



Receptory metabotropowe dla kwasu glutaminowego: rola fizjologiczna i znaczenie w stanach chorobowych o.u.n.

*Metabotropic glutamate receptors:
their physiological role and significance in CNS pathology*

PIOTR MACIEJAK², DARIUSZ ROKICKI¹, AGNIESZKA I. CZŁONKOWSKA¹,
MAREK SIEMIĄTKOWSKI², HALINA SIENKIEWICZ-JAROSZ³,
JANUSZ SZYNDLER¹, ADAM PŁAŻNIK^{1,2}

- Z: 1. Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Akademii Medycznej w Warszawie
2. Zakładu Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
3. I Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. *Celem niniejszej pracy było przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat roli, jaką odgrywają receptory metabotropowe dla kwasu glutaminowego (mGluRs) w stanach fizjologicznych i patologicznych o.u.n. W pierwszej części pracy przedstawiono klasyfikację i dystrybucję mGluRs w o.u.n. Omówiono wpływ tego typu receptorów na funkcjonowanie kanałów wapniowych, potasowych oraz ich interakcje z innymi systemami neuroprzekaznikowymi. W części drugiej zaprezentowano udział mGluRs w stanach chorobowych o.u.n. i potencjalną rolę, jaką mogą odgrywać ligandy tych receptorów w leczeniu bólu, epilepsji, zaburzeń neurodegeneracyjnych, lęku, depresji i uzależnień lekowych.*

SUMMARY. *The aim of this paper is to present the state of the art concerning the role of metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in the CNS physiology and pathology. In the first part of this work a classification of mGluRs and their distribution in the CNS are outlined. The influence of mGluRs on the regulation of calcium and potassium channels as well as interaction of these receptors with other neurotransmitter systems are discussed. The second part of the article presents mGluRs involvement in CNS pathology and a potential role of the ligands of these receptors in the treatment of pain, epilepsy, neurodegenerative diseases, anxiety, depression and drug addictions.*

Słowa kluczowe: receptory metabotropowe dla kwasu glutaminowego / receptory jonotropowe dla kwasu glutaminowego / aminokwasy pobudzające

Key words: metabotropic glutamate receptors / ionotropic glutamate receptors / excitatory amino acids

Słownik

(1S,3R)ACPD 1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylate
AIDA 1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid
AMPA 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propionic acid
APP amyloid precursor protein
APPs non-amyloidogenic soluble APP

C3HPG 4-carboxy-3-hydroxyphenylglycine
(RS)-CHPG 2-chloro-5-hydroxyphenylglycine
CPCCOEt 7hydroximinocyclopropa-(b)chromen-1 α -carboxylic acid ethyl
DA dopamina
DCG IV dicarboxylocyclopropylglycine
(S)-3,5-DHPG 3,5-dihydroxyphenylglycine
GABA γ -amino-butyric acid

iGluRs	receptory jonotropowe dla kwasu glutaminowego	mGluRs	receptory metabotropowe dla kwasu glutaminowego
L-AP4	L-2-amino-4-phosphonobutyrate	NMDA	N-methyl-D-aspartate
L-CCG-I	2-carboxycyclopropylglycine	(RS)-PPG	4-phosphonophenylglycine
LTP	long term potentiation	S-4CPG	carboxyphenylglycine
MCPG	α -methyl-4-carboxyphenylglycine	TGF- β	transforming growth factor

ANATOMIA I FIZJOLOGIA

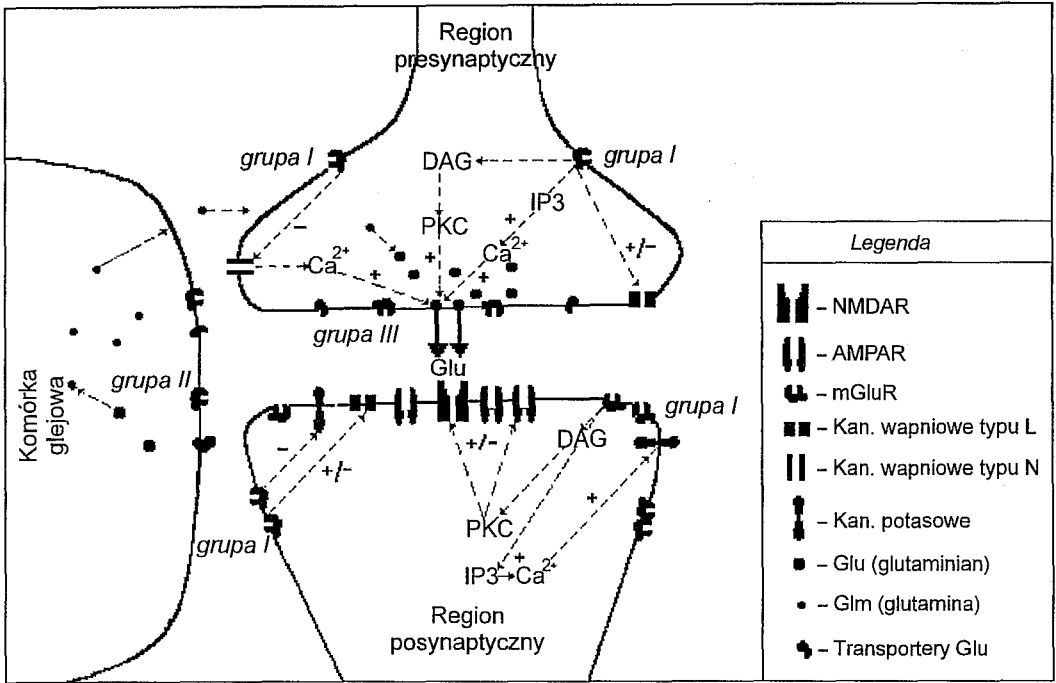
Kwas L-glutaminowy wraz z pozostałymi aminokwasami, tzn. kwasem L-asparaginowym i L-homocysteinowym, należy do tzw. aminokwasów pobudzających. Jest to grupa endogennych neuroprzekaźników o właściwościach silnie aktywujących neurony, powodująca ich szybką depolaryzację i powstawanie potencjału czynnościowego. Kwas L-glutaminowy występuje w o.u.n. w stężeniach znacznie wyższych od neuroprzekaźników monoaminergicznymi i w przeciwieństwie do nich, w większości przypadków nie tworzy zwartych szlaków (udało się jednak ustalić kilka zgrupowań projekcji glutaminergicznymi, np. szlak korowo-prążkowiowy, włókna z jąder oliwki do komórek Purkinjowego mózdzku czy zstępującą drogę z kory wędchowej do hipokampów).

Kwas L-glutaminowy, najważniejszy pobudzający neuroprzekaźnik w o.u.n., odgrywa istotną rolę w szeregu procesów fizjologicznych i patofizjologicznych związanych z neuroplastycznością, neurodegeneracją, rozwojem neuronów i połączeń synaptycznych, przewodzeniem bólu, stanami emocjonalnymi, a poprzez interakcje z innymi neuroprzekaźnikami ma wpływ na wiele jeszcze innych funkcji o.u.n.

Kwas L-glutaminowy syntetyzowany jest w zakończeniach nerwowych głównie z glutaminy przekształcanej przez glutaminazę, ale również z alfa-keto-glutaranu biorącego udział w przemianach cyklu Krebsa, a następnie akumulowany jest w pęcherzykach synaptycznych przy udziale specyficznego transportera. Uwolniony do szczeliny synaptycznej wiąże się z receptorami jono- i metabotropowymi, a także z neuronalnymi i glejowymi transporterami dla glutaminianu [35].

Wychwycony glutaminian jest w komórkach glejowych przekształcany do glutaminy (przez syntetazę glutaminy), która następnie dyfunduje do zakończeń neuronalnych. Zaburzenia w obrębie tego precyzyjnego mechanizmu, regulującego poziom glutaminianu w szczeliny synaptycznej prowadzić mogą do przewlekłych (np. w stwardnieniu zanikowym bocznym) lub ostrych (np. na tle niedotlenienia) zmian neurodegeneracyjnych [49]. Ponadto prowokowanie zaburzeń w obrębie transporterów dla glutaminianu jest przydatne przy modelowaniu pewnych typów napadów padaczkowych [41].

Receptory dla kwasu L-glutaminowego są klasyfikowane jako dwie odrębne grupy: receptory jonotropowe (iGluR) i metabotropowe (mGluR). Receptory jonotropowe dzielone są na trzy klasy, a za kryterium podziału przyjęto właściwości farmakologiczne i morfologiczne. Do pierwszej grupy należą receptory NMDA (RNMDA) pobudzane selektywnie przez kwas N-metylo-d-asparaginowy. Receptory tego typu są kanałami jonowymi przepuszczalnym dla jonów Na^+ , K^+ i Ca^{2+} , który wraz z kalmoduliną aktywuje wiele kinaz i fosfataz serynowo-treoninowych, a więc ma kapitalne znaczenie w procesie przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych i formowania ostatecznej odpowiedzi komórki na pobudzenie. RNMDA jest kompleksem złożonym z czterech podjednostek należących do dwóch głównych grup NR1 i NR2a-d, które łącząc się ze sobą w różnych kombinacjach tworzą podtypy receptorów o różnych właściwościach. Drugą podgrupą iGluR są receptory typu AMPA pobudzane wybiórczo przez kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionow. Receptory tego typu są kombinacją czterech podjednostek (GluR1-GluR4) two-



Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie synapsy mGluRs

DAG – diacyloglicerol, IP3 – trifosforan inozytoli, PKC – fosfolipaza C, (+) wzmocnienie, (-) hamowanie, (+/-) wzmocnienie lub hamowanie. Dla wyjaśnienia patrz tekst i słownik skrótów.

rzających cztero- lub pięciocząłowy kompleks. Do trzeciej grupy należą receptory kainowe aktywowane przez analog kwasu glutaminowego, kwas kainowy. Receptory tego typu występują głównie, chociaż nie tylko [49], na błonie presynaptycznej i podobnie jak receptory AMPA stanowią kanały przepuszczające głównie jony Na^+ i K^+ . Wszystkie typy iGluR mają podobny schemat budowy. W odcinku błonowym składają się z czterech pętli M1-M4, z których tylko M1, M3 i M4 przechodzą przez całą szerokość błony, natomiast pętla M2 bierze udział w tworzeniu kanału jonowego. Region S2 będący częścią pętli M3 i M4 wraz z regionem S1, który jest składową zewnątrzkomórkowego N-końca, stanowią miejsce wiązania glutaminianu. Wewnątrzkomórkowy C-koniec zaangażowany jest w proces transdukcji sygnału, kotwiczenie receptora, a poprzez obszary, które mogą być fosfory-

lowane, bierze udział w modulowaniu aktywności receptora.

