

## Współdziałanie pomiędzy glutaminianem a kwasem $\gamma$ -aminomasłowym w ośrodkowym układzie nerwowym

### Cooperation between glutamate and $\gamma$ -aminobutyric acid in the central nervous system

Halina Car

Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2009; 4, 3-4: 116–125

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Halina Car  
Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny  
ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok  
tel. +48 85 748 55 70, faks +48 85 748 55 75  
e-mail: hcar@umwb.edu.pl

#### Streszczenie

Glutaminian jest podstawowym pobudzającym transmi-  
terem i prekursorem dla kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego  
(GABA), największego hamującego neuroprzekaźnika.  
W mózgu ponad 50% neuronów zawiera glutaminian  
i prawie 40% wykorzystuje GABA jako przekaźnik. Pro-  
cesy fizjologiczne wymagają równowagi pomiędzy pobu-  
dzeniem przez układ glutaminianergiczny i hamowaniem  
przez układ GABA-ergiczny. Właściwa współpraca po-  
między tymi systemami jest fundamentalnym mecha-  
nizmem kontroli funkcji układu nerwowego. Receptory glu-  
taminianergiczne i GABA-ergiczne zlokalizowane  
presynaptycznie kontrolują uwalnianie glutaminianu  
i GABA w licznych synapsach układu nerwowego. Uwal-  
nianie ww. transmi-terów przez jeden neuron pozwala  
na czasową i przestrzenną kontrolę transmisji, uczestniczy  
w dojrzewaniu synaps, opowiada za aktywność motoryczną  
i tworzy homeostatyczną opozycję dla ekscytotoksycz-  
ności np. podczas drgawek. Synaptyczna plastyczność,  
podstawa neurogenezy w okresie rozwojowym i u doro-  
słych, jest również podłożem dla procesów uczenia się, pa-  
mięci i zależy od aktywności obu systemów. Aktywność  
proteolityczna macierzy zewnątrzkomórkowej w mózgu  
jest prawdopodobnie kontrolowana przez pobudzającą  
i hamującą transmisję. Zaburzenia kooperacji pomiędzy  
glutaminianem a GABA zachodzą podczas starzenia się  
organizmu, jak również są uznanym czynnikiem patofiz-  
jologii schorzeń neuropsychiatrycznych, np. choroby  
Huntingtona, Alzheimer'a, schizofrenii, udaru i wielu in-  
nych. Poznanie mechanizmów współdziałania pomiędzy  
glutaminianem a GABA może wspomóc poszukiwanie  
nowych kierunków terapii schorzeń ośrodkowego układu  
nerwowego.

**Słowa kluczowe:** glutaminian, GABA, współdziałanie,  
mózg, schorzenia

#### Abstract

Glutamate is the main excitatory neurotransmitter in  
the brain and it is the precursor of the primary inhibitory  
neurotransmitter, GABA. It is estimated that over 50%  
of neurons in the brain are glutamatergic and up to 40%  
of brain neurons may utilize GABA. A physiologic  
processes require a balance between glutamate-mediated  
excitatory and GABA-mediated inhibitory synaptic  
transmission. The proper cooperation between these  
neurotransmitters represents a fundamental mechanism  
for controlling nervous system function. Presynaptic  
glutamatergic and GABAergic receptors control  
glutamate and GABA release at many synapses in  
the nervous system. The glutamate and GABA can be  
released by the same neuron and this may enhance  
the spatial and temporal control of synaptic transmission  
and participate in the maturation of synapses, in motor  
activity and it is the homeostatic opposition to  
hyperexcitability, e.g. during seizures. The synaptic  
plasticity which is basis for neurogenesis in adults and  
during development as well as in learning and memory  
processes is strongly dependent on activity these systems.  
The modulation of proteolytic activity of extracellular  
matrix in the brain is probably under control excitatory  
and inhibitory transmission. The disbalance between  
glutamate and GABA is observed in elderly and may  
participate in the pathophysiology of neuropsychiatric  
disorders including Huntington's and Alzheimer's  
diseases, schizophrenia, stroke and many others. The  
understanding mechanism of cooperation between  
glutamate and GABA is important for discovery new  
therapies of CNS.

**Key words:** glutamate, GABA, cooperation, brain,  
diseases

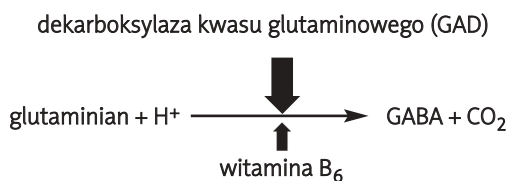
Mózg reguluje wszystkie funkcje ciała, aby utrzymać wewnętrzną równowagę organizmu. Współdziałanie wielu neurotransmiterów i neuromodulatorów jest podstawą procesów zachodzących w mózgu, ale szczególna rola przypada glutaminianowi i kwasowi  $\gamma$ -aminomasłowemu (GABA), będącym neuroprzekaznikami dwóch układów aminokwasowych: glutaminianergicznego i GABA-ergicznego. Neurony tych systemów tworzą podstawy dla transmisji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), a koordynacja ich działania poprzez kanały jonowe związane z receptorami jonotropowymi i modulacja przez receptory metabotropowe związane z białkami G, powoduje utrzymywanie funkcjonowania sieci neuronów na poziomie wymaganym do prawidłowego działania mózgu w różnych okresach rozwoju – od prenatalnego do starości. Zaburzenie współdziałania pomiędzy układami glutaminianergicznym i GABA-ergicznym towarzyszy licznym procesom patologicznym. Wobec powyższych danych, sprecyzowanie istoty wzajemnej współpracy ww. układów może wskazać potencjalne możliwości leczenia schorzeń mózgu.

Między układami glutaminianergicznym i GABA-ergicznym opisano zależności m.in. w zakresie:

- syntezy (Patel i wsp. 2005),
- uwalniania neurotransmiterów (Boulland i wsp. 2009),
- wzajemnej regulacji poziomu w obszarze szczeliny synaptycznej (Semyanov i Kullmann 2000),
- procesu neurogenezy (Huang i Scheiffele 2008),
- uczenia się i pamięci (Car i wsp. 2000, 2001; Car i Wiśniewski 1998) oraz w licznym procesach patologicznych.

### Zależności pomiędzy glutaminianem i GABA w zakresie syntezy oraz metabolizmu

Większość GABA powstaje z glutaminianu przy udziale enzymu dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD), który jest jednocześnie enzymem metabolizmu glutaminianu. Kofaktorem GAD jest fosforan pirydoksalu (ryc. 1.).



