

# Rola glutaminianu w agresji u zwierząt

BOGDAN FELIKS KANIA, DANUTA WROŃSKA\*

Uniwersyteckie Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ-UR w Krakowie, Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków

\*Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt, Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt,

Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie, Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków

Otrzymano 04.03.2016

Zaakceptowano 14.07.2016

Kania B. F., Wrońska D.

## Role of L-glutamate in aggression

### Summary

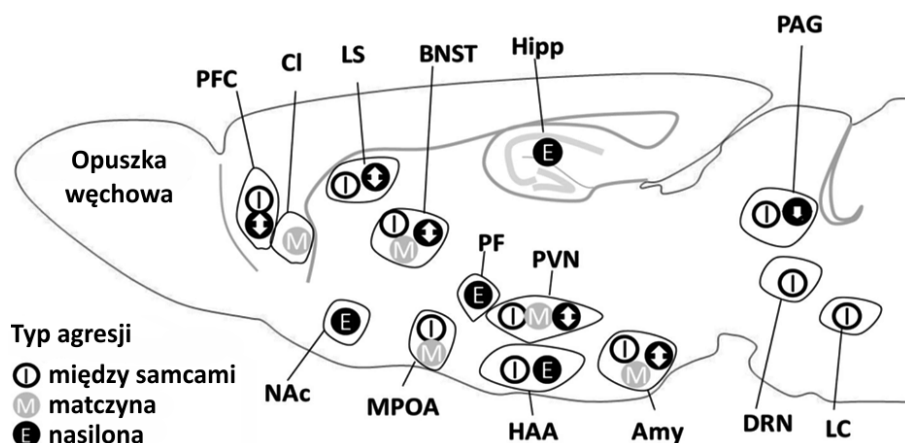
L-glutamate is one of major excitatory transmitters (along with aspartic, kainate acids and glycine) in the central nervous system and/or the peripheral nervous system. It mediates interaction through the stimulation of various ionotropic receptors families (ligand gated cation channels) and metabotropic receptor families (G-protein coupled). In this review, we describe the molecular composition of these glutamatergic receptors and discuss their neuropharmacology, particularly with respect to their roles in animal social behaviors and, particularly, in aggression. It is also known, that during aggression different interactions occur in the nervous system among glutamate, serotonin, vasopressin, oxytocin, dopamine, GABA and steroid receptors.

**Keywords:** glutamate, their receptors in CNS, role in aggression

Agresja – stan emocjonalny zawierający szeroki zakres różnych zachowań, jest wielokierunkowa w zakresie jej przyczyn, motywacji, ekspresji oraz funkcjonalności. Definicję agresji odnosi się do różnych jej podtypów albo określa się ją szeroko jako pewną formę zachowania jednego żyjącego skierowaną przeciwko krzywdzonemu lub uszkodzanemu, będącemu inną istotą żyjącą, która jest motywowana do uniknięcia takiego traktowania. Agresję definiuje się też jako złożone zachowanie, które jest regulowane przez czynniki genetyczne, hormonalne oraz neurochemiczne. Z perspektywy etologicznej zachowania agresywne lub agonistyczne są adaptacjami do sytuacji obejmującej konflikt fizyczny lub walkę między osobnikami.

Szlaki i drogi nerwowe zaangażowane w wyzwianie agresji znajdują się w podwzgórzu (*hypothalamus*), hipokampie (*hippocampus*), ciałach migdałowatych (*amygdala*), korze przedczołowej mózgu (*cortex prefrontalis* – PFC), jądrze grzbietowym szwu (*nucleus raphae dorsalis* – DRN), jądrze półleżącym (*nucleus accumbens* – NAc) oraz guzku węchowym (*tuberculum olfactorium*). Pobudzenie boczno-podwzgórza u zwierząt i u ludzi wzbudza m.in. agresję, walkę, wściekłość, natomiast uogólniona pasywność ma miejsce po uszkodzeniu tej okolicy (ryc. 1). Trankwilizująco działa pobudzenie boczno-przyśrodkowego podwzgórza (co wiąże się też z sytością). Autorzy są zgodni, że kontrola zachowania agresywnego jest silnie związana z aktywnością wewnątrzmoźgowych układów serotonergicznego (5-HT) i wazopresynowego (AVP) (27). Wiele danych behawioralnych, farmakologicznych