Receptory AMPA i NMDA charakteryzuje współzależność lokalizacyjna i funkcjonalna, przejawiająca się wspólnym położeniem w obrębie błon postsynaptycznych i faktem, że pobudzenie NMDAR przez glutaminian następuje po uprzedniej depolaryzacji błony postsynaptycznej przez aktywację AMPAR.

RECEPTORY METABOTROPOWE

Receptory metabotropowe dla kwasu glutaminowego (mGluR), należą do szerokiej rodziny receptorów metabotropowych (GPCR), w której transdukcja sygnału pomiędzy receptorem a środowiskiem wewnątrzkomórkowym odbywa się przy udziale białek G [53]. W oparciu o homologię budowy, odmienną od pozostałych receptorów związanych

z białkami G, mGluR wraz z receptorami GABA B, receptorami wrażliwymi na Ca^{2+} (np. w przytarczycach) i receptorami dla feromonów, tworzą w obrębie GCPR podrodzinę oznaczoną jako typ 3 (lub C). Obecnie poznano 8 podtypów mGluR (mGluR1-mGluR8), które wraz ze swoimi wariantami, będącymi skutkiem alternatywnego składowania eksonów, są produktami 8 genów.

W 1992 roku Nakanishi zaproponował obowiązujący do dnia dzisiejszego podział mGluR na 3 grupy (I-III) wg zgodności sekwencji aminokwasów tworzących pierwszorzędową strukturę receptora (w obrębie grupy występuje 70% homologia, a w obrębie różnych grup zgodność ta wynosi 45%), drugich przekaźników zaangażowanych w proces transdukcji sygnału i właściwości farmakologicznych.

Grupę I tworzą mGluR1 i mGluR5, powiązane ściśle z białkami G aktywujący-

mi błonową fosfolipazę C (PLC), biorącą udział w hydrolizie fosfatydyloinozytolu. Grupa II składa się z mGluR2 i mGluR3 i wraz z grupą III, którą tworzą mGluR4, mGluR6, mGluR7 i mGluR8, są związane z białkiem G_i (inhibitory), hamującym cyklazę adenylową i obniżającym wewnątrzkomórkowy poziom cAMP. Grupy II i III, mimo takiego samego wpływu na drugi przekaźnik (zmniejszenie aktywności cAMP), posiadają zupełnie odmienne właściwości farmakologiczne.

W tym miejscu warto podkreślić oczywistą prawdę, że nawet najbardziej skomplikowane czynności układu nerwowego, przejawiające się np. subtelnymi różnicami w zachowaniu zwierząt, zaczynają się od najprostszych i najbardziej podstawowych reakcji na poziomie subkomórkowym. Dotyczy to również mGluRs, których pobudzenie daje szeroką gamę zróżnicowanych efektów

Tablica 1. Lokalizacja mGluRs w o.u.n.

Grupa	Receptor	Lokalizacja
I	mGluR1	neurony hipokampa: CA1 – komórki ziarniste CA3 – neurony piramidowe i komórki ziarniste zakręt zębaty mózdzek: komórki Purkiniego-somatodendrytyczne komórki Golgiego (mGluR1a) astrocyty opuszka węchowa, amygdala, wzgórze, jądra podstawy
	mGluR5	hipokamp: CA1: receptory pre- i postsynaptyczne na komórkach piramidowych CA3: neurony piramidowe, komórki ziarniste rdzeń kręgowy kora mózgu
II	mGluR2 mGluR3	hipokamp, na zakończeniach presynaptycznych <i>mossy fibers</i> , mózdzek komórki Golgiego (somatodendrytyczne, aksonalne) komórki glejowe kora mózgowia
III	mGluR4 mGluR6 mGluR7 mGluR8	mózdzek, komórki ziarniste siatkówka oka zakręt zębaty, opuszka węchowa, zwoje czuciowe grzbietowe rdzenia kręgowego brak danych

elektrofizjologicznych, biochemicznych i behawioralnych.

mGluR1 są zlokalizowane w neuronach na częściach peryferyjnych błon postsynaptycznych. Przeciwciała skierowane przeciwko mGluR1a skupiają się bowiem na skrajach synapsy, w przeciwieństwie do przeciwciał przeciw iGluR, które znaczą część centralną synapsy [6]. Różnice anatomiczne w dystrybucji tych dwóch grup receptorów wskazują na ich odmienną rolę. Jonotropowe receptory zlokalizowane w pobliżu miejsca uwalniania glutaminianu reagują na toniczną stymulację glutaminergiczną i pośredniczą w szybkim przekazywaniu sygnału w obrębie synapsy. Postsynaptyczne receptory metabotropowe usytuowane peryferyjnie wydają się natomiast uczestniczyć w fazowej, opóźnionej, aktywacji zachodzącej pod wpływem bardzo silnej stymulacji presynaptycznej. Ostatnie doniesienia potwierdzają brzeżną (perysynaptyczną) lokalizację w hipokampie także w przypadku mGluR5 oraz prawdopodobnie innych receptorów związanych z G białkami [6].

WPLYW mGluR NA GOSPODARKE Ca^{2+}

Gospodarka jonami Ca^{2+} stanowi zasadniczy element prawidłowego funkcjonowania komórki. Jony wapnia są ważnym przekaznikiem II rzędu, który wraz z kalmoduliną bierze udział w aktywacji szeregu kinaz i fosfataz serynowo-treoninowych. Tak więc wzrost ich stężenia w środowisku wewnątrzkomórkowym ma zasadnicze znaczenie dla wielu efektów fizjologicznych. Badania prowadzone nad mGluRs wykazały istotny wpływ tych receptorów na gospodarkę jonami Ca^{2+} , poprzez oddziaływanie na kanały Ca^{2+} , jak też na wewnątrzkomórkowe magazyny Ca^{2+} . Istnieje wiele doniesień, które wykazują zarówno hamujący jak i potencjalizujący wpływ aktywacji mGluRs na napływ jonów Ca^{2+} , poprzez odpowiednie kanały, do wnętrza komórki. Hamowanie dotyczy napięciозależnych kanałów typu N, L, a także P/Q. Wzrost wewnątrzkomórko-

wej puli Ca^{2+} nie odbywa się tylko poprzez napływ jonów Ca^{2+} do komórki przez kanały błonowe, ale również poprzez mobilizację magazynów Ca^{2+} znajdujących się we wnętrzu komórki. Pobudzenie receptorów grupy I mGluR związanej z PLC, a wtórnie ze wzrostem IP3 (trifosforanu inozytolu) powoduje uwalnianie Ca^{2+} z siateczki śródplazmatycznej. Na podstawie współlokalizacji kanału L i wrażliwego na Ca^{2+} kanału potasowego Ca^{2+}/K^{+} (kanał potasowy wapniозależny), a także przez fakt że Ca^{2+}/K^{+} jest blokowany przez rianodynę i nifedypinę [2], postuluje się funkcjonalną interakcję pomiędzy kanałami L, Ca^{2+}/K^{+} i RYR (kanałami rianodynowymi), być może kluczową dla kontroli homeostazy wapniowej i pobudliwości komórkowej.

WPLYW mGluRs NA KANAŁY POTASOWE

Jony potasowe (K^{+}), jak wiadomo, odgrywają kluczową rolę w regulowaniu stanu polaryzacji błony komórkowej, tak więc wpływ na ich stężenie w środowisku zewnątrz- i wewnątrzkomórkowym decyduje o pobudliwości neuronów. Hamowanie prądu potasowego skierowanego na zewnątrz komórki prowadzi do zmniejszenia różnicy potencjałów po przeciwnych stronach błony komórkowej, co w konsekwencji prowadzić może do jej depolaryzacji. W sytuacji odwrotnej, aktywacja kanałów potasowych skutkuje wzmoczoną polaryzacją błony komórkowej. Pobudzenie mGluRs wywiera zarówno wpływ hamujący jak i pobudzający na przewodnictwo potasowe [2]. Hamowanie przewodnictwa obserwowano po pobudzeniu receptorów grupy I mGlu, a proces ten dotyczył kilku typów kanałów potasowych (np. J_{AHP} , J_M , J_K , GIRK), w wielu regionach mózgu (np. hipokampie, ciele migdałowatym, jądrze pasma samotnego, jądrach wzgórza). Oprócz hamowania, pobudzenie mGluRs może powodować także aktywację kanałów potasowych. Dotyczy to m.in. kanałów: Ca^{2+} zależnych, o wysokiej przepuszczalności dla K^{+}

w komórkach ziarnistych mózdzku, Ca^{2+} zależnych o pośredniej przepuszczalności dla K^+ , w regionach CA3 i CA1 hipokampów. Efekty powyższe występowały także po aktywacji grupy I mGluRs.