Ryc. 1. Schemat syntezy GABA

Istnieją dwie izoformy GAD: GAD 67 i GAD 65, obie zlokalizowane tylko w neuronach. Izofорма GAD 67 występuje w cytozolu, ma wysokie powinowactwo do kofaktora i jest stale aktywna. Enzym ten, mimo że stanowi tylko 30% ogólnej ilości GAD, syntetyzuje ponad połowę GABA w warunkach spoczynkowych *in vivo* (Patel i wsp. 2005), a tym samym metabolizuje znaczną ilość glutaminianu. Izofорма GAD 65 przeważa w zakończeniach aksonów i jest związana głównie z pęcherzykami synaptycznymi (Esclapez i wsp. 1994), co wskazuje na jego istotną rolę w transmisji synaptycznej. Całkowita aktywność GAD 65 w okresie postnatalnym (P10) jest bardzo duża i stanowi 400–470% okresu dorosłego (Balcar i wsp. 1992). Zmniejszenie aktywności GAD (np. ograniczenie dostępności kofaktora, picie alkoholu, przyjmowanie niektórych antybiotyków, ischemia/hipoksja mózgu) powoduje gromadzenie glutaminianu z następczym ubytkiem puli GABA wewnątrz neuronów (Louzoun-Kaplan i wsp. 2008). Deficyt podaży witaminy B<sub>6</sub> ogranicza syntezę GABA, nasila pobudzenie OUN i indukuje powstanie drgawek, które prawie natychmiast zanikają po iniekcji tej witaminy, co wskazuje na dużą szybkość procesów syntezy GABA. Infekcje wirusowe indukują tworzenie przeciwciał do GAD, a aluminium i miedź blokują go (Hyder i wsp. 2006).

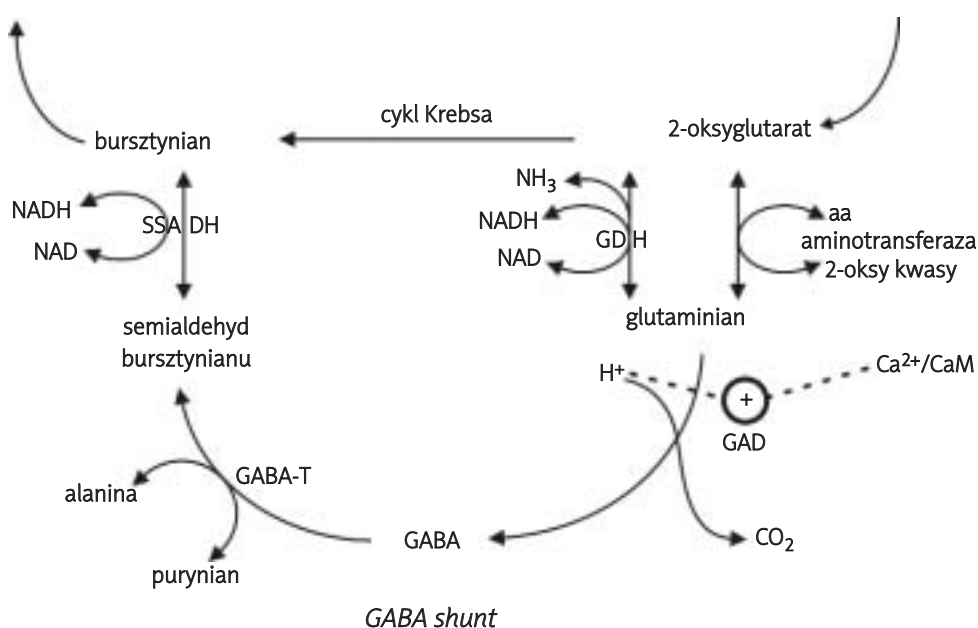
Oba aminokwasy mają różne właściwości fizykochemiczne i w zależności od pH ustroju mogą zmieniać swoją formę jonową (tab. 1.).

Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy w fizjologicznym pH jest zwitterjonem, cząsteczką zawierającą równą liczbę grup zjonizowanych o przeciwnych ładunkach, czyli występuje w formie niezdysonowanej lub w jednakowym stopniu ulega zarówno dysocjacji kwasowej (odłącza proton), jak i zasadowej (przyłącza proton). Ze względu na swoje buforujące właściwości GABA może brać udział w stabilizacji pH w neuronach (Bańkowski 2009). Aminokwas ten staje się kationem przy obniżeniu pH (np. podczas procesów zapalnych czy niedotlenienia). Zakwaszenie podczas warunków beztlenowych oraz słabe kwasy znamienne zwiększają aktywność GAD (optymalne pH 5,8), stymulują syntezę GABA

Tabela 1. Wartość izoelektryczna aminokwasów

Aminokwas	pI
glutaminian	3,24
glutamina	5,65
GABA	7,30

pI – punkt izoelektryczny



GAD – dekarboksylaza kwasu glutaminowego; GABA-T – transaminaza GABA; SSADH – dehydrogenaza semialdehydu bursztynowego; GDH – dehydrogenaza kwasu glutaminianu

Ryc. 2. Schemat syntezy i metabolizmu glutaminianu i GABA (zmodyfikowano na podstawie Shelp i wsp. 1999)

i jego akumulację. Alkalizacja powoduje osłabienie hamującej funkcji GABA.

Glutaminian w fizjologicznym pH jest substancją polarną, anionową. Zakwaszenie zmniejsza jego postsynaptyczną wydajność, a alkalizacja sprzyja nasileniu funkcji pobudzającej. Wobec powyższych danych, właściwości fizykochemiczne aminokwasów zmieniają się wraz ze zmianą pH organizmu.

Metabolizm GABA w neuronach oraz astrocytach zachodzi przy udziale transaminazy GABA (GABA-T), prowadząc do powstania semialdehydu bursztynowego, a następnie do kwasu bursztynowego, który wchodzi w cykl kwasów Krebsa (Patel i wsp. 2005) i jest transformowany m.in. ponownie do glutaminianu. Reakcja konwersji glutaminianu do bursztynianu pod wpływem GAD, GABA-T i dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego nazywana jest *GABA shunt* i jest alternatywną drogą wprowadzenia glutaminianu do cyklu Krebsa (ryc. 2.). W wyniku przemian GABA tworzy z histydyną dwupeptyd – homokarnozyne, której przypisuje się rolę antyoksydacyjną, modulującą funkcje immunologiczne i regulującą wzbudzenie glutaminianergiczne (Hyder i wsp. 2006).

Procesy syntezy i metabolizmu wskazują na ścisłą wzajemną zależność pomiędzy gluta-

minianem i GABA. Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej w mózgu mogą zaburzać procesy tworzenia obu aminokwasów oraz zmieniać ich właściwości, np. sprzyjać ekscytotoksyczności, która jest istotnym czynnikiem patogenetycznym wielu schorzeń OUN.

