

# Aktualne poglądy na budowę, funkcjonowanie i znaczenie receptorów glutaminianergicznych typu NMDA

BOGDAN FELIKS KANIA, MARZENA CIECIERA

Pracownia Fizjo-Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Katedry Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Kania B. F., Cieciera M.

## Current views on the structure, molecular function and role of the glutamate receptors NMDA

### Summary

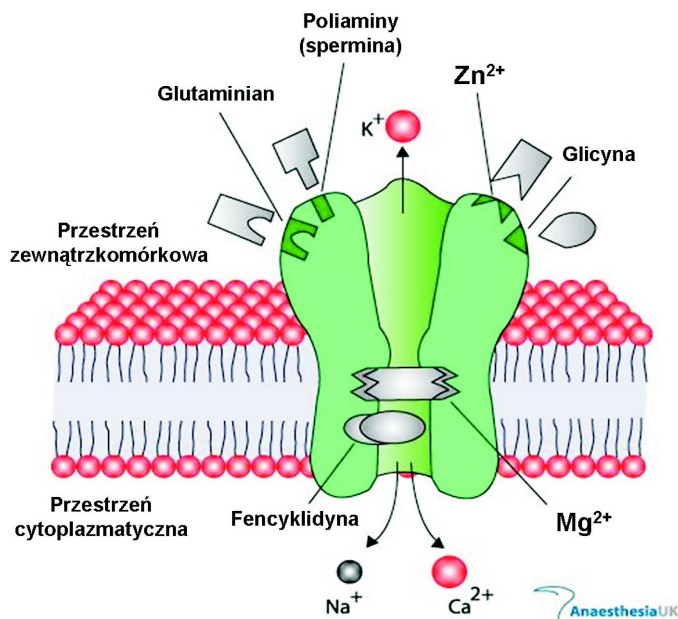
The paper reviews the terminology, molecular activity and role of the NMDA glutamate receptors. As excitatory aminoacid receptors these receptors are generally classified as ionotropic (NMDA, AMPA, KA) and metabotropic depending (mGluR<sub>1-8</sub>) on whether they form ion channels or are coupled to G-proteins, respectively.

Recent investigations indicated the essential role of the NMDA receptors in the nociceptive process modulation. Recent progress has been made in the development of specific antagonists – such as MK-801, araxines, memantine, DL-AP-3, and others – for these receptors, and can significantly facilitate prophylaxy and therapy in different types of pain.

**Keywords:** NMDA glutamate receptors, classification

### Definicja i znaczenie receptora NMDA

Nazwa receptora pochodzi od określenia jego wybiórczego agonisty, jakim jest kwas N-metyl-D-asparaginowy (N-Methyl-D-Aspartate-Acid). Wg Harrisa (12) i Ozawy (27), receptor NMDA jest jonotropowym kompleksem receptorowym, gdyż ma złożoną budowę molekularną. Prawdopodobnie tworzą go 4 podjednostki stanowiące centralny kanał jonowy o niskiej wybiórczości i łatwym przepływie dla jonów K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, a zwłaszcza Ca<sup>2+</sup> (29). W kompleksie receptorowym, oprócz miejsca wysycającego agonistę (kwas glutaminowy, kwas asparaginowy), znajduje się wiele miejsc warunkujących lub modulujących aktywność tej klasy receptora (ryc. 1). Dla przykładu można podać różne miejsca wiązania, a dokładniej, receptory znajdujące się w świetle kanału jonowego. Są to: (1) miejsca wiązania antagonisty receptora (MK-801), które wysycają antagoniści tacy jak fencyklidyna czy ketamina; (2) miejsca glicynowe, będące receptorami glicynowymi typu B, które są wysycane przez glicynę; (3) miejsca wiązania poliamin (sperminy czy spermidyny); (4) miejsca wiązania jonów Mg<sup>2+</sup>, które przy utrzymanym błonowym potencjale spoczynkowym warunkują blokowanie tego kanału; (5) miejsca wiązania Zn<sup>2+</sup>; (6) miejsca wrażliwe na potencjał oksydoredukcyjny (witamina C, glutation, wolne rodniki w mózgu modulują stan redoks receptorów NMDA); (7) miejsca wrażliwe na zmianę pH (obniżenie pH hamuje czynność recepto-