Przedstawiona powyżej modulująca rola mGluRs, na pewne zjawiska elektrofizjologiczne zachodzące w obrębie neuronów

(zmiana przewodnictwa kanałów potasowych, wapniowych), współdecyduje o bezpośrednim wpływie mGluRs na stan polaryzacji błony komórkowej. Stymulacja włókien presynaptycznych w wielu regionach mózgu powoduje powstanie w błonie postsynaptycznej tzw. pobudzeniowego potencjału postsynaptycznego EPSP (*excitatory postsynap-*

Tablica 2. Agoniści mGluRs

Grupa	Receptor	Nazwa związku	Uwagi
I	mGluR1 mGluR5	– kwas kwiskwalinowy – (1S,3R)ACPD – (S)-3,5-DHPG – MCPG – (RS)-CHPG – Z-CBQA	– agonista grupy I – agonista grupy I/II – agonista grupy I i mGluR3 – selektywny agonista grupy I – selektywny agonista grupy I – selektywny dla mGluR5
II	mGluR2 mGluR3	– (1S,3R)ACPD – DCG IV – (2R,4R) APDC – L-CCG-I – LY 354740 – LY 379268	– nieselektywny agonista – agonista grupy II oraz NMDA, antagonistą grupy I/III – w dużym stężeniu aktywuje także grupy I/III – w dużym stężeniu aktywuje także grupy I/III – silny selektywny agonista grupy II mGluR2 – silny selektywny agonista grupy II mGluR2
III	mGluR4 mGluR6 mGluR7 mGluR8	– L-AP4 – L-SOP – (RS)-PPG – (S)-HomoAMPA	– silny agonista grupy III – silny agonista grupy III – selektywny agonista – selektywny agonista mGluR6

Tablica 3. Antagoniści mGluRs

Grupa	Receptor	Nazwa związku	Uwagi
I	mGluR1 mGluR5	– (S)-MCPG – S-4CPG – AIDA – 4C3HPG – LY 367385 – CPCCOEt – MPEP	– nieselektywny antagonistą – nieselektywny antagonistą – selektywny antagonistą GluR1 – antagonistą grupy I, słaby agonista II – kompetycyjny, selektywny antagonistą – mGluR1 – niekompetycyjny, selektywny – antagonistą mGluR1 – niekompetycyjny, selektywny antagonistą mGluR5
II	mGluR2 mGluR3	– LY 341495 – ADED – EGLU – PCCG IV	– kompetycyjny, nieselektywny antagonistą grupy II – selektywny antagonistą grupy II – selektywny antagonistą grupy II – selektywny antagonistą grupy II
III	mGluR4 mGluR6 mGluR7 mGluR8	– MAP4 – MSOP – MPPG – CPPG	– antagonistą mGluR4, a także mGluR2 – antagonistą mGluR4 – nieselektywny antagonistą grupy III i mGluR2 – antagonistą grupy III

tic potential), w mechanizmie zależnym od mGluRs. Badania farmakologiczne potwierdziły wcześniejsze doniesienia o kluczowej roli grupy I mGluRs w bezpośrednim generowaniu EPSP [23], a także wykazały, że EPSP powstający po aktywacji tego typu receptorów ma długi czas trwania (500–1000 ms), znacznie dłuższy niż EPSP będące wynikiem pobudzenia iGluRs. To zjawisko może mieć istotne znaczenie z punktu rozwoju LTP (*long term potentiation*), procesu odpowiedzialnego za rozwój plastyczności neuronalnej, torowania przekazu informacji oraz utrwalaniu śladu pamięciowego.

PRESYNAPTYCZNA MODULACJA WYDZIELANIA NEUROPRZEKAŹNIKÓW PRZEZ mGluRs

Już we wczesnym etapie badań dotyczących mGluRs zwrócono uwagę na presynaptyczne hamowanie glutaminergicznej transmisji synaptycznej po podaniu agonistów mGluRs. Dotyczyło to np. ACPD (nieselektywny agonista mGluRs), którego podanie powodowało odwracalne zmniejszenie transmisji synaptycznej w obszarze CA1 hipokampa [4]. Dalsze badania przy użyciu selektywnych agonistów dla podtypów mGluRs wykazały, że głównie grupy II i III są zaangażowane w ten proces, a tylko sporadycznie agoniści grupy I powodowali podobny efekt. Stwierdzono również addycyjne działanie agonistów grupy II i III w osłabianiu glutaminergicznego przekazywania synaptycznego w brzuszno-bocznej części ciała migdałowatego, miejscu sinawym i prążkowie [2]. Opisane powyżej procesy inhibicji presynaptycznej są wynikiem aktywowania mechanizmów wewnątrzkomórkowych związanych bezpośrednio z białkiem G (bez uruchamiania kaskady drugich przekaźników), a skutkujących najprawdopodobniej hamowaniem prądu Ca^{2+} i pobudzeniem kanałów K^+ w błonie presynaptycznej.

Autoreceptory nie należą jedynie do receptorów hamujących, są wśród nich również autoreceptory pobudzające, zwiększa-

jące wydzielanie glutaminianu do szczeliny synaptycznej. Dotyczy to receptorów grupy I mGlu, które aktywowane przez swoich agonistów, np. ACPD (nieselektywny agonista mGluRs) czy DHPG (agonista grupy I), powodują wzrost amplitudy postsynaptycznego potencjału pobudzeniowego [14].

INTERAKCJE POMIĘDZY mGluRs A iGluRs

Stymulacja grupy I mGluRs powoduje modulację przewodnictwa iGluRs przejawiającą się w dwojaki sposób – albo odwracalnym hamowaniem, albo długotrwałą potencjalizacją odpowiedzi receptorów jonotropowych. Wzmocnienie odpowiedzi obserwowane było w wielu regionach o.u.n. i dotyczyło wszystkich podtypów iGluRs. Np. podanie ACPD powodowało potencjalizację odpowiedzi NMDAR w CA1 hipokampa, w mózdku, prążkowie, korze wzrokowej, rdzeniu kręgowym, AMPAR w rdzeniu kręgowym, korze wzrokowej, oraz receptorów kainowych w rdzeniu kręgowym [2]. Natomiast ten sam ACPD indukował odwracalną inhibicję NMDAR w *neostriatum*, komórkach ziarnistych zakrętu zębatego i kulturach neuronów korowych [2]. Interakcje przedstawione powyżej odgrywają najprawdopodobniej ważną rolę w procesach LTP, nocycepcji, a także neurodegeneracji.

ROLA GRUPY I mGluRs JAKO „CZYNNOŚCIOWEGO PRZEŁĄCZNIKA”

Interesujące doniesienia, które być może rzucą nowe światło na wyniki innych badań i procesy fizjologiczne, dotyczą roli tzw. „czynnościowego przełącznika” dyskusowanego w kontekście grupy I mGluRs [29]. Ten mechanizm może mieć istotne znaczenie w procesach desensytyzacji i cytotoksyczności wywoływanej przez NMDA. Szereg badań wskazuje, że grupa I mGluRs pełni rolę detektora glutaminianu pozostającego w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i dostosowującego uwalnianie tego neurotransmitera

w zależności od jego stężenia w szczelinie synaptycznej w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego [30].

WPLYW GLUTAMINIANU DZIAŁAJĄCEGO PRZEZ mGluRs NA INNE SYSTEMY NEUROPRZEKAŹNIKOWE W O.U.N.

Glutaminian, poprzez oddziaływanie na receptory metabotropowe, wchodzi w wiele interakcji z innymi neuroprzebieżnikami. Wpływ mGluRs na przebieżnictwo dopaminergiczne został wielokrotnie potwierdzony doświadczalnie. Udział grupy I mGluRs w modulowaniu aktywności neuronów dopaminergicznych wykazano podczas iniekcji do prążkowie ACPD (nieselektywny agonista mGluRs) lub DHPG (agonista grupy I), skutkujących przeciwstronną rotacją zwierząt, a więc odpowiedzią dopamino-zależną [31]. Wstrzyknięcie ACPD do jądra półleżącego powodowało wzrost aktywności lokomotorycznej, blokowany przez podanie MCPG (nieselektywny antagonist mGluRs). Natomiast uprzednie podanie haloperidolu dawko-zależnie zmniejszało pobudzenie behawioralne, co sugeruje, że wzrost lokomocji po ACPD jest mediowany przez dopaminę. Wraz z postępem badań nad mGluRs, pojawiła się duża liczba nowych doniesień na temat zależności pomiędzy tymi receptorami a układem dopaminergicznym. Mercuri i wsp. [cyt. za 6] wykazali, że ACPD powoduje depolaryzację neuronów dopaminergicznych w śródmózgowiu, zjawisko hamowane przez antagonistów grupy I. Przedstawione przykłady sugerują potencjalną rolę mGluRs, zwłaszcza grupy I, zarówno w patogenezie jak i w leczeniu choroby Parkinsona i Huntingtona, poprzez wpływ na przebieżnictwo dopaminergiczne.

Jedną z funkcji, jaką pełnią mGluRs w o.u.n., jest regulowanie hamującego wpływu GABA na transmisję synaptyczną. Aktywacja położonych presynaptycznie mGluRs grupy II i III powoduje hamowanie przebieżnictwa GABA-ergicznego w hipokampach, opuszcze węchowej, jądrze pasma samotnego,

prążkowie, wzgórzu [6, 36, 62]. W obszarze CA1 hipokampa, mGluRs grupy I, położone głównie presynaptycznie, zaangażowane są w regulowanie transmisji synaptycznej pomiędzy interneuronami GABA a komórkami piramidowymi. Aktywacja mGluRs grupy I położonych presynaptycznie w korze czołowej szczurów, wzmacnia hamujący wpływ wywołany przez interneurony GABA [6].