i neuroanatomicznych wskazuje, że 5-HT i struktury mózgowe bogate w receptory serotonergiczne są odpowiedzialne za hamowanie zachowania agresywnego, będącego konsekwencją nasilonnej aktywności układu AVP. Wyniki dotychczasowych badań na zwierzętach i ludziach sugerują, że wśród rozlicznych powiązań między różnymi strukturami mózgowia związanymi z agresją, to jądra nadwzrokowe i przykomorowe podwzgórza są bardzo istotnym miejscem dla interakcji 5-HT/AVP/OXY/GABA i mogą być ważnym miejscem utrwalonej ewolucyjnie konwergencji, co potwierdzają obserwacje reakcji agresywnych u wielu gatunków. W prezentowanym opracowaniu podjęto próbę określenia roli L-glutaminianu – głównego aminokwasu pobudzającego w mózgowiu, jak również rodzaju i gęstości jego receptorów w kontrolowaniu różnych zachowań agresywnych. Wprawdzie opracowanie ogranicza się głównie do najważniejszego transmitera pobudzającego w OUN i/lub ObUN, lecz należy mieć na uwadze fakt, że w agresji istnieje współzależność funkcjonalna między glutaminianem a innymi neurotransmiterami, neuropeptydami oraz neuromodulatorami, takimi jak: serotonina, dopamina, wazopresyna, oksytocyna, testosteron, estrogeny, kortykoliberyna (CRH, CRF), opioidy, a także syntaza neuronalna tlenu azotu czy oksydaza monoaminowa typu A. Należy też wspomnieć o lokalizacji genów, które determinują różnice osobnicze w przebiegu agresji stwierdzone metodami z zastosowaniem nokautów genów, zwierząt transgenicznych czy hodowanych linii zwierząt mutantów (27).



**Ryc. 1. Okolice mózgu pobudzone w czasie i po zadziałaniu czynnika agresywnego**  
 Objaśnienia: Obserwacje poczynione na podstawie immunochemicznej reakcji c-Fos. Okrągłe puste koła oznaczają agresję międzysamczą; koła zaciemnione agresję matczyną, a koła czarne agresję eskalowaną. Strzałki w kółku oznaczają pola, gdzie aktywacja c-Fos jest hamowana w porównaniu z agresją międzysamczą (strzałka skierowana ku dołowi) lub wyniki mieszane w zależności od badań (strzałka w obu kierunkach). Kora przedczołowa (PFC), zakręt obręczy (claustrum – CI), jądro boczne przegrody (LS), jądro leżące prążka końcowego (BNST), jądro półleżące (NAc), kora gruszkowata (Pir), przyśrodkowe pole przedwzrokowe (MPOA), jądro przykomorowe (PVN), przypęczkowe jądro wzgórza (PF), pole ataku podwzgórza (HAA), amygdala (Amy), hipokamp (Hipp), substancja szara przykomorowa (PAG), neurony 5-HT jądra grzbietowego przegrody (DRN), miejsce sinawe (LC).