Ryc. 1. Schemat kompleksu receptora glutaminianergicznego typu NMDA z miejscami wiązania substancji o działaniu specyficznym [(miejsce wiązania glutaminianu (NMDA), miejsce dla poliaminy (spermina), miejsce dla Zn<sup>2+</sup>, miejsce glicynowe (glicyna), miejsca zewnątrzkomórkowe, miejsca cytoplazmatyczne, PCP – miejsce dla fencyklidyny, miejsce dla Mg<sup>2+</sup>], zmodyfikowano wg Anaesthesia UK)

ra); (8) miejsca wiążące araksyny (jad pająka) niekompetycyjne blokery receptora NMDA oraz (9) miejsca wiążące steroidy (pregnenolon nasila funkcje receptora NMDA w mózgu). Steroid ten (pregnenolon) zwiększa powinowactwo glutaminianu i glicyny do receptora NMDA. Drugi duży i ważny fragment receptora NMDA stanowi rodzina receptorów metabotropowych GluR (7, 33).

Receptor NMDA jest więc receptorem specyficznym, pobudzany przez wiązanie się z nim kwasu L-glutaminowego (stąd czasem nazywany receptorem glutaminowym), głównego aminokwasu (transmitera) pobudzającego, zwłaszcza w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Działanie to znane jest od lat 50. minionego stulecia. Jednakże dopiero obecnie, w ostatniej dekadzie nastąpił intensywny rozwój badań nad przekaźnictwem glutaminianergicznym, zwłaszcza w mózgu (13).

Utrzymuje się, że aminokwasy pobudzające mają duży wpływ na rozwój i przebieg nocycepcji oraz wielu chorób neurologicznych. Zwłaszcza w patogenezie chorób drgawkowych i neurodegeneracyjnych istotną składową może stanowić zwichnięcie równowagi pomiędzy procesami ośrodkowego pobudzania i hamowania (3).

Potwierdzono już rolę glutaminianergicznego receptora NMDA w mechanizmach uwalniania przekaźników, przewodzenia bodźców nocyceptywnych oraz analgezji i tolerancji morfinowej. Grupa Liebeskinda (21, 22) przy dużym udziale Marka (23) dowiodła, że antagoniści receptorów NMDA działają analgetycznie oraz hamują rozwój tolerancji na przeciwbólne działania morfiny. Niektórzy z nowych antagonistów receptora NMDA zapobiegają rozwojowi zawału mózgu (działanie cytoprotekcyjne) (31), jednakże zbyt intensywne działania niepożądane, w tym psychozomometyczne przy zastosowaniu koniecznych dawek, zmniejszyły zainteresowanie tym kierunkiem badań, a zwróciły całą uwagę na ich potencjalne działania antynocyceptywne przez ewentualną stymulację ośrodkowego, nieopiodowego układu przeciwbólowego, być może w okółowodociągowej substancji szarej, okolicy jądra wielkiego szwu i rdzenia kręgowego, gdyż tam stwierdzono duże zgęszczenie tych receptorów (27).

Pikanterii odmienności receptorów NMDA dodaje fakt, że Johnson i Ascher (14) stwierdzili *in vitro*, że nie da się pobudzić receptora NMDA w neuronach mózgu nawet wówczas, gdy kwas glutaminowy podawano w nadmiarze. Okazało się, że glicyna, zmieniając konformację przestrzenną (efekt allosteryczny), warunkuje aktywację receptora po związaniu się z nim wybiórczego neuroprzekaźnika (20). Tak więc receptor NMDA stanowi unikalny dotychczas typ receptora, dla którego aktywacji koniecznym jest wysycenie dwóch miejsc wiązania agonistów.

Udowodniono, że zarówno analgetyczne, jak też znośzące hiperalgezę działania agonistów grupy I i II glutaminianergicznych receptorów metabotropowych (GluRI oraz GluRII), pełnią rolę pośredników w różnych przypadkach ostrej nocycepcji w rdzeniu kręgowym (8).

### **Budowa molekularna receptora jonoforowego NMDA**

Kanały receptorów NMDA są przepuszczalne dla jonów  $Ca^{2+}$ , stąd ich otwarcie – po depolaryzacji – aktywuje we wnętrzu komórek wiele enzymów wapniowo-za-

leżnych (kinazy, kalmodulina, kalpaina, fosfolipazy itp.). W efekcie końcowym dochodzi do rozpoczęcia zjawisk biochemicznych prowadzących do mniej lub bardziej trwałych zmian czynnościowych w synapsie. W korze mózgowej receptory NMDA uczestniczą w pewnym stopniu w pobudzającym potencjale postsynaptycznym (EPSP) (7).