Wydaje się, że szersza analiza związków istniejących pomiędzy mGluRs a układem GABA-ergicznym, może rzucić nowe światło na rolę tych układów przebieżnikowych, zwłaszcza w kontekście pobudliwości neuronalnej mogącej prowadzić do napadów padaczkowych, a także z punktu widzenia procesów plastyczności neuronalnej.

Wykazano również interakcje pomiędzy mGluRs a innymi systemami przebieżnikowymi o.u.n. Stwierdzono, że podanie agonisty grupy I (DHPG) w okolicy zakrętu zębatego, podnosi poziom mRNA dla neuropeptydu Y (NPY) w komórkach ziarnistych i interneuronach tego obszaru [6]. Jest to informacja bardzo interesująca, w świetle podnoszonej ostatnio roli udziału NPY w patogenezie padaczki [60].

Podanie DHPG (agonisty grupy I) do hipokampów powodowało zmniejszenie hamującego efektu pobudzenia receptora adenylozynowego A1 (adenozyna osłabia aktywność neuronów, zwiększając przepuszczalność kanałów potasowych – jest to efekt postsynaptyczny). Zależność ta może być istotna w stanie hipoksji, w którym adenylozyna odgrywa istotną rolę jako endogenna substancja neuroprotekcijna [42].

Zaobserwowano ponadto, że DHPG działając na mGluR5 w kulturach astrocytów, powoduje wzrost tworzenia cAMP, stymulowanego pobudzeniem receptora beta-adrenergicznego. Obserwacja ta wskazuje na powiązania mGluRs także z układem adrenergicznym w o.u.n. [cyt. za 6].

Opisane wyniki badań eksperymentalnych potwierdzają istotną rolę mGluRs w regulacji pobudliwości o.u.n., zjawisku plastyczności neuronalnej, neurotoksyczności oraz

we wpływie na aktywność systemów neuroprzekątnikowych o.u.n. (układ DA, NPY). Omówione dane stanowią mocne podstawy do analizowania roli mGluRs w patogenezie różnych schorzeń o.u.n., a także mogą być źródłem poszukiwań nowych form farmakoterapii.

ZNACZENIE mGluRs W STANACH PATOLOGICZNYCH O.U.N.

Zaburzenia czynności układu glutaminergicznego mogą być przyczyną wystąpienia różnych stanów patologicznych o.u.n., takich jak: padaczka, udar, zaburzenia czucia bólu, zaburzenia kognitywne i choroby neurodegeneracyjne. Uważa się, że dzięki rozwojowi precyzyjnych narzędzi farmakologicznych, tzn. nowych leków, możliwy będzie postęp w terapii tych chorób.

Do tej pory uwagę badaczy skupiały substancje wpływające selektywnie na receptory jonotropowe dla glutaminianu. Efektem było powstanie nowych leków, takich jak lamotrygina, hamujących czynność drgawkową mózgu, drogą blokowania uwalniania kwasu glutaminowego. Z kolei memantina, nieselektywny antagonistą NMDAR (receptorów jonotropowych NMDA), została skierowana przez FDA (*Food and Drug Administration*) do badań klinicznych jako lek hamujący postęp zaburzeń otępiennych w schorzeniach neurodegeneracyjnych. Dopiero od niedawna receptory metabotropowe stały się polem obiecujących poszukiwań. Uważa się, że mGluRs mogą być współodpowiedzialne za utrzymanie homeostazy wielu funkcji o.u.n. Znane są już substancje różniące się strukturą, selektywnością i siłą działania wobec podgrup mGluRs.

ROLA mGluRs W NOCYCEPCJI

Potwierdzony jest udział aminokwasów pobudzających – glutaminianu i asparagianu w rdzeniowym przewodzeniu ostrego i przewlekłego bólu. Wiele obwodowych czuciowych włókien nerwowych (w tym włók-

na C) oraz około 80% włókien, w których głównym neuroprzekątnikiem jest substancja P, zawiera glutaminian [6].

W odpowiedzi na krótki, ostry bodziec mechaniczny bądź termiczny dochodzi do aktywacji receptorów AMPA. W przypadku gdy działanie bodźca bólowego się przedłuża lub wzrasta jego częstość, receptory NMDA też się aktywują, czego skutkiem jest ośrodkowa sensytyzacja na bodźce bólowe [6].

Również mGluRs są zaangażowane w transmisję nocyceptywną. Stwierdzono, że aktywacja receptorów metabotropowych w rdzeniu kręgowym może potęgować odpowiedź receptorów jonotropowych. Interakcja iGluRs oraz mGluRs może być istotna w regulacji przewodzenia mechanicznej hiperalgezji i sprzyjać nocycepcji wywołanej bodźcami chemicznymi (np. formaliną) [21].

Zaobserwowano także, że podanie agonisty mGluRs (1S,3R)-ACPD powoduje bezpośrednie pobudzenie neuronów rogów grzbietowych, blokowane przez (S)-4-CHPG, selektywnego antagonistę grupy I receptorów metabotropowych [7]. Nadmierne pobudzenie tych struktur doprowadza do generowania stanu zapalnego związanego z hiperalgeją i allodynią.

Najnowsze badania dowodzą, że grupa I mGluRs może odgrywać szczególną rolę w powstawaniu opisanych efektów. Dordzeniowe podanie agonisty grupy I mGluRs, DHPG, powoduje wystąpienie reakcji bólowych, nasilenie hiperalgezji oraz allodynii u szczurów [21]. Podanie antagonisty grupy I mGluRs hamuje wyżej wymienione efekty [67]. Okazało się ponadto, że DHPG podane dordzeniowo w bardzo dużej dawce paradoksalnie działa przeciwbólowo [19]. Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie mała selektywność badanego związku. W niskiej dawce działa on nocyceptywnie pobudzając wybiórczo grupę I receptorów metabotropowych, a w większej przeważa jego aktywujący wpływ na grupę II mGluRs, czego skutkiem jest efekt przeciwbólowy [19]. W literaturze brak jednak jednoznacznych danych dla potwierdzenia

tej koncepcji. Zaskakujący brak efektu przeciwbólowego po podaniu selektywnego antagonisty grupy I mGluRs, AIDA, można tłumaczyć tym, że ta grupa receptorów nie jest tonicznie aktywna [19].

Stosunkowo mniej informacji dotyczy roli mGluRs II w procesie nocycepcji. Wyniki doświadczeń elektrofizjologicznych wykazują, że aktywacja rdzeniowych mGluRs grupy II prowadzi do zablokowania odpowiedzi neuronalnej *in vitro* i *in vivo* na stan zapalny [19]. Niewiele jednak wiadomo o powiązaniu tych receptorów z zachowaniem nocyceptywnym kontrolowanym przez inne bodźce bólowe. Podanie dordzeniowe ACPD (tabl. 2) powoduje wzmocnienie odpowiedzi behawioralnej w stosunku do podskórnej iniekcji formaliny i wystąpienie zachowania nocyceptywnego [21]. Uważa się, że ten efekt jest związany z nieselektywnym działaniem ACPD na mGluR1 [6].

Podanie EGLU (antagonisty działającego na presynaptyczne mGluRs grupy II) znosiło antynocyceptywny efekt występujący po nieselektywnym agonistacie grup I i II mGluRs (ACPD) jak i po L-CCG-I, selektywnie działającym agonistycznie na grupę II mGluRs. Wyniki te, powiązane z brakiem wpływu AIDA (antagonisty grupy I) na efekt przeciwbólowy podanego wcześniej agonisty sugerują, że przede wszystkim grupa II mGluRs bierze udział w przewodzeniu bodźców bólowych na poziomie rdzenia kręgowego [19].

Wcześniej donoszono, że podanie dordzeniowe trans-ACPD powoduje nasilenie reaktywności neuronów szlaku rdzeniowo-wzgórzowego na bodźce mechaniczne i sprzyja nocycepcji indukowanej przez formalinę [21]. Inne wyniki pokazują natomiast, że mała dawka trans-ACPD jest efektywna w blokowaniu ostrego bólu [19]. Te sprzeczne fakty odzwierciedlają odmienny, a często przeciwstawny mechanizm działania różnych subtypów mGluRs w rdzeniu kręgowym. Np. efekt pobudzeniowy jest nasilany przez agonistów grupy I rdzeniowych receptorów metabotropowych [7]. Aktywacja grupy II mGluRs prowadzi natomiast

do zablokowania presynaptycznych zakończeń glutaminergicznych i spadku aktywności neuronalnej [54, 59]. Efekt ten jest blokowany z kolei przez antagonistów grupy II mGluRs, α -metyl L-CCG-I i EGLU. Podkreśla się, że efekt przeciwbólowy agonistów grupy II receptorów metabotropowych zachodzi prawdopodobnie drogą spadku poziomu cAMP. Rezultatem tego zjawiska jest zahamowanie kinazy białkowej A, niezbędnej dla podtrzymywania procesu zapalnego, a więc i bólu [38]. Choć udowodniono, że aktywacja grupy I mGluRs wiąże się z hiperalgezą, to jednak wciąż trwają badania uściślające rolę tych receptorów w przewodzeniu ostrego bólu [19].

ROLA mGluRs W PADACZCE

Już od dawna sugerowano, że glutaminian odgrywa podstawową rolę w epileptogenezie. Dotychczasowe badania wskazują, że nadmierna stymulacja iGluRs prowadzi do drgawek i ekscytotoksycznych uszkodzeń w o.u.n., szczególnie w obrębie hipokampów. Patel i Chapman na początku lat dziewięćdziesiątych zaliczyli antagonistów receptorów NMDA i AMPA-kainowych do grupy potencjalnych leków przeciwpadaczkowych [50].