### Kwas glutaminowy

Nazywany jest zastępczo L-glutaminianem od ang. glutamate. Glutaminian jest głównym transmiterem pobudzającym zarówno w OUN, jak i w ObUN nie tylko u ssaków. Różne rodzaje chorób psychicznych, takich jak zaburzenia lękowe, depresja czy właśnie agresja, wiąże się z brakiem równowagi między pobudzeniem glutaminianergicznym a hamowaniem GABA-ergicznym w strukturach układu limbicznego (13, 21, 28). Pobudzenie neuronów glutaminianergicznych w strukturach przednio-bocznego podwzgórza (AHA) zawiadujących reakcjami związanymi z atakiem wydaje się szczególnie związane z agresją. Bezpośrednie mikroinjekcje L-glutaminianu do tych części podwzgórza u kotów wywołują reakcje agresywne (6). Stwierdzono, że równoczesne iniekcje kainianu – agonisty receptora glutaminianergicznego z bikukulina – antagonistą receptora typu GABA<sub>A</sub> powodowały nasilenie agresywnych ataków międzyosobniczych u testowanych szczurów (15). Te proagresywne działania warunkowane są poprzednimi doświadczeniami osobnika. Szczury po ostatnio przeżytych agresywnych doświadczeniach wykazywały nasilenie zachowań agresywnych, podczas gdy szczury bez wcześniejszych doświadczeń okazywały pielęgnowanie powłok w reakcji na te same traktowania ww. związkami chemicznymi. Młode samice chomików otrzymujące anaboliczne steroidy androgenowe (AAS) w okresie dojrzewania okazywały zarówno wyższy poziom eskalacji agresji ofensywnej, jak i zwiększoną aktywność neuronów glutaminianergicznych w różnych obszarach mózgu, włączając w nie przednie podwzgórze (7, 8). Stwierdzono również, że bezpośrednia mi-

kroinjekcja L-glutaminianu do jądra grzbietowego przegrody (DRN) eskaluje zachowanie agresywne u samców myszy. Poza tym mikrodziałania *in vivo* wykazały, że uwalnianie glutaminianu w DRN zwiększało się u myszy, które okazywały zachowania agresywne.

### Receptory glutaminianergiczne

Wśród rodzin receptora glutaminianergicznego wyróżnia się dwie podstawowe grupy: receptory jonotropowe (iNMDA – kwasu N-metylo-D-asparaginowego) oraz metabotropowe (mGluR – kwasu glutaminowego). Wśród receptorów jonotropowych wyróżnia się trzy główne typy: NMDAR, kwasu 2-amino-3-(3-hydroxy-5-metylizoxazol-4-yl) propanowego (AMPA) oraz receptory kainianowe. Wszystkie te typy receptorów są kanałami kationowymi i depolaryzują błonę plazmatyczną neuronu. Receptory AMPA oraz kainianowe są odpowiedzialne za szybką transmisję pobudzającą za pośrednictwem przepływu jonów Na<sup>+</sup>, zaś receptory NMDA mają wyższą przepuszczalność dla jonów Ca<sup>2+</sup> w porównaniu z AMPAR, ale wymagają dla depolaryzacji błony neuronów przepływu jonów Ca<sup>2+</sup>, które z kolei uwalniają Mg<sup>2+</sup> z bloku magnezowego kanału kationowego NMDAR. Stosownie do tych zmian kanały NMDAR otwierają się znacznie wolniej od kanałów receptorów AMPA.

Glutaminian pobudza również bezpośrednio receptory III klasy powiązane z białkiem G, zwane receptorami metabotropowymi glutaminianergicznymi (mGluR) (17). Konsekwencją tej różnorodności typów receptorów glutaminianergicznych jest prawdopodobnie odmienna rola glutaminianu, warunkowana podtypami tego receptora w agresji. Większość analiz farmakologicznych dotyczących glutaminianu i jego roli w agresji opiera się głównie na receptorach NMDA z powodu dostępności wybiórczych związków farmakologicznych dla określonych podklas tego receptora. Rola innych typów receptora w agresji poznawana była stopniowo z użyciem myszy ze zmutowanym genem określonego typu receptora.

### Receptory NMDA

Badania farmakologiczne wykazały, że antagoniści NMDAR mają zdolność do dwufazowego wpływu na agresję. Stosowane w małych dawkach powodują eskalację agresji, a w dawkach dużych agresję tę znoszą. Charakter i siła tych reakcji są uzależnione od indywidualnego stopnia agresji i/lub warunków życia zwierząt. Wstrzykiwanie prototypowych antagonistów receptorów NMDA, takich jak fencyklidyna (PCP) i dizocylpina (MK801), może nasilać zachowania agresywne u myszy i szczurów, w zależności od stopnia

ich rozwoju osobniczego i specyficznych doświadczeń, np. to, jak długo osobnik przebywał w odosobnieniu, pozbawianie snu czy obecności bądź braku wcześniejszych epizodów agresji (3), i odwrotnie, duże dawki PCP i MK801 hamowały zachowania agresywne, ale równocześnie powodowały zaburzenie w aktywności lokomotorycznej bądź ataksję u zwierząt (20).