Receptory NMDA pełnią kluczową rolę w indukcji procesu ekscytotoksyczności. Uszkodzenie pojawia się w rejonie CA1 hipokampa (warstwie o największej gęstości receptorów NMDA), gdy prowokuje się ogólne niedokrwienie mózgu. Blokowanie tych receptorów uważa się za potencjalne postępowanie neuroprotektoryjne w leczeniu ostrych i przewlekłych chorób degeneracyjnych (27).

Dotychczas sklonowano dwie główne rodziny podjednostek receptora NMDA, tj. NR1 oraz NR2. Podjednostkę NR1 reprezentuje jeden, a podjednostkę NR2 – 4 geny – NR2A, B, C oraz D. W ontogenezie podjednostka NR2B wykazuje podobną ekspresję przez cały czas rozwoju, a ekspresja NR2A i NR1 zwiększa się stopniowo, co wynika z nasilenia plastyczności synaptycznej. Podjednostki NR2C tylko w krytycznych momentach ontogenezy ulegają ekspresji w niektórych regionach OUN. We wczesnym okresie postnatalnym pojawia się ostatnio odkryta podjednostka NR3A (Chi-1 lub NMDAR-L), która ma 27% homologii do pozostałych podjednostek receptora NMDA (maksymalna ekspresja w 7.-14. dniu życia szczura). Znajduje się głównie w rdzeniu przedłużonym, pniu mózgu, podwzgórze, wzgórze, rejonie CA1 hipokampa oraz w ciele migdałowatym (5).

Łańcuchy białkowe podjednostki NR1 oraz NR2 składają się z 4 domen – M1-M4 (membrane inserted fragments) – stanowią około 20-aminokwasowy odcinek, ale M2 tworzy w błonie jedynie pętlę (o kształcie spinki do włosów) i jest ścianą kanału jonotropowego. Pełni ona kluczową rolę dla przepuszczalności kanału dla jonów  $Ca^{2+}$  oraz blokady przez jony  $Mg^{2+}$  i inne substancje. Koniec aminowy 20-aminokwasowego łańcucha białkowego każdej podjednostki znajduje się na zewnątrz, a karboksylowy we wnętrzu komórki. Miejsce wiązania agonisty z podjednostką NR2 i koagonisty (glicyna) z podjednostką NR1 tworzą fragmenty łańcucha ułożone pomiędzy zakończeniem aminowym ( $NH_2$ ) a odcinkami M1 (region S1) oraz M3 i M4 (region S2). Ostatecznie okazało się, że receptory NMDA są tetramerami (a nie pentamerami, jak sądzono wcześniej) i stanowią kombinację 2 podjednostek NR1 i 2 podjednostek NR2, co stwarza możliwość istnienia dużej liczby podtypów receptora NMDA ( $8 \times 8 \times 4 \times 4 = 1024$ ) (4, 5).

W jednym kompleksie receptora NMDA może dochodzić do kombinacji różnych typów podjednostek NR1 (splice variants). W podjednostkach NR2 przeważnie wbudowane są te same podtypy receptora. Cechy czynnościowe receptorów NMDA są istotnie determinowane przez potranskrypcyjną modyfikację mRNA zwaną redagowaniem, czyli zmianami wprowadzanymi w sekwencji kodonów mRNA przepisanej genu. Dla funkcjonowania receptorów NMDA znaczenie kluczowe mają podstawienia w rejonie M2. Rejon ten, mieszczący się w całości w błonie komórkowej tworzy ścianę kanału jonotropowego (jak już wcześniej zaznaczono). Zarówno podjednostki receptora NR1, jak i NR2 – pomimo różnic

w strukturze pierwszorzędowej – we fragmencie M2 mają wbudowany ten sam aminokwas, determinujący właściwości funkcjonalne kanału receptora. Tym aminokwasem jest asparagina (N). Modyfikacja genetyczna zastępująca asparaginę glutaminą w podjednostce NR1 zmniejsza przepuszczalność kanału receptora dla jonów  $\text{Ca}^{2+}$  nie zmieniając przepuszczalności dla jonów  $\text{Mg}^{2+}$ . Takie samo podstawienie w podjednostce NR2 nasila przepuszczalność dla jonów  $\text{Mg}^{2+}$ , a nie zmienia przepuszczalności dla jonów  $\text{Ca}^{2+}$ . Dowodzi to, że miejsce N w podjednostce NR1 oraz NR2 wpływa odmiennie na cechy funkcjonalne kanałów heteromerycznych (32).

