem koniecznym otwarcia kanału jonowego podczas pobudzenia receptora NMDA.

Przy określonym stopniu depolaryzacji błony komórkowej Mg^{2+} wnika do kanału jonowego i łącząc się z miejscem akceptorowym blokuje przepływ jonów

przez kanał. Depolaryzacja błony komórkowej powoduje zniesienie blokady spowodowanej obecnością jonów Mg^{2+} . Mechanizm ten jest odpowiedzialny za wystąpienie charakterystycznego, zależnego od napięcia przebiegu zmian przewodzenia jonowego (Mayer i Westbrook 1987). W stężeniach wyższych od fizjologicznego Mg^{2+} blokuje przewodzenie przez kanał jonowy stając się antagonistą NMDA. Również jony Zn^{2+} antagonizują działanie NMDA, wiążąc się ze swoim miejscem akceptorowym, które jest położone poza kanałem lub bardzo powierzchownie w kanale jonowym. Wydaje się, że funkcją fizjologiczną Zn^{2+} może być osłabianie nadmiernego pobudzenia komórek nerwowych przez substancje działające na receptory NMDA, ponieważ jon ten występuje we względnie dużym stężeniu w ośrodkowym układzie nerwowym, a ponadto może być uwalniany z części presynaptycznej do szczeliny synaptycznej.

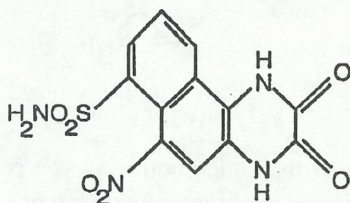
Płytko w kanale jonowym jest położone miejsce, z którym wiążą się dizocylopina (MK 801) i fencyklidyna (PCP) niekompetytywnie antagonizując działanie NMDA. Wydaje się, że substancje wybiórczo blokujące miejsce wiązania w kanale jonowym powinny posiadać szczególnie korzystny profil farmakologiczny, gdyż wiązanie się substancji z tym miejscem receptorowym zachodzi tylko po otwarciu kanału jonowego. Dlatego substancja antagonistycznie działająca poprzez ten mechanizm powinna wywierać wpływ tylko w stanach pobudzenia receptora NMDA. Dzięki temu niekorzystne działania powinny być minimalne i nie powinny być uciążliwe dla pacjenta. Niestety zarówno dizocylopina, jak i fencyklidyna poza działaniem na kompleks NMDA wywierają także inne działania farmakologiczne powodujące występowanie silnych objawów niekorzystnych, które wykluczają (fencyklidyna) lub znacznie ograniczają (dizocylopina) możliwość klinicznego wykorzystania tych substancji.

W obrębie szeroko rozumianego kompleksu NMDA wyróżnia się ponadto poliaminowe miejsce modulujące funkcje receptora NMDA. Niektórzy autorzy lokalizują miejsce poliaminowe w obrębie wewnątrzkomórkowej części kompleksu receptora NMDA. Agonistami tego miejsca są spermina i spermidyna a antagonistami putrescyna i ifenprodil (Carter i in. 1989). Obecny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczne określenie znaczenia miejsca poliaminowego w działaniu receptora NMDA.

RECEPTOR AMPA (AA2)

Receptor AMPA jest pobudzany przez AMPA. Przez wiele lat receptor ten był nazywany receptorem quisqualinowym (QUIS). Dopiero zdefiniowanie receptora metabotropowego, z którym wiąże się QUIS, a nie wiąże się AMPA, spowodowało konieczność zmiany nazwy. Receptory AMPA są rozmieszczone względnie równomiernie w całym mózgu, a ich największe zagęszczenie stwierdzono w korze mózgowej, hipokampie i prądkowiu. Rozmieszczenie receptorów AMPA jest zbliżone do rozmieszczenia receptorów NMDA, co sugeruje, że pobudzające przekazywanie aminokwasowe zachodzi w wyniku pobudzenia obu typów recep-

torów. W ostatnich kilku latach opisano i scharakteryzowano substancje, które w określonym zakresie dawek wybiórczo blokują receptory AMPA: CNQX i NBQX (Honore i in. 1988). Niestety CNQX nie przenika bariery krew – mózg, a NBQX wprawdzie dociera do mózgu, ale działa bardzo krótko.