Zastosowanie niskich dawek memantyny, antagonisty o niskim powinowactwie do receptorów NMDA hamuje agresję u socjalnie izolowanych samców myszy. Po podaniu jej w dawkach dużych, które powodują ataksję u myszy o zwiększonym poziomie agresji wywołanej morfiną, stwierdzono, że memantyna hamowała specyficznie objawy agresji bez wykazywania jakichkolwiek działań nepożądanych (30). Z drugiej strony, memantyna i narameksan – inny z niekompetycyjnych antagonistów NMDAR – nasilały terytorialne zachowania agresywne u myszy samców po konsumpcji alkoholu (24). W celu dokładnego określenia receptorów NMDA nasilających działania agresywne niezbędne jest poznanie struktur mózgu, które są odpowiedzialne za wyzwalanie agresji.

### Budowa receptora NMDA

Receptor NMDA jest heterotetramerem zawierającym dwie podjednostki NR<sub>1</sub> i dwie podjednostki NR<sub>2</sub> (NR<sub>2A</sub>-NR<sub>2B</sub>) (19). Genetycy wyhodowali myszy z nokautem genu tych obydwu podjednostek dla badania roli NMDAR w zachowaniu. Niestety, całkowite zablokowanie aktywności obydwu podjednostek receptora powodowało zwiększoną śmiertelność w okresie prenatalnym, a zachowania dorosłych nie były badane u tych myszy (19). Wprawdzie były to myszy zmutowane z obniżoną ekspresją NMDAR, ale rozwijały się normalnie. Myszy mutanty miały obniżoną ekspresję podjednostki NR<sub>1</sub> (NR1neo<sup>-/-</sup>) o 90-95% normalnego stanu podjednostki NR<sub>1</sub> myszy niezmutowanych. Myszy rzadko wykazywały agresję, ponieważ miały silnie zredukowane zachowanie socjalne (11).

Myszy mutanty wykazywały również szereg innych zachowań nienormalnych, takich jak hiperaktywność motoryczną, braki czuciowo-ruchowego bramkowania i obniżoną motywację do znajdowania ukrytego pokarmu (11). Taki rodzaj zmian plejotropowych (polifenicycznych) przyczynić się może do obniżenia agresji u zmutowanych myszy.

Funkcja receptora NMDA w korze przedczołowej (PFC) została potwierdzona na dobrze znanym modelu nasilonej agresji powodowanej niedoborem oksydazy monoaminowej typu A (MAOA) (4). Podobnie jak u ludzi, nokaut genu MAOA u myszy genetycznie pozbawionych C3H/He lub 129S6 nasilał zachowanie agresywne, takie jak zadawanie ran skórnych u osobników razem przebywających w klatce i krótki okres latencji do ataku w relacji rezydent-intruz (25, 26). Oprócz istotnego zwiększenia stężeń 5-HT i NA, które są metabolizowane przez MAOA, w rozwijającym się mózgu myszy z nokautem MAOA stwierdzono zmienioną ekspresję podjednostek receptora NMDA w PFC; wyższą ekspresję podjednostek NR<sub>2B</sub> i NR<sub>2A</sub>, jak

również zmniejszenie stopnia glikozylacji NR<sub>1</sub> w porównaniu ze stwierdzanymi u myszy dzikich (5). Zmiany te hamowały udział receptora NMDA w zmianach amplitudy i czasie zaniku pobudzającego prądu postsynaptycznego (EPSC) w PFC. Zastosowanie średniej dawki dizocylpiny lub antagonistów dla podjednostki NR<sub>2A</sub> albo NR<sub>2B</sub> hamowało zachowanie agresywne u zwierząt pozbawionych genu MAOA bez zaburzeń w poruszaniu się (5). Tak więc zmiany w budowie receptora NMDA w PFC wydają się niezmiernie ważnym czynnikiem dla rozwoju agresji patologicznej u myszy z deficytem MAOA.