Głównym agonistą specyficznym pochodzenia endogennego dla receptorów NMDA jest kwas glutaminowy, w mniejszym stopniu kwas asparaginowy, chinolinowy czy l-homocysteinowy. Agonistą najczęściej stosowanym, egzogennym jest NMDA. Miejsce wiązania agonisty tworzy część aminowa łańcucha NR2 (aminokwasy około 380-460, S1) oraz pętli pomiędzy M3 i M4 (aminokwasy około 660-740, S2). Miejsca wiązania agonisty i antagonisty nie są identyczne, lecz na siebie zachodzą, gdyż mutacje wpływają wyłącznie na powinowactwo agonisty bez wpływu na miejsce antagonisty i *vice versa*.

Kluczowe znaczenie dla blokowania kanału jonotropowego przez jony  $\text{Mg}^{2+}$  ma miejsce N (asparagina) fragmentu M2. Zastąpienie jej w podjednostkach NR1 i NR2 przez glutaminę powoduje zmniejszenie hamowania (bloku) magnezowego (4).

### Mechanizmy molekularne roli receptorów NMDA w nocycepcji

McRoberts i wsp. (28) wykazali, że reakcja na ból wywołana czynnikami szkodliwymi była hamowana przez dożylnie iniekcje niespecyficznym antagonistów receptorów glutaminianergicznym NMDA. Stosowanie tych antagonistów zmniejsza wrażliwość wstępujących włókien nerwowych w trakcie rozszerzania okrzężnicy. Autor ten wykazał ekspresję receptorów NMDA na zakończeniach włókien aferentnych komórek nerwowych znajdujących się w okrzężnicy szczurów. Badania te mogą mieć niewątpliwie ogromne znaczenie w regulacji bólu trzewnego. Obserwacje te sugerują nowe możliwości obwodowej sensytyzacji i trzewnej hiperalgezji. Stosowanie antagonistów receptorów NMDA może być przełomowym odkryciem w leczeniu bólu trzewnego towarzyszącego chorobom przewodu pokarmowego.

Inni autorzy (7, 9, 30) twierdzą, że receptory NMDA pełnią zasadniczą rolę w modulacji przeczulicy bólowej, natomiast nie uczestniczą w regulacji szlaku przewodzenia bólu. To świadczy o tym, że są one szczególnie ważne w regulacji bólu będącego wynikiem hiperalgezji bądź stanów zapalnych jelita. Laird i wsp. (19) wykazali, że receptory NMDA pośredniczą w zjawisku pamięci bólowej (wind-up), która jest częścią przeczulicy bólowej (hiperalgezji) bardzo słabo wyrażonej w drogach przewodzenia bólu wisceralnego. Z drugiej strony, iniekcja dordzeniowa agonistów receptorów NMDA wzmacnia reakcję na ból (16, 17). Natomiast wstrzyknięcie dordzeniowe antagonistów tychże receptorów hamuje nocycepcję w stanach zapalnych narządów trzewnych (2). Wyniki te sugerują więc istotną rolę receptorów NMDA w trzewnej przeczulicy bólowej. W wyniku przedłużo-

nej, powtarzającej się impulsacji następuje depolaryzacja większej niż w warunkach fizjologicznych liczby neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego, prowadząc do poszerzenia tzw. pól odbiorczych, co klinicznie manifestuje się jako allodynia (ból wywołany przez bodziec, który zazwyczaj nie wywołuje reakcji bólowej) lub hiperalgezja (nieproporcjonalnie silna reakcja na bodziec bólowy). Pobudzenie zlokalizowanych postsynaptycznie w komórkach rogów tylnych rdzenia kręgowego receptorów NMDA (przez glutaminian) oraz receptorów neurokininowych NK1 (przez substancję P – SP) powoduje zwiększony napływ jonów  $\text{Ca}^{2+}$  do wnętrza komórek nerwowych. Konsekwencją tego jest wyzwolenie szeregu procesów – jeszcze nie wszystkich dokładnie poznanych – ale między innymi syntezy tlenku azotu (NO) i ekspresji protoonkogenów (c-fos, c-jun), które powodują długotrwałą zmianę czynności neuronów. Receptory NMDA uczestniczą w mechanizmach powstawania zjawiska „wind-up”, polegającego na wystąpieniu przedłużonej reakcji na powtarzający się niewielki bodziec drażniący. Agoniści receptorów glutaminianergicznym mają swój udział w tzw. stanie ośrodkowej sensytyzacji, czyli mogą ograniczać hamujący wpływ opioidów na nocycepcję. Tak więc stosowanie antagonistów ww. receptorów może zapobiegać tolerancji na działanie analgetyczne opioidów (18).