NBQX

RECEPTOR KAINIANOWY (AA3)

Receptor kainianowy jest pobudzany przez sole kwasu kainowego. Receptory kainianowe występują w szczególnie dużej ilości na włóknach aferentnych C rdzenia kręgowego, na komórkach nerwowych okolicy CA3 hipokampa oraz występują licznie w korze mózgowej i przegrodzie. Są prowadzone intensywne prace nad wyselekcjonowaniem wybiórczego antagonisty receptora kainianowego.

Receptor AMPA i receptor kainianowy kontrolują kanały jonowe przepuszczające jony Na^+ i K^+ . Pobudzenie receptorów AMPA i kainianowego powoduje otwarcie tych kanałów i szybką, krótkotrwałą depolaryzację błony komórkowej.

RECEPTOR L-APB (AA4)

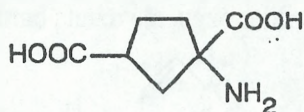
Receptor L-APB przyjął nazwę nie od agonisty lecz od antagonisty, jakim jest APB. Receptor ten jest położony prawdopodobnie presynaptycznie. Jego rola fizjologiczna i kontrolowane przez niego mechanizmy błonowe nie zostały zadowalająco wyjaśnione. Ponieważ APB hamuje przekazywanie neuronalne w niektórych synapsach ośrodkowego układu nerwowego sugeruje się, że receptor ten pełni funkcję autoreceptora.

Autoreceptorami są nazywane receptory położone presynaptycznie. Są one pobudzane przez neuroprzekaznik uwalniany w tej synapsie i powodują hamowanie uwalniania tego przekazywnika do szczeliny synaptycznej.

RECEPTOR METABOTROPOWY (Qp)

Receptor metabotropowy Qp jest związany z systemem wtórnych przekazywników: z fosfolipazą C i układem cykazy adenyłowej a nie z kanałem jonowym. Receptor ten różni się od receptorów jonotropowych także farmakologicznie. Z receptorem metabotropowym wiążą się GLU i QUIS, podczas gdy ani agoniści: NMDA, AMPA i sole kwasu kainianowego ani antagoniści: APV, APH i CNQX

nie wywierają nań wpływu. W 1989 roku zidentyfikowano substancję zwaną trans-ACPD, która silnie pobudza receptory metabotropowe, a nie działa na receptory jonotropowe aminokwasów pobudzających (Palmer i in. 1989).



ACPD

Fizjologiczna rola receptorów metabotropowych pozostaje w sferze hipotez. Wydaje się, że biorą one udział w procesie kształtowania połączeń synaptycznych we wczesnych okresach rozwojowych oraz mogą modulować przekąźnictwo synaptyczne.

ZNACZENIE RECEPTORÓW AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH

Receptory aminokwasów pobudzających występują w strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Wydaje się, że każda komórka nerwowa ma na swej powierzchni receptory wrażliwe na aminokwasy pobudzające. Receptory aminokwasów pobudzających występują także na komórkach glejowych. Dowodzi to szczególnie znaczenia aminokwasów pobudzających w funkcjonowaniu mózgu. Podstawową funkcją receptorów aminokwasów pobudzających w mózgu jest szybkie przekąźnictwo międzyneuronalne, odbywające się poprzez receptory AMPA i kainianowe, oraz modulacja synaptyczna, o której decydują receptory NMDA.

Zjawisko określane jako długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (long term potentiation, LTP) polega na występowaniu zwiększonej odpowiedzi synaptycznej. Może ono być wywołane eksperymentalnie w następstwie krótkotrwałej stymulacji elektrycznej włókien nerwowych z dużą częstotliwością (>100 Hz). Stan wzmoczonej odpowiedzi synaptycznej, wyzwolonej stymulacją elektryczną, może utrzymywać się od kilkunastu minut do kilkudziesięciu godzin. Powszechnie uważa się, że zjawisko wzmocnienia synaptycznego stanowi podstawę procesów uczenia się i zapamiętywania. W większości synaps ośrodkowego układu nerwowego długotrwałe wzmocnienie synaptyczne jest zależne od aktywacji receptorów NMDA (Collingridge i Bliss 1987).