### Kolokalizacja glutaminianu i GABA w neuronach

Okolo 40% neuronów wykorzystuje GABA jako przekaźnik, a ponad 50% neuronów mózgu posługuje się glutaminianem. Zawartość glutaminianu w neuronach glutaminianergicznych waha się od 80 do 88%, w neuronach GABA-ergicznych od 2 do 10%, a w astrocytach stanowi ok. 10% ogólnej ilości glutaminianu w mózgu (Hyder i wsp. 2006). Ostatnie dane potwierdziły rozmieszczenie obu transmiterów w pęcherzykach synaptycznych w jednym neuronie. Istnieje populacja komórek ziarnistych zakrętu zębatego, neuronów pnia mózgu i motoneuronów, które uwalniają równocześnie GABA i glutaminian (Boulland i wsp. 2009; Seal i Edwards 2006). Ponadto, na podstawie oceny lokalizacji transporterów pęcherzyków synaptycznych dla glutaminianu (VGLUT1-3) stwierdzono, iż GABA-ergiczne interneurony

w hipokampie i w nowej korze uwalniają również glutaminian (Boulland i wsp. 2009; Seal i Edwards 2006). Ujawnienie lokalizacji transporterów wychwytu zwrotnego dla glutaminianu, EAAT4 i EAAT5, na GABA-ergicznych neuronach Purkiniego w mózdzku i siatkówce potwierdziło kolokalizację obu neurotransmiterów (Boulland i wsp. 2009). Seal i Edwards (2006) sugerują, że jednoczesne uwalnianie glutaminianu i GABA z jednego neuronu pozwala na czasową i przestrzenną kontrolę transmisji, uczestniczy w dojrzewaniu synaps, opowiada za aktywność motoryczną i tworzy homeostaticzną opozycję dla ekscytotoksyczności np. podczas drgawek.

### Współdziałanie w regulacji uwalniania neurotransmiterów

Powiązania dostrzegane między układami GABA-ergicznym i glutaminianergicznym w mózgu świadczą o ogromnym potencjale ich wzajemnej regulacji, a zmiana uwalniania neurotransmiterów stanowi najistotniejszy element wpływu obu układów na siebie.

Napełnianie pęcherzyków synaptycznych glutaminianem lub GABA zachodzi w wyniku wymiany z protonami. Zidentyfikowano białka transportujące glutaminian do pęcherzyków synaptycznych – VGLUT1, VGLUT2 i VGLUT3, oraz GABA – VGAT lub VIAAT. Aktywność ich jest zależna od pompy protonowej i ATP oraz stężenia jonów sodowych. VGLUT1 i VGLUT2 wykazują kolokalizację z synapsyną I i II (w hipokampie i nowym prążkowie), fosfoproteinami obecnymi w synaptycznych pęcherzykach, co warunkuje ich istotną rolę w tworzeniu synaps, wzroście neuronów i regulacji uwalniania transmiterów (Schmidtko i wsp. 2008). Deficyty tych synapsyn powodują ograniczenie uwalniania glutaminianu oraz zwiększenie syntezy, gromadzenie i nasilanie uwalniania GABA w zakończeniach neuronalnych, co jest mechanizmem adaptacyjnym i ochronnym (Schmidtko i wsp. 2008).

Glutaminian i GABA są uwalniane do szczeliny synaptycznej w dwojaki sposób: niezależny i zależny od jonów wapnia. Uwalnianie na drodze pozapęcherzykowej niezależnej od  $Ca^{2+}$  jest wynikiem odwrócenia kierunku działania transporterów wychwytu zwrotnego dla obu neurotransmiterów, natomiast wyrzut pęcherzykowy na drodze egzocytozy wymaga ATP i jest zależny od  $Ca^{2+}$ .

Uwalnianie neurotransmiterów z zakończeń presynaptycznych jest modyfikowane przez

zmianę aktywności receptorów obu układów i proces ten jest najpoważniejszym mechanizmem ingerencji w aktywność obu układów aminokwasowych.

### Współdziałanie glutaminianu i GABA na poziomie receptorów

#### Współdziałanie na poziomie receptorów jonotropowych

Receptory obu układów można sklasyfikować na dwie grupy: jonotropowe i metabotropowe (mGluR), a na podstawie lokalizacji w synapsie – na presynaptyczne i postsynaptyczne. Receptory presynaptyczne – autoreceptory – regulują uwalnianie własnego neurotransmitera. Heteroreceptory są rozmieszczone na neuronach presynaptycznych innego układu transmisyjnego i uczestniczą w uwalnianiu innych transmiterów niż własny system.

Receptory kwasów N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) i  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA) oraz kainianowe tworzą grupę receptorów glutaminianergicznych jonotropowych, natomiast receptory jonotropowe układu GABA-ergicznego są reprezentowane przez  $GABA_A$  i  $GABA_C$ . Każdy z tych receptorów jest związany z kanałem jonowym i odpowiada głównie za szybką transmisję. Glutaminian i GABA, aktywując postsynaptyczne receptory jonotropowe, tworzą potencjał błonowy neuronu, wzbudzający postsynaptyczny potencjał pobudzeniowy (EPSP) lub hamujący postsynaptyczny potencjał hamujący (IPSP). Suma tych wyładowań determinuje to, czy powstanie depolaryzacja błony neuronów, która np. zainicjuje wzbudzenie w złożonej sieci neuronów.

Receptory  $GABA_A$  są modulatorowymi presynaptycznymi heteroreceptorami na prawie 20% glutaminianergicznych zakończeniach nerwowych u szczurów, np. w nowej korze (Long i wsp. 2009). Aktywacja presynaptycznych receptorów  $GABA_A$  redukuje depolaryzację wywołaną napływem  $Ca^{2+}$  i prowadzi do zahamowania uwalniania glutaminianu. Proces ten zależy od aktywności napięciowo-zależnych kanałów wapniowych typu L i R, zwiększenia fosforylacji synapsyny I pośredniczonej przez kinazę białkową II, zależną od wapnia i kalmoduliny (CaMKII) oraz od aktywności kationowo/chlorowego kotransportera (KCC2) (Long i wsp. 2009). Stymulacja tego receptora muscimolem zmniejsza aktywację grupy białek kinazy tyrozynowej (Src) i interakcję pomiędzy GluN2A, PSD-95 i Src,

czego rezultatem jest zmniejszenie pobudzenia receptora NMDA (Xu i wsp. 2008).

Glutaminian poprzez zwiększenie koncentracji wewnątrzkomórkowej  $Ca^{2+}$  osłabia funkcję i aktywność KCC2, a tym samym ogranicza efekty receptorów postsynaptycznych GABA<sub>A</sub> (Kitamura i wsp. 2008). Dane te wskazują na nowy mechanizm regulacji GABA-ergicznego transmisji przez układ glutaminianergiczny.

Perfuzja neuronów kory przedczołowej kwasem N-metylo-D-asparaginowym (NMDA) lub kwasem  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izokszolopropionowym (AMPA) nasila uwalnianie GABA w procesie zależnym od zmiany napływu  $Ca^{2+}$  poprzez kanały związane z receptorami (Del Arco i Mora 2002). Uwalnianie słabnie jednak z wiekiem i ten rodzaj regulacji zanika w wieku starszym (Segovia i Mora 2005).