Od dłuższego czasu także receptory metabotropowe skupiają uwagę pod względem ich potencjalnej roli w epileptogenezie. W ostatnim dziesięcioleciu przeprowadzono szereg badań potwierdzających ścisły związek pomiędzy tą grupą receptorów glutaminergicznych a aktywnością drgawkową.

Nieselektywny agonista grup I i II receptorów metabotropowych (ACPD) powodował u szczurów i myszy napady drgawek limbicznych z następczym nasileniem neurodegeneracji [58]. Późniejsze badania z selektywnym agonistą grupy I mGluRs (DHPG) potwierdziły wcześniejsze doniesienia [66]. U podstaw tak wywołanych drgawek leży prawdopodobnie mechanizm mobilizacji wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} pod wpływem IP3 (trójfosforanu inozytolu). Świadczą za

tym doświadczenia z dantrolenem i L-AP3 (inhibitorami mobilizacji wewnątrzkomórkowego Ca^{2+}), które zapobiegały bądź osłabiały powstawanie drgawek u myszy pod wpływem ACPD i DHPG.

Nie popełniono więc błędu sugerując, że antagoniści grupy I mogą działać przeciwdrgawkowo. Ten fakt udokumentowano na przykładzie substancji LY 367385 i AIDA, selektywnych antagonistów grupy I mGluR [11]. Z badań z zastosowaniem modelu zwierzęcego padaczki audiogennej wynika, że 4CHPG (antagonista mGluR1a i agonista mGluR2) również może być uważany za potencjalny związek przeciwpadaczkowy [15]. Tang w 1997 r. potwierdził te doniesienia zaznaczając, że 4CHPG działa przeciwpadaczkowo głównie poprzez antagonizm receptorów grupy I i pobudzanie presynaptycznych receptorów metabotropowych klasy II, powodując spadek wydzielania glutaminianu [65]. Udowodniono również aktywność przeciwpadaczkową tego związku w drgawkach wywołanych pentylentetrazolem i pochodną beta-karboliny (DMCM) oraz w drgawkach elektrycznych. W dawce przeciwpadaczkowej 4CHPG powoduje niestety także zaburzenia koordynacji ruchowej [15].

Grupa I receptorów metabotropowych może być istotnym ogniwem w inicjowaniu napadu drgawkowego. W hodowli zwierzęcych neuronów korowych nioselektywny antagonist mGluR (zwłaszcza mGluR1), MCPG, blokował drgawki wywołane przez bikukulinę (antagonistę GABA), natomiast nie był w stanie zahamować drgawek powodowanych przez ACPD (agonistę grup I, II mGluRs) [8].

Popularnym modelem epilepsji są tzw. drgawki rozniecane tzw. *kindling*. Polega ona na powtarzaniu elektrycznej lub chemicznej stymulacji niektórych struktur mózgu (jądra migdałowe bądź kora gruszkowata) powodując stopniowe nasilenie drgawek uogólnionych [25]. Pod koniec lat osiemdziesiątych wykazano, że *kindling* jest blokowany przez podanie antagonisty receptora NMDA [41]. W połowie lat dziewięćdziesiątych udowod-

niono z kolei podstawową rolę presynaptycznych receptorów metabotropowych grupy II i III w powstawaniu drgawek rozniecanych [3]. Nie wyklucza się jednak znaczenia postsynaptycznych receptorów grupy I [64]. Zauważono bowiem zwiększoną ekspresję tej grupy receptorów w hipokampach szczurów poddanych procedurze drgawek rozniecanych z okolicy jąder ciała migdałowatego [41]. Istnieje hipoteza wg której poprzez antagonizm receptorów metabotropowych grupy I może dochodzić do zablokowania wewnątrzkomórkowego prądu Ca^{2+} i w efekcie przzerwania nadmiernego pobudzenia neuronów w ognisku padaczkowym [41]. W tym mechanizmie mogą działać przeciwdrgawkowo tacy antagoniści grupy I mGluRs, jak 4C3HPG czy AIDA. Ciekawych spostrzeżeń dostarczają również genetyczne modele epilepsji, np. spontaniczne napady drgawek rejestrowano u myszy pozbawionych mGluR7 [41]. Z kolei „znokautowane” myszy pozbawione mGlu1 oraz mGlu5, nie ujawniały spontanicznych napadów padaczkowych [37]. Myszy bez mGluR4 nie wykazywały natomiast zmian w proggu drgawkowym po indukcji pentylentetrazolem, bikukuliną czy pikrotoksyną. Jednak po podaniu mniejszych dawek tych leków, zaobserwowano skrócenie latencji wystąpienia drgawek, w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi [41].

Dowodniono także, że długotrwałe drgawki występujące po podaniu kwasu kainowego mają wpływ na ekspresję receptorów metabotropowych, w stopniu zależnym od wieku zwierzęcia. W komórkach ziarnistych zakrętu zębatego już po pierwszej dobie od napadu padaczkowego dochodzi do obniżenia ekspresji mGluR2, zarówno u 10-dniowych osesków jak i u 40-dniowych dorosłych szczurów. U osesków dodatkowo występuje także podwyższenie ekspresji mRNA mGlu4, w neuronach piramidowych w obszarze CA3 hipokampa [41].

Jak wiadomo, wiele substancji działających na położone presynaptycznie receptory może modyfikować uwalnianie glutaminianu w synapsie. Ten mechanizm może pociągać

za sobą istotne konsekwencje, jak choćby wpływ na poziom progu drgawkowego. Aktywacja mGluR1 powoduje wzrost uwalniania glutaminianu. Do przeciwnego efektu dochodzi po pobudzeniu receptorów grupy II (mGluR2, mGluR3) i grupy III (mGluR4, mGluR7, mGluR8). Te dwie grupy receptorów można więc nazwać autoreceptorami, hamującymi uwalnianie glutaminianu w warunkach jego dużego stężenia w obrębie synapsy [6]. Potwierdzeniem tej koncepcji może być omawiany już wcześniej fakt obniżenia progu drgawkowego u „znokautowanych” myszy pozbawionych mGluR7.

Odnośnie grupy I receptorów metabotropowych, to z badań wyłania się dość klarowny obraz: aktywacja tych receptorów (DHPG) wywołuje drgawki, które z kolei są hamowane przez antagonistów grupy I mGluR (4CHPG).

Sytuacja jest mniej jasna w przypadku receptorów grup II i III mGluRs. Nie budzi wątpliwości działanie przeciwdrgawkowe agonistów grupy II. I tak np. LY 354740 (agonista mGluR2) działa przeciwdrgawkowo w drgawkach wywołanych pentylenetetrazolem i pikrotoksyną. Wzmacnia poza tym działanie przeciwdrgawkowe diazepam, ale pozostaje bez wpływu na działanie etosuksymidu i walproinianu, w drgawkach wywołanych pentylenetetrazolem [33].

Sytuacja nie jest także klarowna, jeśli chodzi o grupę III receptorów metabotropowych. Np. antagonistą grupy III (S)- α -metylo-3-karboksyfenyloalanina działa przeciwdrgawkowo w drgawkach audiogennych oraz po podaniu NMDA [24]. Związki agonistyczne jak (RS)-PPG, czy L-AP4, wpływają również przeciwdrgawkowo [1, 10]. Są też jednak doniesienia o prze-

ciwstawnym, tzn. prodrgawkowym, działaniu agonistów tej grupy receptorów [24].

ROLA mGluRs W NEUROPROTEKCJI I PROCESACH NEURODEGENERACJI

Simon i Rothman w połowie lat osiemdziesiątych zwrócili uwagę na możliwość wykorzystania w klinice związków selektywnie blokujących efekty nadmiernego pobudzenia układu glutaminergicznego, prowadzące do śmierci neuronów [57, 61].

Na początku uwaga badaczy koncentrowała się na receptorach NMDA. Są one bowiem związane z kanałami jonowymi (w tym kanałem Ca^{2+}), a wiadomo, że w wyniku działania glutaminianu do śmierci neuronu dochodzi w procesie przeładowania komórki jonami Ca^{2+} [12]. Substancje działające na receptory jonotropowe wywołują jednak szereg niekorzystnych objawów, takich jak: ataksja, zaburzenia pamięci, czy objawy psychotyczne [16]. Stąd zrodziła się potrzeba znalezienia innego punktu uchwytu antagonistów kwasu glutaminowego na neurony. Logiczną alternatywą stały się receptory metabotropowe.

W 1996 r. Nicoletti dowiódł istotnej roli mGluRs w procesach ekscytotoksycznych [46]. Kwiskwalat i DHPG (substancje pobudzające grupę I mGluRs) zwiększały ekscytotoksyczną degenerację neuronów indukowaną przez NMDA w komórkach korowych [63]. Stąd powstała przesłanka, że grupa I mGluR potęguje neurotoksyczność związaną z pobudzeniem receptorów NMDA. W zgodzie z tą koncepcją udowodniono, że zablokowanie grupy I receptorów metabotropowych wywiera wpływ neuroprotektyny względem zaburzeń wywołanych podaniem

Tablica 4. Związki o właściwościach przeciwdrgawkowych wpływające na mGluRs

Receptor	Agonista	Antagonista
mGluR1	–	AIDA, LY 367385
mGluR2, mGluR3	LY 354740	–
mGluR4, mGluR7, mGlu8	L-AP4, (RS)-PPG, L-SOP	–

NMDA [63]. Stwierdzono na przykład, że nieselektywny antagonistą grupy I mGluRs (MCPG), zapobiega uszkodzeniom neuronów w warunkach hipoglikemii i hipoksji, w szczególnie wrażliwym obszarze, jakim jest rejon CA1 w hipokampach [47]. Ten sam związek poprawiał także przeżywalność neuronów w warunkach niedotlenienia, przywracając czynność bioelektryczną w komórkach zakrętu zębatego [18].

