

Még egyszer az NMDA-rendszerről

A glutamát, az agyban legnagyobb koncentrációban előforduló excitátoros neurotranszmitter receptorai közé tartozik az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor. Mint ismeretes, az NMDA-neurotranszmisszió számos fiziológias neurobiológiai folyamatban és agyi betegségben játszik fontos szerepet. A molekuláris pszichiátriai kutatások és a mindennapi klinikusi működés szempontjából is érdemes áttekintnünk az elmúlt egy-két év új eredményeit az NMDA-receptorrendszerrel kapcsolatban. (A témával kapcsolatban kitűnő összefoglalások olvashatók magyar és angol nyelven is: Horváth és mtsai, 2009; Paoletti és Neyton, 2007; Wikipedia, 2011.)

Az ionotróp glutamát receptor nevét specifikus agonistájáról, az N-metil-D-aszpartát molekuláról kapta, amely csak ehhez a receptortípushoz kötődik. A receptor aktivációjának eredménye egy nonszelektív, a sejtmembránon átívelő ioncsatorna megnyílása. A tetramer, négy alegységből álló fehérje extracelluláris, transzmembrán és citoplazmatikus doménekből áll. Alternatív splicing révén számos receptor izoforma expresszálódik az agy különböző területein. Az NR1 alegység extracelluláris részéhez kötődik a receptor koagonistája, a glicin molekula, míg az NR2 alegység extracelluláris részén található a glutamátot vagy aszpartátot kötő hely. A glicin kötődésének alloszterikus modulátora a d-szerin. Az intracelluláris domén más vázfehérjékhez kötődik. Az NMDA-receptorok két szempontból is egyediek, egyrészt az aktivációjukhoz egyaránt szükség van mindkét ligand, a glutamát és a glicin kötődésére. Másrészt a receptor egyaránt ligand- és feszültségfüggő, ez azt jelenti, hogy a ligandok kötődése mellett is csak a neuron más ioncsatornákon (például alfa-amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propionsav, AMPA) történő depolarizációja után nyílik meg az NMDA-receptor transzmembrán része, az extracellulárisan elhelyezkedő magnézium-ionok kilökődése révén.

A receptor ez utóbbi tulajdonsága – hogy egyszerre ligand- és feszültségfüggő – teszi alkalmassá a memóriában, tanulásban, szinaptikus plaszticitásban betöltött szerepére. A postszinaptikus membrán ismételt depolarizációja hatására az NMDA-ioncsatorna megnyílása a postszinaptikus sejt hosszú távú potenciációját (long term potentiation, LTP) okozza, de csak a megnyílás feltételeinek egyidejű fennállása esetén. Ezért az NMDA-struktúrát koincidencia-receptornak is szokták nevezni. A szinaptikus plaszticitás jelensége teszi lehetővé két neuron között a szinaptikus erősség megnövekedését, ami a memóriának is az alapja.

Miért fontos mindez számunkra? Az NMDA-rendszer túlműködése excitotoxicitást okoz, amelynek szerepet tulajdonítanak epilepsziában, demenciában, Parkinson-kórban, alkohol-megvonásban, agyi trauma esetén és a cerebrovaszkuláris betegségekben is. A folyamat lényege excesszív glutamát felszabadulása, ami visszafordíthatatlan kalcium-beáramlást, majd a neuron apoptózisát okozza. Az NMDA-alulműködés pedig a szkizofrénia egyik molekuláris modelljét jelenti. Az NMDA-receptor antagonistái, a fenciklidin és a ketamin hallucinogén hatású molekulák, melyek egyben kognitív diszfunkciót is okoznak. A szkizofrénia kandidáns génjei közül több (dysbindin, neuregulin 1, D-aminosav-oxidáz aktivátor) által kódolt, csak részben ismert funkciójú fehérje működése is az NMDA-neurotranszmisszió útvonalára konvergál (Rethelyi és mtsai, 2008, 2010). Kantrowicz és Javitt (2010) emiatt a szkizofrénia NMDA-hipotézisének módosított modelljében az NMDA-diszregulációt a szkizofrénia végső közös útjának nevezi, amelyre genetikai, molekuláris és környezeti hatások is „becsatlakozhatnak”. Végül említést érdemel még egy néhány éve újonnan leírt, az NMDA-rendszer patológiájához köthető betegség. Az anti-NMDA-receptor encephalitis esetén autoantitestek termelődnek az NMDA-receptorok ellen valamely keresztreakció révén. Az akutan induló betegség változatos neurológiai és pszichiátriai tünetekkel járhat (Dalmau és mtsai, 2008).

