

Ketamine's rapid antidepressant properties and synaptic receptor regulation

Nabil Ahmad Onib

Vejleder: Heidi Kaastrup Müller

Formål:

At undersøge ketamins receptorspecifikke interaktioner, med en række prædefinerede synaptiske proteiner i oprensede hjernefraktioner fra rottens præfrontale cortex. Dette gøres med henblik på at præsentere mulige receptorer, som er involverede i den hurtige antidepressive effekt, som ketamin er kendt for at skabe, samt at kortlægge dele af den molekylære mekanisme, som ligger til grund for denne effekt.

De specifikke målproteiner som særligt fremhæves, er mGluR5, GluR2 og TrkB.

Metoder:

Eksperimenterne blev udført på tyve Sprague Dawley rotter, opdelt i to grupper af 10 rotter hver. Rotterne blev enten intraperitonealt injiceret med 15 mg/kg ketamin eller saltvand. Efter 30 minutter blev rotterne dekapiteret, og deres præfrontale cortex blev straks dissekeret og overført til tør is.

Triton-insolubel fraktionering og vævshomogenisering blev udført for at isolere forskellige cellemembranfraktioner, herunder den Triton X-100-insoluble synaptiske membranfraktion (TxP), den Triton X-100-opløselig ekstrasyntaktisk membranfraktion (TxS) og cytosolfraktionen (CF). Proteinmåling og Western blotting blev derefter udført for at analysere udtrykket af specifikke synaptiske proteiner i de isolerede fraktioner. Dual-fluorescens western blotting blev anvendt til samtidig detektion af målprotein og normaliseringsprotein.

Resultater:

Efter analyse af de foruddefinerede målproteiner blev der observeret statistisk signifikante forskelle i proteinudtrykket mellem ketamin- og kontrolgrupperne.

mGluR5 viste en betydelig nedregulering i ketamingruppen over alle tre fraktioner, med en nedgang på 39,43% i TxP-fraktionen ($P \leq 0,001$), 54,76% i TxS-fraktionen ($P \leq 0,01$) og 76,19% i CF ($P \leq 0,01$).

GluR2 udviste en signifikant stigning på 74,2% i TxP-fraktionen ($P \leq 0,001$) og en nedregulering på 38,09% i CF ($P = 0,7994$).

TrkB viste en signifikant stigning på 137,2% i TxP-fraktionen ($P \leq 0,0001$), 43,4% i TxS-fraktionen ($P \leq 0,05$) og en nedregulering på 51,24% i CF ($P \leq 0,05$). Disse resultater indikerer forskelle i reguleringen af synaptiske proteiner efter ketaminadministration.

Konklusion:

Resultaterne bekræfter den komplekse interaktion mellem de synaptiske receptorer mGluR5, GluR2 og TrkB i relation til ketamin og dets antidepressive virkning. Det tyder på, at ketamin aktiverer flere intracellulære signalveje, som påvirker overfladeudtrykket af disse receptorer i den postsynaptiske membran. Dette resulterer i aktivering og potentiering af andre kraftfulde antidepressive signalveje, der er involveret i synaptisk plasticitet og synaptogenese. De specifikke ændringer, der observeres i både synaptiske og ikke-synaptiske fraktioner blandt de tre målproteiner, tegner et lovende billede af ketamins potentiale som et hurtigt og effektivt antidepressivum. Disse resultater bidrager til forståelsen af de underliggende mekanismer bag ketamins virkning og belyser dets rolle som muligt psykofarmakum.