Jak dotąd kwestią sporną jest poznanie mechanizmów oraz określenie dokładnego udziału receptorów glutaminianergicznym w procesach przewodzenia oraz ograniczania bólu. Prace badawcze prowadzone obecnie na świecie dowodzą – jak zaznaczono wcześniej – znaczącego udziału tych receptorów w regulacji nocycepcji.

### Antagoniści receptorów NMDA

Jest wiele danych dowodzących przeciwbólowego działania antagonistów receptorów glutaminianergicznym. Stosowane są związki z różnych grup chemicznych, które ograniczają lub pośredniczą w ograniczaniu nocycepcji. Jednak wyniki uzyskane dotychczas nie są jednoznaczne. Jest szereg opracowań negujących i równie tyle potwierdzających przeciwbólowe działanie związków z danej grupy. Te tak odmiennie obserwacje mogą wynikać z używania w poszczególnych eksperymentach różnych antagonistów receptorów NMDA (11). Niezbędne są więc dalsze badania, które pozwolą na całkowite poznanie funkcji receptorów glutaminianergicznym. Antagonizując przekaznictwo przez aminokwasy pobudzające możliwe jest skuteczne tłumienie napadów drgawkowych (32).

Najmniej zaawansowane są badania nad terapeutycznym zastosowaniem modulatorów glutaminianergicznym receptorów metabotropowych (mGluR). Najnowsze doniesienia już częściowo potwierdzają ich niezmiernie ważny udział w procesach przewodzenia i modulacji bólu (25). Receptory te zlokalizowane są w obwodowym oraz w ośrodkowym układzie nerwowym, co daje możliwości wykorzystania ich w ograniczaniu nocycepcji na wszystkich poziomach przewodzenia bólu (10, 15). Pobudzenie receptorów mGlu może modulować transmisję synaptyczną związaną z kanałami jonowymi (wapniowymi i potasowymi). Dotyczy to przede wszystkim kanałów wapniowych typu N, L, P/Q. Składniki każdej z podgrup mGluR mogą hamować prąd  $\text{Ca}^{2+}$  typu N, L, P/Q, a mGluR grupy pierwszej mogą również wzmacniać prąd  $\text{Ca}^{2+}$  kanałów

typu N i L. Najczęściej obserwuje się szybkie i odwracalne hamowanie kanałów wapniowych typu N, które jest zależne od napięcia hamowanie jest zależne od napięcia czy kanał wapniowe są napięciowo-zależne i obejmuje bezpośrednie oddziaływanie aktywowanego białka G z kanałem (24).

Kanały wapniowe napięciowo-zależne typu N mogą pełnić szczególnie ważną rolę w bólu pochodzenia zapalnego i neuropatycznego (25). Istotne jest również uczestnictwo receptorów mGlu w regulacji uwalniania neuroprzekazników, takich jak SP, która uwalnia się, między innymi, na zakończeniach synaptycznych w ośrodkach bólowych rdzenia kręgowego. SP jest głównym transmieterem pobudzającym w pierwszej synapsie rdzeniowej drogi czucia bólu. Moduluje aktywność szeregu neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym, inaktywując niezależnie od potencjału elektrycznego kanały potasowe, przez co powoduje depolaryzację i zwiększa pobudliwość neuronów. Jednym z czynników ograniczających przepływ impulsów nocycyptywnych jest zmniejszenie uwalniania SP. W kontroli przepływu impulsów bólowych uczestniczy tzw. układ „bramkowy” w istocie galaretowatej (II i III warstwa Rexeda) rdzenia kręgowego. Znajdują się w nich hamujące neurony wstawkowe, którymi są w większości neurony enkefalinergiczne. Wypustki osiowe tych neuronów tworzą synapsy akso-aksonalne z pierwotnymi SP-ergicznymi włóknami czucia bólu. Uwolniona enkefalina pobudza receptory opioidowe na włóknach SP-ergicznym, hamując uwalnianie przez nie SP (30).