W hipokampie stymulacja presynaptycznych receptorów NMDA nasila uwalnianie GABA poprzez mechanizm zależny od NO/cGMP (Sarasaari i Oja 2008). Przedłużone wyładowania, jakie występują podczas napadu drgawek, powodują masywny napływ  $Ca^{2+}$  przez receptory NMDA rozmieszczone postsynaptycznie, które pośredniczą w aktywacji kalcyneuryny z następczą defosforylacją receptorów GABA<sub>A</sub> i ograniczeniem ich funkcji wywołującego hiperpolaryzacji (Sarasaari i Oja 2008).

Liczne badania koncentrują się na możliwości wykorzystania modulatorów receptorów jonotropowych w terapii schorzeń OUN. Ich powiązania funkcjonalne z receptorami układu GABA-ergicznego wskazują również na ingerencję w aktywność tego układu i zmiany podstawowej transmisji mózgu.

#### Współdziałanie na poziomie receptorów metabotropowych

Przynależność mGluRs i GABA<sub>B</sub> do rodziny C receptorów metabotropowych związanych z białkiem G również stanowi potencjalną możliwość wzajemnego oddziaływania w regulacji aktywności wewnątrzkomórkowych efektorów, takich jak: cykloaza adenylnowa, fosfolipaza C i kanały jonowe.

#### Receptory GABA<sub>B</sub> a glutaminian

Presynaptycznie zlokalizowane receptory GABA<sub>B</sub> są zaangażowane głównie w regulację uwalniania GABA i glutaminianu z zakończeń presynaptycznych. Heteroreceptor GABA<sub>B</sub>, związany z osłabianiem uwalniania glutaminianu, jest kompozycją GABA<sub>B1a/2</sub> heterodimerów

(Waldmeier i wsp. 2008), ale to podjednostka GB1a odpowiada za tę funkcję heteroreceptorów GABA<sub>B</sub>. Ekspresja podjednostki GB1a podczas urodzenia jest większa niż GB1b, co wskazuje na dominację regulacji uwalniania glutaminianu przez receptory GABA<sub>B</sub> ww. okresie. Podjednostki GB1a i GB1b tworzą natomiast autoreceptor, którego funkcją jest ograniczanie uwalniania GABA.

Presynaptyczne autoreceptory GABA<sub>B</sub> mogą być pobudzane w hipokampalnych włóknach aferentnych przez rytm *theta* (5 Hz) generowany podczas skupiania uwagi i koncentrowania się. Efektem tego jest ograniczanie uwalniania GABA, zmniejszenie hamowania oraz nasilenie transmisji wzbudzającej w polu CA<sub>1</sub> hipokampa, prowadzące do indukowania długotrwałego wzmocnienia postsynaptycznego (*long-term potentiation* – LTP) (Mott i Lewis 1992), promujące procesy nabywania i konsolidowania informacji.

Receptory GABA<sub>B</sub> zlokalizowane presynaptycznie na neuronach glutaminianergicznych uczestniczą również w regulacji długotrwałego osłabienia synaptycznego (LTD) indukowanego przez receptory AMPA i mGluR<sub>1</sub>. Stymulacja receptora GABA<sub>B</sub> aktywuje białko G i dysocjację podjednostek  $\beta\gamma$ , które wzmacniają wewnątrzkomórkowy sygnał mGluR<sub>1</sub> i LTD (Kamikubo i wsp. 2007).

#### Receptory grupy I mGluR a GABA

Podstawowe i stymulowane uwalnianie GABA jest nasilane lub osłabiane przez pobudzenie mGluRs, a odpowiedź zależy od czasu ekspozycji i typu receptorów (Sarasaari i Oja 2008).

Receptory glutaminianergiczne metabotropowe z grupy I (mGluR<sub>1</sub>) są zlokalizowane na presynaptycznych zakończeniach GABA-ergicznym i poprzez hamowanie aktywności kanałów wapniowych i aktywację kanałów potasowych ograniczają uwalnianie GABA (Cryan i Kaupmann 2005). Nowe światło na regulację uwalniania GABA przez te receptory rzuciły badania nad kannabinoidami. Aktywacja postsynaptycznych mGluR<sub>1</sub> promuje uwalnianie endogennych kannabinoidów z komórek piramidalnych pola CA1 hipokampa (Varma i wsp. 2001). Kannabinoidy działają jak wsteczny przekaźnik i poprzez aktywację receptorów CB1 zlokalizowanych na presynaptycznych zakończeniach interneuronów hamują uwalnianie GABA. Badania opisane przez Reę i wsp. (2007) wskazują na ważną rolę receptora CB1 zlokalizowanego

zwanego na GABA-ergicznym zakończeniu presynaptycznym i kooperację z glutaminianem w mechanizmach modulowania bólu.

Znaczenie mGluR<sub>5</sub> w uwalnianiu GABA jest mniej poznane. Maccarrone i wsp. (2008) sugerują, że receptory kannabinoidowe CB1 odgrywają rolę w hamowaniu transmisji GABA-ergicznej indukowanej stymulacją mGluR<sub>5</sub>.

Badania podstawowe sugerują potencjalne możliwości zastosowania modulatorów receptorów mGluR<sub>1/5</sub> m.in. w ograniczaniu depresji czy lęku. Skąpe dane zawarte w piśmiennictwie wskazują na ingerencję tych receptorów w funkcje układu GABA-ergicznego. Nasilenie aktywności GABA było rozważane jako jeden z mechanizmów działania przeciwłękowego ligandów grupy I mGluRs.

#### Receptory grupy II i III mGluR a GABA

Stymulacja presynaptycznych mGluR<sub>2/3</sub>, grupy II mGluR, osłabia uwalnianie glutaminianu i GABA w wielu obszarach mózgu, czyli bierze udział w procesie dysinhibicji (Gu i wsp. 2008). Badania Yoon i wsp. (2006) wykazały, że LY-341495, antagonistą ww. receptorów, wywołuje efekt przeciwbólowy, który prawdopodobnie zależy od regulacji uwalniania GABA przez presynaptyczne mGluR<sub>2/3</sub> lub jest wynikiem zmiany transmisji glutaminianergicznej. Ligand ten wykazuje właściwości podobne do przeciwłękowych (badania na gryzoniach) (Car i Wiśniewska 2008).

Receptory metabotropowe Glu grupy III (mGluR<sub>4/6/7/8</sub>) są zlokalizowane presynaptycznie na glutaminianergicznych i GABA-ergicznym zakończeniach. Lafon-Cazal i wsp. (1999) opisali hamowanie transmisji GABA-ergicznej silniejsze niż glutaminianergicznej po stymulacji mGluR grupy III związkiem L-AP<sub>4</sub>, co może nasilać ekscytotoksyczność. Zjawisko to obserwowano w licznych obszarach mózgu, gdzie są obficie rozmieszczone receptory grupy III – mGluR<sub>4/6/7/8</sub> – i GABA<sub>B</sub>, m.in. w ciałach migdałowatych i w hipokampie. Obserwowany w teście podniesionego labiryntu krzyżowego efekt prołękowy L-AP<sub>4</sub> zależy prawdopodobnie od zmniejszenia puli GABA i osłabionej stymulacji receptorów postsynaptycznych GABA<sub>A</sub> (Car i Wiśniewska 2006).