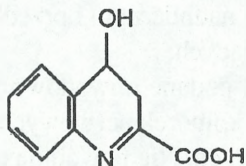
RECEPTORY AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH POZA OŚRODKOWYM UKŁADEM NERWOWYM

Receptory aminokwasów pobudzających występują nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym. Stwierdzono, że zdolnością wiązania GLU charakteryzują się nadnercza, szyszynka, przysadka mózgowa i gruczoły płciowe. Dane eksperymentalne wskazują również na występowanie receptorów aminokwasów pobudza-

jących na komórkach nerwowych układu współczulnego (głównie w zwojach nerwowych) oraz na błonach komórek efektorowych w narządach obwodowych unerwionych przez włókna pozazwojowe układu przywspółczulnego. Farmakologiczna charakterystyka wskazuje, że mogą to być receptory wiążące NMDA, AMPA i kainiany. Znaczenie receptorów aminokwasów pobudzających, położonych poza ośrodkowym układem nerwowym, jest niedostatecznie poznane. Dotychczasowe doniesienia wskazują, że mogą one regulować kurczliwość mięśni gładkich przewodu pokarmowego, oskrzeli i niektórych naczyń krwionośnych oraz mogą powodować wzmożone uwalnianie amin katecholowych z nadnerczy (Erdo 1991).

KWAS KYNURENINOWY — ENDOGENNY ANTAGONISTA AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH

W mózgu człowieka, jak również w mózgach zwierząt doświadczalnych,



Kwas kynureninowy

stwierdzono występowanie kwasu kynureninowego (Turski i in. 1988).

Kwas kynureninowy jest pozbawionym wybiórczości antagonistą aminokwasów pobudzających. Najsilniej blokuje on receptor glicynowy antagonizując działanie NMDA. Kwas kynureninowy jest także antagonistą receptora AMPA i receptora kainianowego. Ponieważ kwas kynureninowy może powstawać w mózgu i być uwalniany do przestrzeni pozakomórkowej, wydaje się, że jest on endogenną substancją regulującą stopień pobudliwości receptorów aminokwasów pobudzających. Jedną z hipotez wiąże niektóre stany patologiczne, przebiegające ze wzmożoną pobudliwością struktur ośrodkowego układu nerwowego, jak padaczka i procesy degeneracyjne, z niedoborem kwasu kynureninowego w mózgu i względną przewagą układu aminokwasów pobudzających nad procesami hamowania.

AMINOKWASY POBUDZAJĄCE A PADACZKA

Zgromadzono wiele danych wskazujących na dominujące znaczenie aminokwasów pobudzających w padaczce i różnych stanach drgawkowych. Agoniści receptorów NMDA, AMPA i kainianowego mogą wywoływać drgawki kloniczne, kloniczno-toniczne lub limbiczne u zwierząt. Drgawkom wywoływanym przez

agonistów aminokwasów pobudzających zapobiegają niektóre leki przeciwpadaczkowe, spośród których najskuteczniejsze są: diazepam, walproinian i barbiturany (Turski i in. 1990). Antagoniści aminokwasów pobudzających blokujący receptory NMDA, AMPA i kainianowy wywierają silne działanie przeciwdrgawkowe w wielu modelach drgawek u zwierząt. Wykazano ponadto, że antagoniści aminokwasów pobudzających potęgują działanie przeciwdrgawkowe wielu leków przeciwpadaczkowych (Kleinrok i Turski 1992). Wydaje się, że substancje te znajdą w przyszłości zastosowanie w leczeniu niektórych typów padaczki lub będą stosowane jako leki wspomagające działanie leków przeciwpadaczkowych.

AMINOKWASY POBUDZAJĄCE A NEURODEGENERACJA

W latach 1969–1971 Olney i współpracownicy przedstawili doniesienia o cytotoksycznym działaniu GLU (Olney 1969, Olney i in. 1971). Prace te zapoczątkowały badania, które doprowadziły do powstania teorii wiążącej degenerację komórek nerwowych z nadmiernym i przedłużonym pobudzeniem receptorów aminokwasów pobudzających.