Na poziomie OUN występuje szlak serotonergiczny, jako hamujący układ zstępujący, dający projekcję do rogów tylnych rdzenia kręgowego. Wydzielana na zakończeniach tych włókien serotonina (5-HT) hamuje uwalnianie SP z zakończeń pierwotnych włókien wstępujących, blokując tym samym przekazywanie na pierwszej synapsie. Zaobserwowano, że antagoniści grupy I i III receptorów mGluR mogą hamować uwalnianie SP, podczas gdy każda grupa receptorów mGlu (I, II, III) może zwiększać uwalnianie 5-HT, czyli pośrednio uczestniczyć w ograniczaniu wydzielania SP na poziomie rdzenia kręgowego (1). To może sugerować również znaczącą rolę receptorów mGluR w ich wzajemnym oddziaływaniu z układem opioidowym. Zastosowanie odpowiednich antagonistów receptorów glutaminianergicznych może więc być pomocne w ograniczeniu tolerancji i uzależnienia opioidowego (10).

Prace z zastosowaniem antagonistów tychże receptorów mogą prowadzić do przełomowych odkryć nad nową grupą leków dla wykorzystania ich w zwalczaniu nocycypty. W medycynie ludzkiej, jak i weterynaryjnej powszechne jest obcowanie z bólem. Towarzyszy on z mniejszym bądź większym nasileniem każdemu schorzeniu. Ciągłe mało skuteczne bądź powodujące zbyt wiele działań niepożądanych są leki stosowane w zwalczaniu bólu, zwłaszcza trzewnego lub nowotworowego. Pojawienie się więc nowej możliwości zwalczania nocycypty powinno być w pełni wykorzystane. Ponadto dotychczasowe badania przeprowadzane były na zwierzętach laboratoryjnych. Modulowanie aktywności glutaminianergicznych receptorów metabotropowych (mGlu) może prowadzić do znaczących sukcesów w zwalczaniu bólu zarówno na poziomie obwodowym, jak i ośrodkowym (15, 26).