Pszichofarmakológiai szempontból is fontos elmélyednünk az NMDA-rendszerben. Az Alzheimer-demenciában használt memantin, amely nem kompetitív NMDA-antagonista, csökkenti az excitotoxicitás előfordulását, ugyanakkor nem blokkolja a normális glutamáterg neurotranszmissziót.

Az alkohol-betegségben problémát jelentő sóvárgás mértékét csökkenti az acamprosate, amely szintén az alkoholizmusban felülregulált NMDA-receptorok túlzott működését csökkenti. Izgalmas eredmény a közelmúltból, hogy szkizofrén betegekben nagy dózisu (60-120 mg) d-serin antipszichotikus terápia melletti adásával szignifikáns, középestől nagyig terjedő hatásméretet jelentő javulás volt elérhető a negatív tünetekben és a kognitív funkciókban (Kantrowitz és mtsai, 2010). Habár a következő fejlemény az NMDA-receptorrendszeren már túlmutat, fontos figyelemmel kísérenünk, hogy több molekulával – melyek a glutamát másik típusú, metabotróp receptorainak agonistái vagy modulátorai – zajlanak preklinikai vagy klinikai vizsgálatok, mint potenciális antipszichotikumokkal (Snyder és Murphy, 2008). Kérdés, hogy éppen a glutamáterg neurotranszmisszió nagyfokú agyi elterjedtsége miatt hatékonyak és tolerálhatónak bizonyulnak-e ezek az új molekulák.

Összefoglalva: Az NMDA-rendszer még sok újdonságot tartogat számunkra. Érdemes odafigyelni rá.

RÉTHELYI JÁNOS

IRODALOM

1. Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., Rossi, J. E., Peng, X., Lai, M., Dessain, S. K., Rosenfeld, M. R., Balice-Gordon, R. Lynch, D. R. (2008). Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7(12): 1091-1098.
2. Horváth, S., Kéri, S., Janka, Z. (2009). A pszichiátriai zavarok molekuláris biológiai és neurokémiai alapjai. A pszichiátria magyar kézikönyve. J. Füredi, A. Németh and P. Tariska. Budapest, Medicina.
3. Kantrowitz, J. T., Javitt, D. C. (2010). N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull* 83(3-4): 108-121.
4. Kantrowitz, J. T., Malhotra, A. K., Cornblatt, B., Silipo, G., Balla, A., Suckow, R. F., D'Souza, C., Saksa, J., Woods, S. W., Javitt, D. C. (2010). High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 121(1-3): 125-130.
5. Paoletti, P., Neyton, J. (2007). NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* 7(1): 39-47.
6. Réthelyi, J., Polgár, P., Czobor, P., Bitter, I. (2008). A szkizofrénia genetikai hátterére irányuló kutatások újabb eredményei és ezek alkalmazási lehetőségei. *Psychiatr Hung* 23(3): 152-165.
7. Rethelyi, J. M., Bakker, S. C., Polgár, P., Czobor, P., Strengman, E., Pasztor, P. I., Kahn, R. S., Bitter, I. (2010). Association study of NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, and PIP5K2A with schizophrenia and symptom severity in a Hungarian sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B(3): 792-801.
8. Snyder, E. M., Murphy, M. R. (2008). Schizophrenia therapy: beyond atypical antipsychotics. *Nat Rev Drug Discov* 7(6): 471-472.
9. Wikipedia. (2011). NMDA receptor. from http://en.wikipedia.org/wiki/NMDA_receptor.