### Dodatkowe przesłanki na udział receptorów NMDA w agresji

Utrzymywanie szczurów w izolacji socjalnej przyczynia się do zwiększenia ich agresywności, szczury te wykazują zwiększenie ekspresji podjednostek NR<sub>2A</sub> i NR<sub>2B</sub> w hipokampie, ale zmniejszoną ekspresję jedynie podjednostek NR<sub>2A</sub> w PFC (35). Długotrwałe narażenie na AAS – inny sposób ułatwiający agresję – obniżało stężenie mRNA kodującego podjednostkę NR<sub>2A</sub> w hipokampie i podwzgórze, ale nie w korze przedczołowej szczurów samców (14).

### Receptory AMPA

Samce myszy C57/BL/6 dominujące, hodowane w klatkach zbiorowych, w teście behawioralnym wykazywały silniejszy – powodowany przez AMPA – prąd w neuronach piramidowych PFC niż inne samce kontrolne (33). Sztucznie wywołana infekcją wirusową nadekspresja receptorów AMPA w mPFC neuronów piramidalnych toruje miejsce w hierarchii socjalnej w klatce, podczas gdy supresja ekspresji receptorów AMPA w mPFC hamuje hierarchię socjalną w grupie (33). Tak więc receptory AMPA pośredniczące w aktywacji mPFC wydają się mieć doniosłą rolę w kształtowaniu hierarchii socjalnej i zachowaniu agresywnym.

### Budowa receptora AMPA

Receptory AMPA są heterotetramerami zbudowanymi z 4 podjednostek (GluR<sub>1</sub>-GluR<sub>4</sub>), z których zespoły GluR1/2 i GluR2/3 tworzą głównie kanały jonowe o bezpośrednich właściwościach funkcjonalnych (9). Myszy z nokautem genu GluR<sub>1</sub> (GluRA), jak również po zmutowaniu podjednostki mGluR<sub>1</sub>, które powodują redukcję czynnościową receptora AMPA były mniej agresywne od myszy z miotów dzikiego typu.

Podczas gdy samce obu grup mutantów po przedłużonej izolacji socjalnej (30 dni) okazywały mniejszą agresywność na swym terytorium i w neutralnym środowisku, samice z nokautem GluR1 nie wykazywały zmian w matczynym zachowaniu agresywnym (32).

U zwierząt kontrolnych receptory AMPAR na neuronach podwzgórza zawierających mGluR<sub>1</sub> zlokalizowane są razem z receptorami androgenowymi. U szczurów kastrowanych stwierdzono niższy poziom ekspresji białka receptorów mGluR<sub>1</sub> w podwzgórze w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi lub neutralizowanymi,

którym aplikowano zastępczo testosteron lub estrogen (10). Chomik syryjski po stosowaniu anabolicznych steroidów androgenowych (AAS) wykazywał zwiększoną liczbę neuronów o ekspresji GluR1 receptorów AMPA w brzuszno-bocznym podwzgórzu oraz jądrze podstawy blaszki końcowej (BNST) (12). Wyniki te sugerują wyraźnie, że podjednostka GluR1 zawarta w AMPAR w różnych regionach mózgowia, włączając w nie PFC, podwzgórze oraz BNST ułatwia agresję u samców gryzoni. Z drugiej strony, samce myszy C57BL/6J z nokautem podjednostki GluR3 mocniej walczą w porównaniu do samców typu dzikiego (1). Ostatecznie można stwierdzić, że receptory AMPA zawierające podjednostki GluR1 i receptory AMPA z podjednostkami GluR3 wpływają przeciwnie na modulację zachowań agresywnych.