Aminokwasy pobudzające podane obwodowo lub bezpośrednio do struktur mózgu powodują uszkodzenie komórek nerwowych, na których występują receptory aminokwasów pobudzających. Nie powodują one uszkodzenia włókien nerwowych przechodzących przez te struktury ani elementów nieneuronalnych. Procesy neurodegeneracji, związane z aktywacją receptorów aminokwasów pobudzających, są wynikiem pobudzenia receptorów jonotropowych oraz prawdopodobnie aktywacji receptorów metabotropowych.

Badania histopatologiczne wskazują, że procesy neurodegeneracji wywołane aminokwasami pobudzającymi mogą przebiegać różnymi drogami (Choi 1991). Pod wpływem agonistów NMDA dochodzi do obrzmienia ciał komórek nerwowych, wakuolizacji cytoplazmy, zmian w mitochondriach i zagęszczenia chromaty. Agoniści AMPA wywołują natomiast zagęszczenie i nadbarwliwość cytoplazmy. W tym typie degeneracji następuje rozdęcie zakończeń dendrytycznych i mikrowakuolizacja ciał komórkowych. Oba procesy prowadzą ostatecznie do dezintegracji struktur wewnątrzkomórkowych i rozpadu komórek nerwowych.

Degeneracja wywoływana przez aminokwasy pobudzające przebiega w dwóch etapach. Etap wczesny zachodzi w ciągu kilkunastu minut od zadziałania bodźca toksycznego. Etap późny rozpoczyna się w kilka do kilkunastu godzin po zadziałaniu czynnika uszkodzającego i rozwija się z różnym nasileniem w ciągu kolejnych kilkunastu godzin. Zarówno wczesny, jak i późny etap neurodegeneracji może być zahamowany lub w różnym stopniu złagodzony przez antagonistów aminokwasów pobudzających, szczególnie antagonistów NMDA. Niezwykle ważna klinicznie wydaje się być możliwość hamowania przebiegu tych zjawisk przez antagonistów NMDA podanych nie tylko przed, ale także w okresie po zadziałaniu bodźca uszkodzającego.

Receptory aminokwasów pobudzających zarówno jonotropowe, jak i metabotropowe wydają się odgrywać istotną rolę we wczesnym okresie rozwojowym w procesie dojrzewania, tworzenia i eliminowania połączeń synaptycznych. W okresie dojrzałości mózgu odpowiadają one za proces przekazywania synaptycznego i wzmacnianie impulsów. W okresie starczym prawdopodobnie decydują one o nasileniu procesów inwolucji tkanki mózgowej.

Sugeruje się, że aminokwasy pobudzające odgrywają istotną rolę w powstawaniu i w przebiegu wielu ostrych i przewlekłych stanów patologicznych ośrodkowego układu nerwowego, w których dochodzi do degeneracji komórek nerwowych (Olney 1989, Meldrum i Garthwaite 1990). Należą do nich: zmiany degeneracyjne mózgu w przebiegu ischemii, hipoksji i hipoglikemii, choroba Huntingtona, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, zespół Downa, AIDS, latyryzm, cykadyzm. Uwzględnia się również możliwość udziału aminokwasów pobudzających w przebiegu niektórych zaburzeń psychiatrycznych, jak schizofrenia, depresja i stany lękowe.

PERSPEKTYWY LECZNICZEGO ZASTOSOWANIA ANTAGONISTÓW AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH

Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują na korzystne działanie antagonistów aminokwasów pobudzających w niektórych stanach patologicznych ośrodkowego układu nerwowego. Antagoniści aminokwasów pobudzających wywierają:

- działanie przeciwdrgawkowe, przeciwpadaczkowe;
- działanie neuroprotektoryjne chroniące przed degeneracją powstałą w następstwie stanów ostrych: ischemii, hipoksji, hipoglikemii, urazu;
- działanie zmiotczające mięśnie szkieletowe w spastyczności pochodzenia ośrodkowego (Turski i in. 1985);
- działanie przeciwlękowe (Stephens i in. 1986).

Są gromadzone dane wskazujące, że antagoniści aminokwasów pobudzających mogą wywierać korzystne klinicznie działanie w zapobieganiu i łagodzeniu objawów:

- migreny,
- depresji,
- schizofrenii,
- choroby Parkinsona,
- zaburzeń hormonalnych,
- stanów uzależnienia i abstynencji,
- w hamowaniu przebiegu przewlekłych stanów degeneracyjnych: choroby Parkinsona, choroby Alzheimera, choroby Huntingtona.