Istnieje jeszcze wiele kontrowersji na temat roli, jaką mogą odgrywać mGluR1 lub mGluR5 w zjawisku neuroprotekcji. Zastanawia np. fakt, że selektywni antagoniści mGluR1, jak związek CPCCOEt i carboxy-3-hydroxyphenylglicyna, nie są w stanie hamować hydrolizy PI (fosforanu inozytolu) stymulowanej przez glutaminian [45]. Brak jest podobnych wyników doświadczeń z antagonistami mGluR5.

Wykazano, że „antysensowe” nukleotydy względem mGluR5 (blokujące syntezę odpowiedniego białka receptorowego) chroniły neurony prądkowia w modelu neurotoksyczności po podaniu kwasu malonowego oraz, że znokautowane myszy pozbawione mGluR1 nie różniły się od dzikich zwierząt we wrażliwości na ekscytotoksyczny wpływ glutaminianu [45]. Głównie jednak mGluR1 przypisuje się kluczową rolę w procesach neurodegeneracji wywołanych ischemią [45]. Rzeczywiście, selektywni antagoniści mGluR1, jak AIDA, LY 367385 czy S-CBPG, wyraźnie hamowały degenerację neuronów korowych oraz hipokampów, w warunkach hipoksji i hipoglikemii [45]. Presynaptyczne mGluR1 przyczyniają się do śmierci neuronów prawdopodobnie poprzez zwiększenie wyrzutu glutaminianu, nasilając w ten sposób stopień ekscytotoksyczności. Selektywni antagoniści mGluR1, AIDA i S-CBPG, są w stanie skutecznie blokować uwalnianie glutaminianu w strukturach przedmózgowia. Antagonistów grupy I mGluRs (a zwłaszcza mGluR1) można więc uważać za potencjalne związki neuroprotektcyjne [48].

Neuroprotektynie działają także substancje pobudzające receptory grupy II/III.

Potwierdzają ten wniosek doświadczenia z ACPD (nieselektywny agonista mGluRs), który „in vivo” wywierał prawdopodobnie drogą pobudzania grupy II i III mGluRs, działanie neuroprotektcyjne i zapobiegał degeneracji i śmierci neuronów, w warunkach ischemii [6]. Podkreśla się jednak także efekt neurotoksyczny ACPD, występujący w hipokampach i jądrze ogoniastym, tłumaczony jego pobudzającym wpływem na grupę I mGluRs [40]. Temu działaniu można zapobiec podając MK-801 (niekompetytywny antagonistą receptora NMDA), wskazując tym samym, że hamowanie receptora NMDA blokuje toksyczność wynikającą z pobudzenia grupy I receptorów metabotropowych [40]. Udział grupy I mGluRs w neurodegeneracji powodowanej przez ACPD potwierdzono także neuroprotektynym wpływem dantrolenu (jest to inhibitor mobilizacji Ca^{2+} w strukturach wewnątrzkomórkowych) [39].

Kolejnym związkiem, 4C3HPG, wykazywał w zwierzęcym modelu uogólnionej ischemii właściwości protektcyjne wobec neuronów piramidowych obszaru CA1, prawdopodobnie dzięki swej aktywności agonistycznej względem mGluR2, jak i blokowaniu mGluR1 [28]. Rola grupy II w neuroprotekcji została potwierdzona w badaniach z zastosowaniem selektywnego agonisty LY 354740, który podany *in vivo* wyraźnie hamował proces uszkodzenia neuronów w obszarze CA1 hipokampów (występujący po 3-minutowej obustronnej okluzji tętnic szyjnych) [6]. Ten efekt nie znalazł jednak potwierdzenia w przypadku okluzji tętnicy środkowej mózgu u szczurów (inny model ogólnej ischemii) [6]. Te dwa fakty nie wykluczają się jednak wzajemnie, bowiem podkreśla się, że działanie neuroprotektcyjne tego związku jest widoczne jedynie w przypadku mniej nasilonych procesów neurodegeneracyjnych obejmujących mniejsze obszary o.u.n.

Zwiększony obrót glutaminianu wiąże się także z uszkodzeniami pourazowymi. Wykazano, że blokada grupy I receptorów metabotropowych (a zwłaszcza mGluR1) osłabia

następcze zaburzenia neurologiczne, podczas gdy podanie agonisty mGluR I (DHPG) zwiększa śmiertelność neuronów [26].

Jest prawdopodobne, że mechanizm neuroprotekcji związany z czynnością receptorów metabotropowych polega na uwalnianiu czynników wzrostu, szczególnie TGF- β (*transforming growth factor*), poprzez stymulację mGluR3 zlokalizowanych na astrocytach. Rzeczywiście, po zastosowaniu agonistów grupy II obserwuje się wzrost TGF- β , zaś podanie przeciwciał skierowanych przeciwko TGF- β 1 lub β 2, niweluje neuroprotekcyjne właściwości tych związków [51].

Fakty te przemawiają więc za wnioskiem, że produkcja czynników wzrostu jest możliwym (choć nie jedynym) mechanizmem działania neuroprotekcyjnego grupy II mGluRs.

ZNACZENIE RECEPTORÓW METABOTROPOWYCH W SCHORZENIACH PSYCHIATRYCZNYCH I NEUROLOGICZNYCH

Liczne doświadczenia z zastosowaniem modeli zwierzęcych oraz obserwacje kliniczne dowodzą roli kwasu glutaminowego w czynności emocjonalnej i motywacyjnej o.u.n., a także w zaburzeniach psychicznych i psychiatrycznych.

Wykazano, że agoniści receptorów metabotropowych grupy II wykazują działanie przeciwłękowe [34]. Odkrycie selektywnego agonisty grupy II mGluRs, LY 354740, rozszerzyło listę potencjalnych zastosowań substancji wpływających na ten typ mGluRs. Okazało się bowiem, że związek ten jest obdarzony selektywnymi właściwościami anksjolitycznymi. LY 354740 podany obwodowo dobrze przechodzi przez barierę krew-mózg i wywołuje efekt przeciwłękowy w testach konfliktowych zarówno u gryzoni jak i gołębi [5, 34]. Zaobserwowano poza tym, że w wyższych dawkach LY 354740 hamuje aktywność lokomotoryczną u myszy, ale nie zaburza koordynacji ruchowej.

Wykazano także, że antagonistą grupy I mGluRs 4S-3HPG oraz antagonistą grupy III mGluRs MSOP, podane bezpośrednio do hipokampów, działają przeciwlękowo w teście Vogla, natomiast antagonistą grupy II MSOPPE, okazał się nieaktywny w tym modelu reakcji lękowej [13].

Badano również rolę mGluRs w modelach reakcji depresyjnych. Stwierdzono, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne wywierają silny wpływ blokujący na grupę I mGluRs. Osłabienie reaktywności neuronów hipokampa na agonistę grupy I mGluRs DHPG zanotowano w trakcie długotrwałego stosowania imipraminy [68]. Charakterystycznym zjawiskiem jest także to, że proces hamowania reakcji neuronów na agonistę DHPG występujący pod wpływem leków przeciwdepresyjnych, następował stopniowo i osiągał plateau po około 14 dniach podawania imipraminy, korelując w ten sposób z opóźnionym początkiem ich działania klinicznego. Podobne zjawisko nie występowało w odniesieniu do ligandów grupy II i III receptorów metabotropowych [52]. Badania ze związkiem LY 354740 wykazały, że nie wywiera on działania w przedklinicznych modelach depresji, w teście Porsolta i teście „zawieszenia” ogona [34]. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia sugerujące, że grupa II mGluRs nie jest związana z mechanizmem działania leków przeciwdepresyjnych. Wiadomo natomiast, że selektywni agoniści grupy II blokują objawy zespołu abstynencyjnego w modelach uzależnienia od opioidów, benzodiazepin i nikotyny [34].

Istotnym problemem klinicznym jest rozwój tolerancji na efekty przeciwbólowe leków opioidowych. Wykazano, że zastosowanie antagonistów NMDA może blokować rozwój tolerancji na działanie morfiny [55]. Fakt ten znalazł potwierdzenie w przeprowadzonych na gryzoniach eksperymentach z niekompetytywnymi i kompetytywnymi antagonistami receptorów NMDA: MK-801 (dizocylpina), memantyna, dextrometorfan, ketamina i LY 274614 [55]. W teście *tail-flick* wykazano, że agonista

grupy II mGluRs, LY 354740, zapobiegał rozwojowi tolerancji na działanie przeciwbólowej morfiny, jednak nie wpływał na tolerancję względem fentanylu (selektywny agonista μ -receptorów) [55].

Antagoniści kanału jonowego receptora NMDA, tacy jak fencyklidyna, mogą wywołać u ludzi objawy psychozomimetyczne, podobne do zaburzeń obserwowanych w schizofrenii. Stwierdzono, że selektywni agonści grupy II receptorów metabotropowych hamują wpływ fencyklidyny (środek psychozomimetyczny) na krótkotrwałą pamięć, stereotypie i nadaktywność w zwierzęcych modelach schizofrenii [43]. Opisane fakty potwierdzają znaczenie modulacji transmisji glutaminergicznej w o.u.n. jako alternatywnej drogi leczenia schizofrenii. Ten wniosek jest także zgodny z aktualną koncepcją patogenezы schizofrenii A. Carlssona, podkreślającej znaczenie interakcji DA/GABA/Glu w rozwoju zaburzeń psychotycznych [9].