Poza różnicami czynnościowymi wśród podtypów receptora glutaminianergicznego dla ich wpływów na agresję krytycznymi są różnice w lokalizacji receptorów. Rozróżnianie tego działania dla każdego z podtypów receptora w neuronie specyficznym opierało na myszach z nokautem genu danego receptora w specyficznym neuronie na określonym stopniu rozwoju organizmu testowanego. Na przykład nokaut podjednostki GluR2 receptora AMPA, której specyficzna ekspresja występuje specyficznie w neuronach podwzgórza zawierających GnRH określana była na mieszańcach genetycznych C57BL/6 i szczepach myszy NMR1. Tym mutantom brakuje niektórych sposobów zachowania socjalnego, np. rzadko wydają potomstwo (29). Samce myszy z nokautem GluR2 GnRH okazywały brak zainteresowania samicami, jak również brak agresji w odniesieniu do samców intruzów. Samice z tą samą mutacją traciły także zdolność opieki nad miotem oraz agresję matczyną. Techniki nokautów genów i nadekspresji mogą dostarczyć więcej drobiazgowych analiz szlaków neuralnych zaangażowanych w zachowanie agresywne.

### Receptory kainianowe i receptory delta

Receptory kainianowe będące jonotopowymi receptorami glutaminianergicznymi zbudowane są z 5 podjednostek GluR5-GluR7 oraz KA1 i KA2. W genomie człowieka określono geny kodujące receptory kainianowe GluR6 (GIRK2) jako potencjalnie uwrażliwiające organizm na rozwój dwubiegunowych chorób afektywnych (16). Usunięcie genu podjednostki GluR6 u myszy spowodowało zmiany zachowania podobne manii. Myszy pozbawione genu podjednostki GluR6 są nadaktywne, bardziej agresywne w stosunku do innych samców, ale mniej depresyjne w zachowaniu (27). Te fenotypy zachowania u myszy z nokautem były odwracane długotrwałym stosowaniem litu.

### Ostatnia rodzina jonotropowych receptorów glutaminianergicznych to receptory delta

Funkcje receptorów delta pozostają ciągle mało poznane. Ostatnie badania wskazują, że myszy z usuniętą podjednostką GluD1 u mieszańców C57BL/6J oraz 129/SvEv wykazują zwiększoną liczbę ataków oraz

skrócenie czasu latencji ataków w porównaniu z charakterystycznymi nieagresywnymi myszami dzikimi w teście rezydent intruz po 3 tygodniach izolacji (34). Te mutanty z usuniętą podjednostką GluD1 wykazują zwiększenie ekspresji podjednostek GluR1 (AMPA) i GluR6 (receptora kainianowego) w ciałach migdałowatych (*amygdala*). Jak podkreślono już wcześniej, AMPAR zawierające podjednostkę GluR1 wydają się promować zachowania agresywne. Zwiększenie ekspresji GluR1 w *amygdala* może przyczynić się do nasilenia zachowania agresywnego mutantów w porównaniu ze zwierzętami dzikimi, chociaż mutanty te wykazują zmniejszoną ekspresję GluR1 w korze przedczołowej. Jest również możliwe, że aktywacja samej podjednostki GluD1 receptora może mieć znaczenie w regulacji szlaków nerwowych w agresji. Potrzeba nowych i bardziej wybiórczych leków dla każdego z podtypów receptora, co pozwoli na określenie ich specyficznych działań modulujących agresję.

### Receptory metabotropowe glutaminianergiczne (mGluR)

Glutaminianergiczne receptory metabotropowe dzieli się na 3 gupy: grupa I (mGluR<sub>1/5</sub>), grupa II (mGluR<sub>2/3</sub>) oraz grupa III (mGluR<sub>4,6,7/8</sub>). Grupa I receptorów powiązana jest z białkiem G $\alpha$  (Gq) i pobudza szlak fosfolipaza C (PLC) – inozytolu trifosforan (IP<sub>3</sub>). I przeciwnie, grupy II i III mGluR związane są z hamującym białkiem Gi/o, które obniża aktywność cykazy adenylanowej (17). Mniejsze zainteresowanie dotyczyło opracowania roli mGluR w agresji w porównaniu z rolą receptorów iGluR w tym zachowaniu. W ostatnim okresie dopiero opublikowano kilka prac na temat wpływu substancji specyficznych dla mGluR na agresję (21).