Wśród leków stosowanych obecnie w klinice właściwość antagonizowania działania aminokwasów pobudzających, głównie NMDA, wykazują:

- środki znieczulenia ogólnego — ketamina,
- leki przeciwschemiczne — ifenprodil,
- leki przeciwdepresyjne — imipramina, dezypramina,
- leki przeciwparkinsonowskie — procyklidyna, tryheksyfenidyl, memantyna,
- leki przeciwhistaminowe — difenhydramina,
- leki przeciwpadaczkowe i nasenne — barbiturany.

Znaczenie zdolności antagonizowania aminokwasów pobudzających w mechanizmie leczniczego działania tych leków jest trudne do określenia, gdyż leki te wywierają liczne, silne działania farmakologiczne, które nie są związane z aminokwasami pobudzającymi.

Obecny stopień zaawansowania prac badawczych wskazuje, że w niedługim czasie typowi antagoniści aminokwasów pobudzających zostaną wprowadzeni do lecznictwa jako leki neuroprotektoryjne i przeciwdrgawkowe.

WYKAZ NAZW SUBSTANCJI W WERSJI ANGLOJĘZYCZNEJ*

AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
APB	L-2-amino-4-phosphonobutyric acid
APH	D-2-amino-7-phosphonoheptanoic acid
APV	D-2-amino-5-phosphonopentanoic acid
CGP 37849	D,L-2-amino-4-methyl-5-phosphono-3-pentanoic acid
CGS 19755	cis-4-phosphonomethyl-2-piperidine carboxylic acid
CNQX	6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione
CPPene	D-((4)-3-phosphono-prop-2-enyl)piperazin-2-carboxylic acid
GLU	glutamic acid
HA 966	3-amino-1-hydroxypyrrolidone-2
MK 801	(+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d) cycloheptan-5,10-imine; dizocilpine
NAAG	N-acetyl aspartyl glutamate
NBQX	2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoylbenzo(F)quinoxaline
NMDA	N-metyl-D-aspartic acid
PCP	1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine; phencyclidine
trans-ACPD	D,L-1-amino-1,3-cyclopentane-trans-dicarboxylic acid
QUIS	quisqualic acid

EXCITATORY AMINO ACIDS IN SYNAPTIC TRANSMISSION

Summary

The evidence accumulated in the past two decades indicates that excitatory amino acids are widely distributed neurotransmitters in the vertebrate central nervous system. They act

* Autorzy nie podają zwyczajowych nazw polskich z powodu braku odpowiednich określeń w języku polskim.

on at least three distinct ionotropic receptor subtypes named after the agonist NMDA, AMPA, kainate and the quisqualate metabotropic receptor.

The experimental studies on animals suggested that excitatory amino acids are involved in many neurological and psychiatric diseases such as: epilepsy, hypoxic/ischemic brain damage, stroke, trauma, chronic neurodegenerative disorders (Huntington's chorea, Parkinson's disease, Alzheimer's disease), AIDS, spasticity, anxiety and schizophrenia. The potential clinical use of certain excitatory amino acid antagonists was suggested.

This paper is intended to provide the reader with a short summary of the current knowledge and concepts in excitatory amino acid research.