## Piśmiennictwo

1. *Cartmell J., Schoepp D. D.*: Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. *J. Neurochem.* 2000, 75, 889-907.
2. *Coutinho S. V., Meller S. T., Gebhart G. F.*: Intracolonic zymosan produces visceral hyperalgesia in rat that is mediated by spinal NMDA and non-NMDA receptors. *Brain Res.* 1996, 736, 7-15.
3. *Czapiński P., Blaszczyk B., Czuczwar S. J.*: Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr. Top Med. Chem.* 2005, 5, 3-14.
4. *Danysz W., Parsons C. G.*: Glycine and NMDA receptors – physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol. Rev.* 1998, 50, 597-664.
5. *Danysz W., Frankiewicz T., Sopala M.*: Receptory glutaminianergiczne, [w] Nowak J. Z., Zawilska J. B. (red.): Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004, 382-412.
6. *Dickenson A. H.*: A cure of wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *TIPS* 1990, 11, 307-309.
7. *Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S. F.*: The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol. Rev.* 1999, 51, 7-61.
8. *Dolan S., Nolan A. M.*: Behavioral evidence supporting a differential role for spinal group I and II metabotropic glutamate receptors in inflammatory hyperalgesia in sheep. *Neuropharmacol.* 2002, 43, 319-326.
9. *Dubner R., Ruda M. A.*: Activity-dependent plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci.* 1992, 15, 96-103.
10. *Fundytus M. E., Yashpal K., Chabot J. G., Osborne M. G., Lefebvre C. D., Dray A., Henry J. L., Coderre T. J.*: Knockdown of spinal metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) alleviates pain and restores opioid efficacy after nerve injury in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2001, 132, 354-367.
11. *Gaudreau G. A., Plourde V.*: Involvement of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in rat model of visceral hypersensitivity. *Behav. Brain Res.* 2003, 150, 185-189.
12. *Harris E. W.*: Subtypes of glutamate receptors: pharmacological classification, [w] Stones T. W. (red.): CNS Neurotransmitters and Neuromodulators: Glutamate. CRC Press, Boca Raton FL 1995, 95-125.
13. *Holman M., Heinemann S.*: Cloned glutamate receptors. *Ann. Rev. Neurosci.* 1999, 17, 31-108.
14. *Johnson J. W., Ascher P.*: Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 1987, 325, 5529-5531.
15. *Karim F., Bhave G., Gereau R. W.*: Metabotropic glutamate receptors on peripheral sensory neuron terminals as targets for the development of novel analgesics. *Mol. Psychiatry* 2001, 6, 615-617.
16. *Kolhekar R., Gebhart G. F.*: NMDA and quisqualate modulation of visceral nociception in the rat. *Brain Res.* 1994, 651, 215-226.
17. *Kolhekar R., Gebhart G. F.*: Modulation of spinal visceral nociceptive transmission by NMDA receptor activation in the rat. *J. Neurophysiol.* 1996, 75, 2344-2351.
18. *Kotlińska-Lemieszek A., Bączek E., Luczak J.*: Podstawy patofizjologii i diagnostyki bólów nowotworowych. Zespoły bólowe najczęściej występujące u pacjentów w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej. *Nowa Medycyna* 1999, 8, 15-25.
19. *Laird J. M. A., Garcia de la Rubia P., Cervero F.*: Excitability changes of somatic and viscerosomatic nociceptive reflexes in the decerebrate spinal rabbit: role of NMDA receptors. *J. Physiol.* 1995, 489, 545-555.
20. *Lerma J., Zukin R. S., Bennett M. V.*: Glycine decreases desensitization of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors expressed in *Xenopus* oocytes and is required for NMDA responses. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 2354-2358.
21. *Liebeskind J. C., Yirmiya R., Marek P.*: Neurochemical laterality of the analgesic effect of PAG stimulation in the mouse. *Proc. Neurosci. Abstr.* 1988, 14, 857.
22. *Marek P., Mogil J. S., Sternberg W. F., Panocka L., Liebeskind J. S.*: N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist MK-801 blocks non-opioid stress-induced analgesia. II. Comparison across three swim stress paradigms in selectively bred mice. *Brain Res.* 1992, 578, 197-203.
23. *Marek P.*: Rola receptora kwasu N-metyl-D-asparaginowego (NMDA) w procesach analitycznych i rozwoju zawału mózgu. *Praca hab., Wyzd. Med. Wet. SGGW, Warszawa* 2002, 1-22.
24. *Neugebauer V.*: Metabotropic glutamate receptors: novel targets for pain relief. *Expert Rev. Neurother.* 2001, 1, 207-224.
25. *Neugebauer V.*: Metabotropic glutamate receptors – important modulators of nociception and pain behavior. *Pain* 2002, 98, 1-8.
26. *Neugebauer V., Carlton S. M.*: Peripheral metabotropic glutamate receptors as drug targets for pain relief. *Expert Opin.* 2002, 6, 1-13.
27. *Ozawa S., Kamiya H., Tsuzuki K.*: Glutamate receptors in the mammalian central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Prog. Neurobiol.* 1998, 54, 581-618.
28. *McRoberts J. A., Coutinho S. V., Marvizon J. C. G., Grady E. F., Tognetto M., Sengupta J. N., Ennes H. S., Chaban V. S., Creminon C., Lanthorn T., Geppetti P., Bunnett N. W., Mayer E. A.*: Role of peripheral N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in visceral nociception in rats. *Gastroenterology* 2001, 120, 7, 1737-1748.
29. *Rosenmund C., Stern-Bach Y., Stevens C. F.*: The tetrameric structure of a glutamate receptor channel. *Science* 1998, 280, 1547-1548.
30. *Urban L., Thompson S. W. N., Dray A.*: Modulation of spinal excitability: cooperation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. *Trends in Neurosci.* 1994, 17, 432-438.
31. *Weaver C. E. Jr., Marek P., Park-Chun Y. M., Tam S. W., Farb D. H.*: Neuroprotective activity of a new class of steroid inhibitors of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 10450-10454.
32. *Wlaz P.*: Przeciwdrgawkowe działanie ligandów miejsca glicynowego w kompleksie receptora NMDA. *Praca hab., Wyzd. Med. Wet. AR, Lublin* 1999, 1-4.
33. *Yakamura T., Shimoi K.*: Subunit and site specific pharmacology of the NMDA receptor channel. *Prog. Neurobiol.* 1999, 59, 279-298.