**Grupa I (mGluR<sub>1/5</sub>).** Testy farmakologiczne wykazały promującą rolę mGluR grupy I w agresji międzyosobniczej u samców. JNJ16259685 jako wybiórczy antagonist receptoru mGluR<sub>1</sub> zniósł agresję u izolowanych samców myszy, nie wpływając równocześnie na efekty motoryczne (22). MTEP – antagonist receptoru mGluR<sub>5</sub> również hamował zachowania agresywne zarówno u izolowanych socjalnie, jak i u samców myszy hodowanych parami, proporcjonalnie do zastosowanej dawki (23). Zwierzęta otrzymujące alkohol oraz małą dawkę MTEP eskalowały zachowania agresywne (23). Podobnie jak w przypadku antagonistów receptora NMDA interakcja receptorów grupy I mGluR z etanolem w nasilaniu zachowań agresywnych pozostaje do wyjaśnienia.

**Grupa II (mGluR<sub>2/3</sub>).** W przeciwieństwie do grupy I grupa II mGluR wydaje się hamować agresję. LY379268 wybiórczy agonista mGluR<sub>2/3</sub> hamuje agresję międzyosobniczą po dawkach dużych, ale te dawki hamują równocześnie aktywność lokomotoryczną (24). Inny z agonistów mGluR<sub>2/3</sub>, jakim jest MGS0028 hamował również zachowania agresywne u myszy izolowanych socjalnie. Środek ten hamował też hiperaktywność myszy izolowanych socjalnie, przywracając im zachowanie do stanu wykazywanego przez samce pozostające w ho-

dowli grupowej, ale nie wpływał na samce hodowane w klatkach (2).

**Grupa III (mGluR<sub>4,6,7,8</sub>).** AMN082 wybiórczy agonista mGluR<sub>7</sub> ograniczał zachowania ofensywne takie jak ataki i pogróżki bez wpływu na aktywność lokomotoryczną zwierząt, chociaż (S)-3-4-DCPG jako agonista mGluR<sub>8</sub> nie powodował istotnych zmian behawioralnych u myszy samców (23). Jest możliwe, że III grupa mGluR ma podobnie hamujący wpływ na agresję do grupy II mGluR, ponieważ obie grupy mGluR wiążą się z hamującym białkiem klasy Gi/o. Różna jest jakość ich działania w zależności od odmiennej lokalizacji tych receptorów (26).

Z przedstawionych aktualnych danych w zakresie roli glutaminianu w organizmie należy podkreślić, że ten główny aminokwas pobudzający – nie tylko u ssaków – obok swoich funkcji fizjologicznych realizowanych *via* specyficzne receptory jonotropowe i metabotropowe pełni bardzo ważną rolę w agresji zwierząt i ludzi. Zwłaszcza nailenie jego funkcji w przednio-bocznym podwzgórzu, hipokampie i korze przedczołowej mózgu może zaburzać równowagę z hamującym transmittersem, jakim jest GABA i promować zachowania agresywne. Otrzymano już wiele substancji o wybiórczym wpływie hamującym na podtypy receptorów uczestniczących w zjawisku agresji, ale nie do uzyskania wybiórczego specyfiku.