LITERATURA

- Carter C., Rivy J. P., Scatton B., 1989. *Ifenprodil and SL 82.0715 are antagonists at the polyamine site of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor*. Eur. J. Pharmacol., 164, 611–612.
- Choi D. W., 1991. *Excitotoxicity*. [W:] B. S. Meldrum (red.) *Excitatory Amino Acid Antagonists*, Blackwell Scientific Publications, 216–236.
- Collingridge G. L., Bliss T. V. P., 1987. *NMDA receptors — their role in long-term potentiation*. Trends Neurosci., 10, 288–293.
- Collingridge G. L., Lester R. A. J., 1989. *Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system*. Pharmacol. Rev., 40, 143–210.
- Curtis D. R., Watkins J. C., 1960. *The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids*. J. Neurochem., 6, 117–141.
- Erdo S. L., 1991. *Excitatory amino acid receptors in the mammalian periphery*. Trends Pharmacol. Sci., 12, 426–429.
- Fagg G. E., Foster A. C., 1984. *Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system*. Neuroscience, 9, 701–719.
- Fagg G. E., Massieu L., 1991. *Excitatory amino acid receptor subtypes*. [W:] B. S. Meldrum (red.) *Excitatory Amino Acid Antagonists*, Blackwell Scientific Publications, 39–63.
- Fonnum F., 1984. *Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain*. J. Neurochem., 42, 1–11.
- Hayashi T., 1954. *Effects of sodium glutamate on the nervous system*. Keio J. Med., 3, 183–192.
- Honore T., Davies S., Drejer J., Fletcher E. J., Jacobsen P., Lodge D., Nielsen F. E., 1988. *Quinoxalinediones: potent competitive non-NMDA glutamate receptor antagonists*. Science, 241, 701–703.
- Kleckner N. W., Dingledine R., 1988. *Requirement for glycine in activation of NMDA receptors expressed in Xenopus oocytes*. Science, 214, 835–837.
- Kleinrok Z., Turski W. A., 1992. *Rola aminokwasów pobudzających w aktywności drgawkowej i mechanizmie działania leków przeciwdrgawkowych*. [W:] A. Pilc (red.) *Pobudzające Aminokwasy*. IX Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany 1992, 75–80.
- Lucas D. R., Newhouse J. P., 1957. *The toxic effects of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina*. Am. Med. Ass. Arch. Ophthal., 58, 193–201.
- Mayer M. L., Miller R. J., 1990. *Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca^{2+} in mammalian neurons*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 254–260.
- Mayer M. L., Westbrook G. L., 1987. *The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system*. Prog. Neurobiol., 28, 197–276.
- Meldrum B. S., Garthwaite J., 1990. *Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 379–387.
- Olney J. W., 1969. *Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate*. Science, 164, 719–721.
- Olney J. W., 1989. *Excitotoxicity and N-methyl-D-aspartate receptors*. Drug Dev. Res., 17, 299–319.

- Olney J. W., Ho O. C., Rhee V., 1971. *Cytotoxic effects of acidic and sulphur-containing amino acids on the infant mouse central nervous system*. Exp. Brain Res., 14, 61–76.
- Palmer E., Monaghan D. T., Cotman C. W., 1989. *Trans-ACPD, a selective agonist of the phosphoinositide-coupled excitatory amino acid receptor*. Eur. J. Pharmacol., 1989, 166, 585–587.
- Schoepp D., Bockaert J., Sladeczek F., 1991. *Pharmacological and functional characteristics of metabotropic excitatory amino acid receptors*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 508–515.
- Schwarcz R., Speciale C., Gramsbergen J. B. P., Turski W. A., 1988. *Kynurenines in the mammalian brain*. [W:] E. A. Cavalheiro, J. Lehmann, L. Turski (red.) *Frontiers in Excitatory Amino Acid Research*, Alan R. Liss Inc., New York, 613–620.
- Stephens D. N., Meldrum B. S., Weidmanns R., Schneider C., Grutzner M., 1986. *Does the excitatory amino acid receptor antagonist 2-APH exhibit anxiolytic activity?* Psychopharmacology, 85, 143–147.
- Turski L., Niemann W., Stephens D. N., 1990. *Differential effects of antiepileptic drugs and β -carbolines on seizures induced by excitatory amino acids*. Neuroscience, 39, 799–807.
- Turski L., Schwarz M., Turski W. A., Klockgether T., Sontag K.-H., Collins J. F., 1985. *Muscle relaxant action of excitatory amino acid antagonists*. Neurosci. Lett., 53, 321–326.
- Turski W. A., Nakamura M., Todd W. P., Carpenter B. K., Whetsell W. O. Jr., Schwarcz R., 1988. *Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue*. Brain Res., 454, 164–169.
- Watkins J. C., Krosggaard-Larsen P., Honore T., 1990. *Structure-activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 25–33.
- Young A. B., Fagg G. E., 1990. *Excitatory amino acid receptors in the brain: membrane binding and receptor autoradiographic approaches*. Trends Pharmacol. Sci., 11, 126–133.