Obecnie, z powodu małej liczby badań, nie można precyzyjnie określić współdziałania ligandów receptorów glutaminianergicznych metabotropowych grupy II i III i receptorów GABA<sub>A</sub> lub GABA<sub>B</sub>.

## Regulacja procesów uczenia się i pamięci

Badania własne wykazały ścisłą zależność działania ligandów receptorów układu GABA-ergicznego i receptorów jonotropowych glutaminianergicznych typu NMDA (Car i Wiśniewski 1998) oraz mGluR grupy I (Car i wsp. 2000, 2001) w procesach behawioralnych u szczurów. Wpływ kooperacji glutaminianu i GABA na procesy pamięci może wynikać z następujących faktów: stymulacja autoreceptorów GABA<sub>B</sub> może regulować indukcję LTP, która występuje również po pobudzeniu mGluR<sub>1</sub> (Mott i Lewis 1992). W prążkowi ponad 95% neuronów GABA-ergicznych wykazuje ekspresję mGluR<sub>1</sub> i mGluR<sub>5</sub> (Mao i Wang 2001) i w nich po podaniu DHPG (3,5-dihydroxyphenylglycine) (prawdopodobnie poprzez mGluR<sub>5</sub>) zachodzi fosforylacja CREB (Mao i Wang 2002), co może wpływać na ułatwienie formowania pamięci. Naie i Manahan-Vaughan (2005) uważają, że upośledzenie indukcji LTP po podaniu LY367385, antagonisty receptorów mGluR<sub>1</sub>, jest wynikiem modulacji transmisji GABA-ergicznej, bowiem antagonistą ten powoduje depresję (*paired-pulse*) w zakręcie zębatym, zależną od aktywacji receptora GABA<sub>A</sub> lub nasilenia odpowiedzi przez receptor GABA<sub>B</sub>.

Nasilenie lub osłabienie procesów uczenia się i pamięci może wynikać ze zmiany współdziałania układów GABA-ergicznego i glutaminianergicznego przy jednoczesnym zastosowaniu leków modyfikujących działanie ww. układów aminokwasowych.

## Współdziałanie w procesie neurogenezy

W okresie neonatalnym w mózgu transmisja GABA poprzedza i promuje tworzenie synaps glutaminianergicznych (Huang i Scheiffle 2008). Homeostaza pomiędzy GABA a glutaminianem jest warunkiem powstawania stabilnej sieci neuronalnej.

W okresie dorosłym oba neurotransmitery są zaangażowane w proces neurogenezy, proliferację i przeżycie komórek progenitorowych (Lujan i wsp. 2005), a ich interakcja kontroluje prawidłowość procesu. Neurogeneza u dorosłych osobników zachodzi m.in. w strefie przykomorowej komór bocznych mózgu (*subventricular zone* – SVZ), gdzie istnieje pula neuroblastów. Neuroblasty wykazują ekspresję receptorów AMPA i GABA<sub>A</sub> i mają zdolność uwalniania GABA. Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy uważany jest za negatyw-

ny zwrotny regulator proliferacji astrocytów i neuroblastów w SVZ. Glutaminian uwolniony z astrocytów stymuluje receptory AMPA, których rola w neurogenezie jest obecnie niejasna, oraz pobudza receptory mGlu, które zwiększają proliferację astrocytów i neuroblastów (Lujan i wsp. 2005).

## Współdziałanie glutaminianu i GABA w procesach patologicznych

Zaburzenia fizjologicznej równowagi między GABA a glutaminianem prowadzące do nadaktywności układu glutaminianergicznego (ekscytotoksyczności) są początkiem kaskady reakcji wywołujących uszkodzenia OUN o typie neurodegeneracyjnym.

### Zależności pomiędzy glutaminianem i GABA podczas ischemii/hipoksji

Funkcjonalne zaburzenia harmonii pomiędzy glutaminianem a GABA najlepiej opisano podczas niedotlenienia, które nieodłącznie towarzyszy kaskadzie zjawisk uruchamianych np. podczas niedokrwienia (Dirnagl i wsp. 2003).

Utrata ok. 65% adenylozotriposforanu (ATP), zachodzące zaburzenia hemostazy jonowej, zmniejszenie aktywności kanałów  $K^+$ ,  $Na^+$  i  $Ca^{2+}$  oraz hiperpolaryzacja błon z następczą depolaryzacją prowadzą do nadmiernego uwalniania glutaminianu i ekscytotoksyczności. Kwas  $\gamma$ -aminomasłowy, uwolniony z pewnym opóźnieniem po glutaminianie, zmniejsza aktywność kanałów wapniowych typu L, ale pomiary wewnątrzblonowe wykazały zmniejszenie hamowania GABA-ergicznego i redukcję potencjału spoczynkowego błony komórkowej neuronów oraz słabsze wiązanie GABA do receptorów w ogniskach niedokrwienia mózgu u szczurów. Upośledzenie funkcji neuronów mózgu zależy głównie od ekscytotoksyczności pośredniczonej przez receptory glutaminianergiczne i zaburzenia aktywności układu GABA-ergicznego. Ingerencja w równowagę tych układów przed indukcją hipoksji/ischemii daje szansę osłabienia procesu zniszczenia na początku kaskady zdarzeń, co można odnieść do profilaktyki niedotlenienia.

Istnieje również potencjalna możliwość regulacji aktywności układu glutaminianergicznego i GABA-ergicznego w celu ograniczenia uszkodzeń zachodzących podczas niedotlenienia. Wykazano bowiem, że podanie GABA do prądkowia szczurów hamuje o 47% uwalnianie glutaminianu indukowane ischemią, stymulacja receptorów GABA<sub>B</sub> baklofenem aż o 52%,

a aktywacja receptorów GABA<sub>A</sub> muscimolem o 38% zmniejsza uwalnianie i ogranicza wzbudzającą transmisję w tej strukturze (Ouyang i wsp. 2007).

Agoniści receptorów GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>B</sub> podani do hipokampa szczurów hamują gromadzenie GluR6-PSD-95-MLK3 indukowane ischemią, przez co osłabiają pobudzanie sygnału ścieżek apoptozy: JNK3, MLK3/JNK3/c-Jun, fosforylacji Bcl-2, ekspresji Fas-L, uwalniania Bax z Bcl/Bax dimerów i cytochromu C z mitochondriów oraz aktywacji kaspazy 3 podczas reperfuzy (Han i wsp. 2008). Badania Han i wsp. (2008) wykazały ścisłą zależność pomiędzy aktywacją receptorów GABA i kainianowych. Receptory kainianowe hamują pobudzanie, a podjednostka GluK5 podczas reperfuzy po ischemii odpowiada za wapniowo-zależne nasilenie uwalniania GABA z interneuronów (Xu i wsp. 2008).