Pojawiają się także wstępne doniesienia z których wynika, że selektywni agonści grupy II mGluRs, a także antagoniści grupy I, mogą skutecznie działać w chorobie Parkinsona [17]. Wykazano, że dokomorowe podanie agonisty grupy II mGluRs, DCG IV, powoduje wzrost aktywności lokomotorycznej u „rezerpinowanych” szczurów (zwierzęcy model choroby Parkinsona) [17]. Wydaje się, że ligandy wpływające aktywno na grupę II mGluRs, mogą stać się wkrótce pomocne w terapii tej choroby neurodegeneracyjnej.

Choroba Alzheimera jest kolejnym schorzeniem, w którym aktywacja mGluRs może odgrywać istotną rolę. Etiopatogeneza choroby Alzheimera nie została jak dotąd dostatecznie poznana. Wiadomo jednak, że podczas jej trwania dochodzi do utraty neuronów kory, hipokampów i niektórych ośrodków podkorowych z jednoczesowym tworzeniem się zmian włóknkowych i gromadzeniem się β -amyloidu, będącego prawdopodobnie główną przyczyną śmierci neuronów. Duże ilości β -amyloidu powstają w wyniku nieprawidłowego metabolizmu proteiny

będącej prekursorem amyloidu (APP). Dochodzi wtedy do zmniejszonego wytwarzania rozpuszczalnego metabolitu (APPs) na rzecz β -amyloidu. Aktywacja grupy I mGluRs przez agonistów (np. trans-ACPD), prowadzić może do odwrócenia tej proporcji, ze wzrostem powstawania APPs względem β -amyloidu [22]. Neurotoksyczność β -amyloidu związana jest z zaburzeniem wewnątrzkomórkowej homeostazy wapniowej i wywoływaniem śmierci neuronów w mechanizmie apoptozy. Procesy te mogą być osłabiane poprzez agonistów grupy II mGluRs (np. DCG IV) i III (np. L-AP4). Tak więc wydaje się wielce prawdopodobnym, że substancje aktywne wobec mGluRs okażą się wkrótce pomocne w hamowaniu procesów zwyrodnieniowo-zanikowych występujących podczas choroby Alzheimera [46].

Ciekawych danych dostarczają badania nad rolą receptorów metabotropowych w procesie formowania pamięci. W modelu warunkowania wykorzystującym bodźce kontekstowe wykazano przejściowy trzykrotny wzrost poziomu mGluR5 w obszarze CA3 hipokampów oraz następujący kilka dni później i utrzymujący się jeszcze przez kolejne dni wzrost ekspresji mGluR5 w rejonie CA1 [56]. Fakty te sugerują, że mGluRs zlokalizowane w rejonie CA3 mogą brać udział w powstawaniu pamięci krótkotrwałej, zaś mGluR w CA1 – w konsolidacji pamięci długotrwałej [56].

ZNACZENIE mGluR6

mGluR6 zajmuje z wielu powodów wyjątkowe miejsce w całej rodzinie receptorów metabotropowych. Dzięki żmudnym badaniom udało się częściowo wyjaśnić jego lokalizację i rolę. Jest to jedyny receptor metabotropowy usytuowany w siatkówce oka i biorący udział w percepcji bodźców wzrokowych [44].

Wiadomo, że na skutek ekspozycji na światło dochodzi do hiperpolaryzacji fotoreceptorów zlokalizowanych w siatkówce, skutkiem czego jest spadek lokalnego uwalniania glutaminianu [44]. W wyniku tego

procesu mGluR6 zlokalizowany na komórce *ON* siatkówki pozostaje w stanie niewzbudzonym. We wnętrzu komórek *ON* dochodzi jednak do stopniowej kumulacji cGMP, co następnie prowadzi do jej depolaryzacji poprzez stymulację kanałów Na^+ i K^+ zależnych od cGMP.

Komórki *ON* i *OFF* siatkówki odpowiednio ulegają depolaryzacji lub hiperpolaryzacji w odpowiedzi na impulsy świetlne. Rolą receptora mGluR6 jest konwersja polaryzacji błony fotoreceptora na polaryzację przeciwną w komórce *ON*. mGluR6 zlokalizowany jest w warstwie spłotowatej zewnętrznej siatkówki, w której fotoreceptory tworzą synapsy z bipolarnymi komórkami. Dzięki zastosowaniu mikroskopu elektronowego wykazano, że mGluR6 znajdują się na ograniczonym obszarze, tzn. na postsynaptycznej błonie komórek *ON*-bipolarnych [44]. Do badania fizjologicznej roli tych receptorów posłużono się „znokautowanymi” myszami, pozbawionymi genu mGluR6. Zwierzęta te rozwijały się normalnie i nie wykazywały anatomicznych odchyień w budowie siatkówki. W elektroretinogramie wykazano jednak u nich brak fali b, która odpowiada reakcji komórek *ON* na ekspozycję światła. Fakt ten dowodzi podstawowej roli mGluR6 w powstawaniu fazy *ON* komórek bipolarnych. U tych samych myszy badano także kontrast wzrokowy. Analiza reakcji źrenicy na światło wskazała, że źrenice zmutowanych myszy reagują na bodziec świetlny, ale wrażliwość i szybkość odpowiedzi są wyraźnie upośledzone. U tych zwierząt duży kontrast bodźca wzrokowego powoduje wystąpienie optokinetycznego oczopląsu ze zmniejszoną częstotliwością, natomiast objaw ten nie wystąpił w odpowiedzi na bodziec o niskim kontraście. Tak więc brak mGluR6 w wysokim stopniu upośledza reakcję źrenicy i zdolność występowania oczopląsu w reakcji na kontrast wzrokowy. Te bardziej szczegółowo opisane badania wskazują, że mGluRs mogą odgrywać istotną rolę w wielu istotnych procesach fizjologicznych o.u.n.

PODSUMOWANIE

Niewątpliwie, receptory metabotropowe dla kwasu glutaminowego pełnią istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych i patologicznych w o.u.n. Badania nad ich rolą w stanie zdrowia i choroby są niezwykle istotne z punktu widzenia wprowadzania nowych metod terapeutycznych. Powyższa praca miała na celu przedstawienie aktualnej wiedzy na ten temat, ze wskazaniem perspektyw zastosowania w najbliższym czasie selektywnych ligandów mGluR w leczeniu padaczki, schorzeń neurodegeneracyjnych, bólu, chorób lękowych, depresji endogennej i uzależnień lekowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Abdul-Ghani A, Attwell P, Singh Kent N, i in. Anti-epileptogenic and anticonvulsant activity of L-2-amino-4-phosphonobutyrate, a presynaptic glutamate receptor agonist. *Brain Res* 1997; 755: 202–12.
2. Anwyl R. Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. *Brain Res Rev* 1999; 29: 83–120.
3. Attwell P, Kaura S, Sigala G, i in. Blockade of both epileptogenesis and glutamate release by (1S,3R) ACPD, a presynaptic glutamate receptor agonist. *Brain Res* 1995; 698: 155–62.
4. Baskys A, Malenka RC. Agonists at metabotropic glutamate receptors presynaptically inhibit EPSCs in neonatal rat hippocampus. *J Physiology* 1991; 444: 687–701.
5. Bevenga M, Overshiner C, Monn J, i in. Disinhibitory effects of LY 354740, a new mGluR2 agonist, on behaviours suppressed by electric shock in rats and pigeons. *Drug Develop Res* 1999; 47: 37–44.
6. Bordi F, Ugolini A. Group I metabotropic glutamate receptors: Implication for brain diseases. *Prog Neurobiology* 1998; 59: 55–79.
7. Budai D, Larson AA. The involvement of metabotropic glutamate receptors in sensory transmission in dorsal horn of the rat spinal cord. *Neuroscience* 1998; 83: 571–80.
8. Burke J, Hablitz J. Modulation of epileptiform activity by glutamate metabotropic receptors in immature rat neocortex. *J Neurophysiology* 1995; 73: 205–17.

9. Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamergic and monoaminergic systems within the basal ganglia – implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1990; 13(7): 272–6.
10. Chapman A, Nanan K, Yip P, i in. Anticonvulsant activity of a metabotropic glutamate receptor preferential agonist, (RS)-4-phosphonophenylglycine. *Eur J Pharmacol* 1999; 383: 23–7.
11. Chapman A, Yip P, Yap J, i in. Anticonvulsant action of LY 367385 and AIDA. *Eur J Pharmacol* 1999; 368: 17–24.
12. Choi D. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci* 1995; 18: 58–60.
13. Chojnacka-Wójcik E, Tatarczyńska E, Pilc A. The anxiolytic-like effect of metabotropic glutamate receptor antagonists after intrahippocampal injection in rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 153–6.
14. Cochilla AJ, Alford S. Metabotropic glutamate receptor-mediated control of neurotransmitter release. *Neuron* 1998; 20: 1007–16.
15. Dalby N, Thomsen C. Modulation of seizure activity in mice by metabotropic glutamate receptor ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276: 516–22.
16. Danysz W, Parsons C. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: Physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 597–664.
17. Dawson L, Chadha A, Megalou M, i in. The group II metabotropic glutamate receptor agonist, DCG-IV, alleviates akinesia following intranigral or intraventricular administration in the reserpine-treated rat. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 541–6.
18. Doherty J, Dingleline R. Regulation of excitatory input to inhibitory interneurons of the dentate gyrus during hypoxia. *J Neurophysiology* 1997; 77: 393–404.
19. Dolan S, Nolan A. Behavioural evidence supporting a differential role for group I and II metabotropic glutamate receptors in spinalnociceptive transmission. *Neuropharmacology* 2000; 39: 1132–8.
20. Fagni L, Chavis P, Ango F, i in. Complex interactions between mGluRs, intracellular Ca stores and ion channels in neurons. *Trends Neurosci* 2000; 23: 80–8.
21. Fisher K, Coderre T. The contribution of mGluRs to formalin-induced nociception. *Pain* 1996; 68: 255–63.
22. Gabuzda D, Busciglio J, Yanker BA. Inhibition of beta-amyloid production by activation of protein kinase C. *J Neurochem* 1993; 61: 2326–9.
23. Gerber U, Luthi A, Gähwiler BH. Inhibition of slow synaptic response by a metabotropic glutamate receptor antagonist in hippocampal CA3 pyramidal cells. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1993; 254: 169–72.
24. Ghauri M, Chapman A, Meldrum B. Convulsant and anticonvulsant actions of agonists and antagonists of group III mGluRs. *NeuroReport* 1996; 7: 1469–74.
25. Goddard G, McIntyre D, Leech C. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25: 295–330.
26. Gong Q, Delahunty T, Hamm R, i in. Metabotropic glutamate antagonist MCPG treatment of traumatic brain injury in rats. *Brain Res* 1995; 700: 299–302.
27. Hebert TE, Moffett S, Morello JP, i in. A peptide derived from beta 2-adrenergic receptor transmembrane domain inhibits both dimerization and activation. *J Biol Chem* 1996; 271: 16384–92.
28. Henrich-Noack P, Hattton C, Reymann K. The mGluRs ligand (S)-4CHPG protects neurons after global ischemia. *NeuroReport* 1998; 9: 985–8.
29. Herrero I, Miras-Portugal MT, Sanchez-Prieto J. Positive Feedback of glutamate exocytosis by metabotropic presynaptic receptor stimulation. *Nature* 1992; 360: 163–6.
30. Herrero I, Miras-Portugal MT, Sanchez-Prieto J. Functional switch from facilitation to inhibition in the presynaptic control of glutamate release by metabotropic glutamate receptors. *J Biol Chem* 1998; 273: 1951–8.
31. Kearney JA, Frey KA, Albin RL. Metabotropic glutamate agonist-induced rotation: a pharmacological, FOS immunohistochemical, and [14c]-2-deoxyglucose autoradiographic study. *J Neurosci* 1997; 17: 4415–25.
32. Keele NB, Arvnaov V, Shinnock-Gallagher P. Quisqualate preferring metabotropic glutamate receptor activates Na/Ca exchange in rat basolateral amygdala neurons. *J Physiology* 1997; 499: 87–104.
33. Kłodzińska A, Chojnacka-Wójcik E, Pilc A. The selective group II mGluR agonist LY 354740 attenuates pentylentetrazole – and picrotoxin-induced seizures. *Pol J Pharmacol* 1999; 51: 543–5.
34. Kłodzińska A, Chojnacka-Wójcik E, Pałucha A, i in. Potential anti-anxiety, anti-addictive effects

- of LY 354740, a selective group II glutamate metabotropic receptor agonist in animal models. *Neuropharmacol* 1999; 38: 1831–9.
35. Levy LM, Warr O, Attwell D. Stochiometry of the glial glutamate transporter GLT-1 expressed inducibly in a Chinese hamster ovary cell line selected for low endogenous Na-dependent glutamate uptake. *J Neurosci* 1998; 19: 9620–8.
 36. Liu YB, Disterhoft JF, Slater NT. Activation of metabotropic glutamate receptors induces long-term depression of GABA-ergic inhibition in hippocampus. *J Neurophysiol* 1993; 69: 1000–4.
 37. Lu Y, Jia Z, Janus C, i in. Mice lacking mGluR5 show impaired learning and reduced CA1 LTP but normal CA3 LTP. *J Neurosci* 1997; 17: 5196–205.
 38. Malmberg A, Brandon E, Idzerda R, i in. Diminished inflammation and nociceptive pain with preservation of neuropathic pain in mice with a targeted mutation of the type I regulatory subunit of cAMP-dependent protein kinase. *J Neurosci* 1997; 17: 7462–70.
 39. McDonald J, Fix A, Tizzano J, i in. Seizures and brain injury in neonatal rats induced by S, 3R-ACPD, a metabotropic glutamate receptor agonist. *Neurosci* 1993; 13: 4445–55.
 40. McDonald J, Schoepp D. The metabotropic excitatory amino acid receptor agonist 1S,3R-ACPD selectively potentiates N-methyl-D-aspartate-induced brain injury. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 353–4.
 41. Meldrum B, Akbar B, Chapman A. Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 36: 189–204.
 42. Mendonca A, Ribeiro JA. Contribution of metabotropic glutamate receptors to the depression of excitatory postsynaptic potentials during hypoxia. *Neuro Report* 1997; 8: 3667–71.
 43. Moghaddam B, Adamas B. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptors agonists in rats. *Science* 1998; 281: 1349–52.
 44. Nakanishi S, Nakajima Y, Masu M, i in. Glutamate receptors: brain function and signal transduction. *Brain Res Rev* 1998; 26: 230–5.
 45. Nicoletti F, Bruno V, Catania M, i in. Group-II metabotropic glutamate receptors: Hypotheses to explain their dual role in neurotoxicity and neuroprotection. *Neuropharmacol* 1999; 38: 1477–84.
 46. Nicoletti F, Bruno V, Copani A, i in. Metabotropic glutamate receptors: a new target for the therapy of neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 1996; 19: 267–71.
 47. Opitz T, Richter P, Reymann K. MCPG protects hippocampal CA1 neurons of the rat from in vitro hypoxia/hypoglycemia. *Neuropharmacol* 1994; 33: 715–7.
 48. Opitz T, Richter P, Carter A, i in. Metabotropic glutamate receptor subtypes differentially influence neuronal recovery from in vitro hypoxia/hypoglycemia in rat hippocampal slices. *Neurosci* 1995; 68: 989–1001.
 49. Parsons ChG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS Disorders as Target for Drug Development: An Update. *Drug News Perspect* 1998; 11(9): 523–68.
 50. Patel S, Chapman AG, Graham JL, i in. Anticonvulsant activity of the NMDA antagonists, D(-)-4-(3-phosphonopropyl) piperazine-2-carboxylic acid (D-CCP) and D(-)(E)-4-(3-phosphonoprop-2-enyl) piperazine-2-carboxylic acid (D-CCPene) in a rodent and a primate model of reflex epilepsy. *Epilepsy* 1990; 7: 3–10.
 51. Pellicciari R, Costantino G. Metabotropic G-protein glutamate receptors as therapeutic targets. *Curr Opin Chemical Biol* 1999; 3: 433–40.
 52. Pilc A, Legutko B. Antidepressant treatment influences cyclic AMP accumulation induced by excitatory amino acids in rat brain. *Pol J Pharmacol* 1995; 47: 359–61.
 53. Pin JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacol* 1995; 34: 1–26.
 54. Pin JP, De Colle C, Bessis AS, i in. New perspectives for development of selective metabotropic glutamate receptor ligands. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 277–94.
 55. Popik P, Kozela E, Pilc A. Selective agonist of group II glutamate metabotropic receptors, LY 354740, inhibits tolerance to analgesic effects of morphine in mice. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1425–31.
 56. Riedel G, Casabona G, Platt B, i in. Fear conditioning-induced time and subregion-specific increase in expression of mGluR5 receptor protein in rat hippocampus. *Neuropharmacol* 2000; 39: 1943–51.
 57. Rothman S, Olney J. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 1986; 19: 105–11.

58. Sacaan A, Bymaster F, Schoepp D. Metabotropic glutamate receptor activation produces extrapyramidal motor system activation that is mediated by striatal dopamine. *J Neurochem* 1992; 59: 245–51.
59. Schoepp D, Conn P. Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 13–20.
60. Schwarzer C, Kofler N, Sperk G. Up-regulation of neuropeptide Y-Y2 receptors in an animal model of temporal lobe epilepsy. *Mol Pharmacol* 1998; 53: 6–13.
61. Simon R, Swan J, Griffiths T, i in. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors may protect against ischemic damage in the brain. *Science* 1984; 226: 850–2.
62. Stefani A, Pisani A, Mercuri NB, i in. Activation of metabotropic glutamate receptors inhibits calcium currents and GABA mediated synaptic potentials in striatal neurons. *J Neurosci* 1994; 14: 6734–43.
63. Strasser U, Lobner D, Behrens M, i in. Antagonists of group I mGluRs attenuate excitotoxic neuronal death in cortical cultures. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2848–55.
64. Suzuki K, Mori N, Kittaka H, i in. Anticonvulsant action of metabotropic glutamate receptor agonists in kindled amygdala of rats. *Neurosci* 1996; 204: 41–4.
65. Tang E, Yip P, Chapman A, i in. Prolonged anticonvulsant action of glutamate metabotropic receptor agonist in inferior colliculus of genetically epilepsy-prone rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 327: 109–15.
66. Tizzano J, Griffey K, Schoepp D. Induction or protection of limbic seizures in mice by mGluR subtype selective agonists. *Neuropharmacol* 1995; 34: 1063–7.
67. Young MR, Fleetwood-Walker SM, Dickinson T, i in. Behavioural and electrophysiological evidence supporting a role for group I metabotropic receptors in the mediation of nociceptive inputs to the rat spinal cord. *Brain Res* 1997; 28(777): 161–9.
68. Zahorodna A, Bijak M. An antidepressant-induced decrease in the responsiveness of hippocampal neurons to group I metabotropic glutamate receptor activation. *Eur J Pharmacol* 1999; 386: 173–9.

*Adres: Prof. Adam Płaźnik, Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii,
Al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: adaplaz @ yahoo.com*