W sprzeczności z cytowanymi wynikami stoją opisane ostatnio rezultaty badań (Saransaari i Oja 2008), które wskazują na brak wpływu agonistów receptorów jonotropowych glutaminianergicznych na podstawowe uwalnianie GABA w hipokampie myszy podczas indukcji ischemii.

Udział receptorów grupy I mGluR w regulacji transmisji GABA-ergicznej jest bardziej jednoznaczny. Receptory mGluR<sub>1</sub> są zaangażowane w hamowanie podstawowego i stymulowanego uwalniania GABA (Saransaari i Oja 2008) i ich efekt nie zanika podczas ischemii lub podczas ekspozycji na wolne formy reaktywne. Zablokowanie tych receptorów nasila aktywność układu GABA-ergicznego i ogranicza uszkodzenia niedokrwienne (Cozzi i wsp. 2002). Po podaniu LY367385, antagonisty mGluR<sub>1</sub>, uzyskano nasilenie transmisji GABA-ergicznej w hodowlach neuronów hipokampa. Wobec powyższego, nasilenie uwalniania GABA i stymulacja receptorów GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>B</sub> jest prawdopodobnym mechanizmem neuroprotekcijnym działania antagonistów mGluR<sub>1</sub>. Pellegrini-Giampietro (2003) opisał efekty antagonistów receptorów grupy I mGluRs podczas indukcji hipoksji/ischemii różnymi metodami eksperymentalnymi. Antagoniści receptorów mGluR<sub>1</sub>: AIDA, LY367385, 3-MATIDA, i antagonisty mGluR<sub>5</sub> – MPEP, niezależnie od sposobu wywoływania hipoksji lub ischemii, wykazywały korzystne działanie.

Aktywacja receptorów grupy II i III mGluR w hodowlach neuronów korowych i hipokampalnych myszy podczas ischemii osłabiała synaptyczne pobudzanie i nie miała wpływu na uwalnianie GABA (Saransaari i Oja 2008).

Ingerencja w aktywność układu glutaminianergicznego i GABA-ergicznego przed niedotlenieniem lub po epizodzie hipoksji może być istotnym elementem ograniczania uszkodzeń OUN.

### Inne patologie

W chorobie Alzheimera opisano zaburzenia równowagi pomiędzy glutaminianem a GABA. Parameshwaran i wsp. (2008) wysunęli hipotezę powiązania funkcji układów glutaminianergicznego i GABA-ergicznego. Peptyd A $\beta$  promuje endocytozę receptora NMDA, zmniejsza aktywność tego receptora i receptorów GABA pośredniczoną przez PKC, co zdaniem niektórych badaczy jest jedną z przyczyn deficytów pamięci. Powyższe zaburzenia są potęgowane zmianami uwalniania glutaminianu i GABA (Lee i wsp. 2005).

Zaburzenia równowagi glutaminian/GABA uważa się za istotny czynnik depresji i lęku. W obszarach modulujących reakcje lękowe zlokalizowano receptory mGluR<sub>1a</sub> na neuronach GABA-ergicznym (Steinhelfer i wsp. 2000). Cozzi i wsp. (2002) uważają, że efekt przeciwłękowy antagonistów mGluR<sub>1</sub> jest wynikiem nasilenia transmisji GABA-ergicznnej, ponieważ obserwowano nasilenie uwalniania GABA po zablokowaniu tych receptorów. Badania immunocytochemiczne w mikroskopie elektronowym zobrazowały lokalizację mGluR<sub>4</sub>, mGluR<sub>7a</sub> i mGluR<sub>8a</sub> na presynaptycznych zakończeniach (strefa aktywna) GABA-ergicznym interneuronów w obszarach mózgu związanych z regulacją odpowiedzi lękowej (Stachowicz i wsp. 2006). Przeciwłękowe działanie agonistów grupy II i III mGluR może wynikać ze współdziałania ich z receptorem GABA<sub>A</sub> i transmisją GABA-ergiczną (Stachowicz i wsp. 2006).

Poszukiwanie mechanizmu przeciwdepresyjnego działania antagonistów mGluR<sub>5</sub> oraz agonisty receptorów grupy III mGluR i pozytywnego modulatora mGluR<sub>4</sub> wskazało na współdziałanie z receptorami GABA<sub>A</sub> (Stachowicz i wsp. 2006). Badania własne nad określeniem kooperacji antagonisty receptorów mGluR<sub>1</sub>, LY367385 i baklofenu wskazały na niezależne mechanizmy przeciwdepresyjnego działania ww. ligandów (Car i Wiśniewska 2006).

Schizofrenia jest schorzeniem, w którym występują rozkojarzenia funkcji glutaminianu, GABA i dopaminy. Nowe koncepcje patogenezy tego schorzenia wskazują na zaburzenia neurorozwojowe (Rybakowski 2009). Jednym z głównych czynników patogenetycznych może być uszkodzenie komórek hipokampa, który jest strukturą

mózgu szczególnie wrażliwą na niedotlenienie ze względu na liczną reprezentację receptorów układu glutaminianergicznego i skąpą receptorów GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>B</sub>. Kolejnym czynnikiem patogenetycznym tego schorzenia jest zjawisko nadmiernej apoptozy komórek i zanik połączeń synaptycznych, zależne m.in. od niedotlenienia mózgu w okresie okołoporodowym. Jak opisano wcześniej, zmiany układu glutaminianergicznego i GABA-ergicznego towarzyszą każdemu epizodowi niedotlenienia, a ingerencja w zaburzoną równowagę daje potencjalne możliwości redukcji ekscytotoksyczności, najpotężniejszego czynnika uszkadzającego neurony.

Ryzyko wystąpienia psychozy istotnie zwiększa używanie substancji uzależniających m.in. z grupy kanabinoidów, których rola w regulacji uwalniania glutaminianu została potwierdzona (Moore i wsp. 2007).

Badania pośmiertne pacjentów ze schizofrenią wykazały zmniejszenie ekspresji lub brak (25–30% neuronów) aktywności GAD 67, osłabienie wychwytu zwrotnego GABA (osłabienie funkcji GAT-1 – transportera GABA) i zmianę wiązania GABA do receptorów GABA<sub>A</sub> (jako wynik zmiany składu podjednostek) w nowej korze (Lewis i Gonzáles-Burgos 2008). Zmiany te oraz nasilenie syntezy glutaminianu (zwiększenie aktywności dehydrogenazy kwasu glutaminowego) i zmniejszenie uwalniania glutaminianu do szczeliny synaptycznej prowadzą do zwiększenia stężenia glutaminianu wewnątrz neuronów i hipofunkcji receptorów NMDA. Zmienione korelacje pomiędzy układem glutaminianergicznym a GABA-ergicznym generują zaburzenia systemu dopaminergicznego (Lewis i Gonzáles-Burgos 2008). Obecnie wiadomo, że aktywność układu dopaminergicznego może być modulowana przez zmiany stężenia glutaminianu i GABA w licznych strukturach mózgu.

Interakcja pomiędzy receptorami metabotropowymi obu systemów wywiera korzystny wpływ na spowolnienie indukcji i postęp objawów w chorobie Parkinsona. Padaczka i drgawki są wynikiem utraty przez GABA hamującej kontroli uwalniania i funkcji glutaminianu. Uzależnienia od etanolu, kokainy, nikotyny itp. wynikają z zaburzonej korelacji glutaminian/GABA na wielu poziomach i są przedmiotem intensywnych badań.

### Współdziałanie w zakresie aktywacji metaloproteinaz

Enzymy proteolityczne – metaloproteinazy (MMP), są zaangażowane w procesy fizjologicz-



ne, np. rozwój tkanek i naprawę uszkodzeń. Metaloproteinazy 2 i 9 najliczniej występują w mózgu, MMP-2 jest obecna głównie w astrocytach, MMP-9 dominuje zaś w neuronach i dendrytach. Obie ww. MMP są zaangażowane w procesy plastyczności synaptycznej. Nasilone uwalnianie glutaminianu i aktywacja receptorów postsynaptycznych AMPA i NMDA podczas LTP zwiększa ekspresję i aktywację MMP (Wright i Harding 2004).

Metaloproteinazy uczestniczą w patogenezie licznych stanów chorobowych. Zmianę ekspresji MMP opisano w schorzeniach neuronów (neurodegeneracje) i komórek glejowych (stany zapalne, gliomy) (Yong i wsp. 2001). W chorobie Alzheimera nagromadzenie  $\beta$ -amyloidu może być następstwem deficytu formy aktywnej MMP-9, ponieważ MMP-9 powoduje degradację  $\beta$ -amyloidu (Backstrom i wsp. 1996). Po niedokrwieniu lub niedotlenieniu wzrasta ekspresja form pro-MMP-2 i pro-MMP-9 w hipokampie (Yong i wsp. 2001).

Badania własne wykazały współdziałanie stymulacji receptora GABA<sub>B</sub> i antagonistów receptorów grupy I mGluR w hipokampach szczurów w zakresie aktywacji MMP-2 i MMP-9. Wyniki te świadczą o kooperacji układów glutaminianergicznego i GABA-ergicznego w zakresie aktywacji enzymów proteolitycznych i wskazują na nowy poziom regulacji aktywności mózgu.

Podsumowując, regulacja uwalniania GABA i glutaminianu jest najistotniejszym potencjalnym mechanizmem współdziałania w celu utrzymania równowagi pomiędzy układami glutaminianergicznym i GABA-ergicznym w mózgu. Liczne czynniki mogą naruszyć tę równowagę i zapoczątkować kaskadę reakcji prowadzących do upośledzenia funkcji neuronów i uszkodzeń OUN. Jednoczesne stosowanie preparatów o mechanizmach ingerujących w funkcje układu glutaminianergicznego i GABA-ergicznego może zmieniać warunki podstawowej transmisji w mózgu, nasilać działanie leków lub je osłabiać oraz indukować objawy niepożądane. Poznanie mechanizmów kontrolujących współdziałanie tych układów ma na celu zmniejszenie efektów niekorzystnych stosowanych lub potencjalnych leków oraz przyczynić się do rozwoju nowych kierunków terapii schorzeń OUN.

*Wyniki własne prezentowane w niniejszej pracy powstały podczas realizacji projektów nr 3-10588 i 3-10806 Komitetu Badań Naukowych w Warszawie.*

## Piśmiennictwo

1. Backstrom JR, Lim GP, Cullen MJ, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is synthesized in neurons of the human hippocampus and is capable of degrading the amyloid beta peptide (1-40). *J Neurosci* 1996; 16: 7910-7919.
2. Balcar VJ, Zetzsche T, Wolff JR. Glutamate decarboxylase in developing rat neocortex: does it correlate with the differentiation of GABAergic neurons and synapses? *Neurochem Res* 1992; 17: 253-260.
3. Bańkowski E. Aminokwasy. W: *Biochemia*. Bańkowski E. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009; 7-8.
4. Boulland J, Jenstad M, Boekel AJ, et al. Vesicular glutamate and GABA transporters sort to distinct sets of vesicles in a population of presynaptic terminals. *Cereb Cortex* 2009; 19: 241-248.
5. Car H, Nadlewska A, Oksztel R, et al. AIDA influences behavior in rats pretreated with baclofen. *Pol J Pharmacol* 2001; 53: 245-252.
6. Car H, Nadlewska A, Wiśniewski K. 3,5-DHPG influences behavioral effects of baclofen in rats. *Pol J Pharmacol* 2000; 52: 247-254.
7. Car H, Wiśniewska RJ. Antidepressant-like effects of baclofen and LY367385 in the forced swim test in rats. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 758-764.
8. Car H, Wiśniewska RJ. Hypoxia-induced behavioral disturbances in rats can be influenced by LY341495. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 259-260.
9. Car H, Wiśniewski K. The effect of baclofen and AP7 on selected behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59: 685-689.
10. Cozzi A, Meli E, Carla V, et al. Metabotropic glutamate 1 (mGlu1) receptor antagonists enhance GABAergic neurotransmission: a mechanism for the attenuation of post-ischemic injury and epileptiform activity? *Neuropharmacology* 2002; 43: 119-130.
11. Cryan JF, Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABA (B) receptors in anxiety and depression. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 36-43.
12. Del Arco A, Mora F. NMDA and AMPA/kainate glutamatergic agonists increase the extracellular concentrations of GABA in the prefrontal cortex of the freely moving rat: Modulation by endogenous dopamine. *Brain Res Bull* 2002; 57: 623-630.
13. Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci* 2003; 26: 248-254.
14. Esclapez M, Tillakaratne NJK, Kaufman AJ, et al. Comparative localization of two forms of glutamic acid decarboxylase and their mRNAs in rat brain supports the concept of functional differences between the forms. *J Neurosci* 1994; 14: 1834-1855.
15. Gu G, Lorrain DS, Wei H, et al. Distribution of metabotropic glutamate 2 and 3 receptors in the rat forebrain: implication in emotional responses and central disinhibition. *Brain Res* 2008; 1197: 47-62.
16. Han D, Zhang QG, Yong-Liu L, et al. Co-activation of GABA receptors inhibits the JNK3 apoptotic pathway via the disassembly of the GluR6-PSD95-MLK3 signaling module in cerebral ischemic-reperfusion. *FEBS Lett* 2008; 582: 1298-1306.
17. Huang ZJ, Scheiffele P. GABA and neuroligin signaling: linking synaptic activity and adhesion in inhibitory synapse development. *Cur Opin Neurobiol* 2008; 18: 77-83.
18. Hyder F, Patel AB, Gjedde A, et al. Neuronal-glia glucose oxidation and glutamatergic-GABAergic function. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 865-877.

19. Kamikubo Y, Tabata T, Kakizawa S, et al. Postsynaptic GABAB receptor signalling enhances LTD in mouse cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* 2007; 585: 549-563.
20. Kitamura A, Ishibashi H, Watanabe M, et al. Sustained depolarizing shift of the GABA reversal potential by glutamate receptor activation in hippocampal neurons. *Neurosci Res* 2008; 62: 270-277.
21. Kogo N, Dalezios Y, Capogna M, et al. Depression of GABAergic input to identified hippocampal neurons by group III metabotropic glutamate receptors in the rat. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2727-2740.
22. Lafon-Cazal M, Viennois G, Kuhn R, et al. mGluR7-like receptor and GABA (B) receptor activation enhance neurotoxic effects of N-methyl-D-aspartate in cultured mouse striatal GABAergic neurones. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1631-1640.
23. Lee BY, Ban JY, Seong YH. Chronic stimulation of GABAA receptors with muscimol reduces amyloid beta protein (25-35)-induced neurotoxicity in cultured rat cortical cells. *Neurosci Res* 2005; 52: 347-356.
24. Lewis DA, González-Burgos G. Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 141-165.
25. Long P, Mercer A, Begum R, et al. Nerve Terminal GABAA Receptors Activate Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-dependent Signaling to Inhibit Voltage-gated Ca<sup>2+</sup> Influx and Glutamate Release. *J Biol Chem* 2009; 284: 8726-8737.
26. Louzoun-Kaplan V, Zuckerman M, Perez-Polo JR, et al. Prenatal hypoxia down regulates the GABA pathway in newborn mice cerebral cortex; partial protection by MgSO<sub>4</sub>. *Int J Dev Neurosci* 2008; 26: 77-85.
27. Lujan R, Shigemoto R, López-Bendito G. Glutamate and gaba receptor signalling in the developing brain. *Neuroscience* 2005; 130: 567-580.
28. Maccarrone M. Good news for CB1 receptors: endogenous agonists are in the right place. *Brit J Pharmacol* 2008; 153: 179-181.
29. Mao L, Wang JQ. Upregulation of preprodynorphin and preproenkephalin mRNA expression by selective activation of group I metabotropic glutamate receptors in characterized primary cultures of rat striatal neurons. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 86: 125-137.
30. Mao L, Wang JQ. Glutamate cascade to cAMP response element-binding protein phosphorylation in cultured striatal neurons through calcium-coupled group I metabotropic glutamate receptors. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 473-484.
31. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319-328.
32. Mott DD, Lewis DV. GABA B receptors mediate disinhibition and facilitate long-term potentiation in the dentate gyrus. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 7: 119-134.
33. Naie K, Manahan-Vaughan D. Investigations of the protein synthesis dependency of mGluR-induced long-term depression in the dentate gyrus of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2005; 49: 35-44.
34. Ouyang C, Guo L, Lu Q, et al. Enhanced activity of GABA receptors inhibits glutamate release induced by focal cerebral ischemia in rat striatum. *Neurosci Lett* 2007; 420: 174-178.
35. Parameshwaran K, Dhanasekaran M, Suppiramaniam V. Amyloid beta peptides and glutamatergic synaptic dysregulation. *Exp Neurol* 2008; 210: 7-13.
36. Patel AB, de Graaf RA, Mason GF, et al. The contribution of GABA to glutamate glutamine cycling and energy metabolism in the rat cortex in vivo. *PNAS* 2005; 102: 5588-5593.
37. Pellegrini-Giampietro DE. The distinct role of mGlu1 receptors in post-ischemic neuronal death. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 461-470.
38. Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *Brit J Pharmacol* 2007; 152: 633-648.
39. Rybakowski J. Co nowego w diagnostyce i leczeniu chorób afektywnych i schizofrenii. *Przew Lek* 2009; 1: 187-194.
40. Saransaari P, Oja SS. GABA Release Under Normal and Ischemic Conditions. *Neurochem Res* 2008; 33: 962-969.
41. Schmidtko A, Luo C, Gao W, et al. Genetic deletion of synapsin II reduces neuropathic pain due to reduced glutamate but increase GABA in the spinal cord dorsal horn. *Pain* 2008; 139: 632-643.
42. Seal RP, Edwards RH. Functional implication of neurotransmitter co-release: glutamate and GABA share the load. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 114-119.
43. Segovia G, Mora F. Dopamine and GABA increases produced by activation of glutamate receptors in the nucleus accumbens are decreased during aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 91-101.
44. Semyanov A, Kullmann DM. Modulation of GABAergic signaling among interneurons by metabotropic glutamate receptors. *Neuron* 2000; 25: 663-672.
45. Shelp BJ, Brown AW, McLean MD. Metabolism and function of gamma aminobutyric acid. *Trends Plan Sci* 1999; 4: 446-452.
46. Stachowicz K, Chojnacka-Wójcik E, Kłak K, et al. Anxiolytic-like effects of group III mGlu receptor ligands in the hippocampus involve GABAA signaling. *Pharmacol Reports* 2006; 58: 820-826.
47. Stinehelfer S, Vruwink M, Burette A. Immunolocalization of mGluR1alpha in specific populations of local circuit neurons in the cerebral cortex. *Brain Res* 2000; 861: 37-44.
48. Sun MK, Xu H, Alkon DL. Pharmacological protection of synaptic function, spatial learning, and memory from transient hypoxia in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 408-416.
49. Varma N, Carlson GC, Ledent C, et al. Metabotropic glutamate receptors drive the endocannabinoid system in hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21: RC188.
50. Waldmeier PC, Kaupmann K, Urwyler S. Roles of GABAB receptor subtypes in presynaptic auto- and heteroreceptor function regulating GABA and glutamate release. *J Neural Transm* 2008; 115: 1401-1411.
51. Wright JW, Harding JW. The brain angiotensin system and extracellular matrix molecules in neural plasticity, learning, and memory. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 263-293.
52. Xu J, Liu Y, Zhang GY. Neuroprotection of GluR5-containing kainate receptor activation against ischemic brain injury through decreasing tyrosine phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptors mediated by Src kinase. *J Biol Chem* 2008; 283: 29355-29366.
53. Yong VW, Power C, Forsyth P, et al. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 502-511.
54. Yoon MH, Choi J, Bae HB, et al. Antinociceptive effects and synergistic interaction with morphine of intrathecal metabotropic glutamate receptor 2/3 antagonist in the formalin test of rats. *Neurosci Lett* 2006; 394: 222-226.

*Niniejsza praca została wygłoszona podczas XXVI Zimowej Szkoly Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie.*