## Piśmiennictwo

- Adamczyk A., Mejias R., Takamiya K., Yocum J., Krasnova I. N., Calderon J., Cadet J. L., Huganir R. L., Pletnikov M. V., Wang T.: GluA3-deficiency in mice is associated with increased social and aggressive behavior and elevated dopamine in striatum. *Behav. Brain Res.* 2012, 229, 265-272.
- Ago Y., Araki R., Yano K., Kawasaki T., Chaki S., Nakazato A., Onoe H., Hashimoto H., Baba A., Takuma K., Matsuda T.: The selective metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist MGS0028 reverses isolation rearing-induced abnormal behaviors in mice. *J. Pharmacol. Sci.* 2012, 118, 295-298.
- Audet M. C., Goulet S., Doré F. Y.: Impaired social motivation and increased aggression in rats subchronically exposed to phencyclidine. *Physiol. Behav.* 2009, 96, 394-398.
- Bedrosjan T. A., Nelson R. J.: Nitric oxide and serotonin interaction in aggression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2014, 17, 131-142.
- Bortolato M., Godar S. C., Melis M., Soggiu A., Roncada P., Casu A., Flore G., Chen K., Frau R., Urbani A., Castelli M. P., Devoto P., Shih J. C.: NMDARs mediate the role of monoamine oxidase-A in pathological aggression. *J. Neurosci.* 2012, 32, 8574-8582.
- Brody J. F., DeFeudis P. A., DeFeudis F. V.: Effects of micro-injections of L-glutamate into the hypothalamus on attack and fight behaviour in cats. *Nature* 1969, 224, 1330.
- Carrillo M., Ricci L. A., Melloni R. H.: Adolescent anabolic androgenic steroids reorganize the glutamatergic neural circuitry in the hypothalamus. *Brain Res.* 2009, 1249, 119-127.
- Carrillo A., Ricci L. A., Melloni R. H.: Glutamate and the aggression neural circuit in adolescent anabolic steroid-treated Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Behav. Neurosci.* 2011, 125, 753-763.
- Derkach V. A., Oh M. C., Guire E. S., Soderling T. R.: Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, 8, 101-113.
- Diano S., Naftolin F., Horvath T. L.: Gonadal steroids target AMPA glutamate receptor-containing neurons in the rat hypothalamus, septum and amygdala: a morphological and biochemical study. *Endocrinology* 1997, 138, 778-789.
- Duncan G. E., Moy S. S., Perez A., Eddy D. M., Zinzow W. M., Lieberman J. A., Snouwaert J. N., Koller B. H.: Deficit in sensorimotor gating and tests of social behavior in a genetic model of reduced NMDA receptor function. *Behav. Brain Res.* 2004, 153, 507-519.
- Fischer S. G., Ricci L. A., Melloni R. H.: Repeated anabolic/androgenic steroid exposure during adolescence alter phosphate-activated glutaminase and glutamate receptor 1 (GluR1) subunit immunoreactivity in hamster brain: correlation with offensive aggression. *Behav. Brain Res.* 2007, 180, 77-85.
- Garcia-Garcia A. L., Elizalde N., Matrov D., Harro J., Wojcik S. M., Venzala E., Ramirez M. J., Del Rio J., Tordera R. M.: Increased vulnerability to depressive-like behavior of mice with decreased expression of VGLUT1. *Biol. Psychiat.* 2009, 66, 275-282.
- Greves P. le, Huang W., Johansson P., Thörnwall M., Zhou Q., Nyberg F.: Effect of an anabolic-androgenic steroid on the regulation of the NMDA receptor NR1, NR2A and NR2B subunit mRNAs in brain regions of the male rats. *Neurosci. Lett.* 1997, 226, 61-64.
- Haller J., Abraham I., Zelena D., Juhász G., Makara G. B., Kruk M. R.: Aggressive experience affects the sensitivity of neurons towards pharmacological treatment in the hypothalamic attack area. *Behav. Pharmacol.* 1998, 9, 469-475.
- Hamshe M. L., Green E. K., Jones I. R., Jones L., Moskvina V., Kirov G., Grozeva D., Nikolov I., Vukcevic D., Caesar S., Gordon-Smith K., Fraser C., Russel E., Breen G., St Clair D., Collier D. A., Young A. H., Ferrier I. N., Farmer A., McGuffin P., Holmans P. A., Owen M. J., O'Donovan M. C., Craddock N.: Wellcome trust case control consortium. Genetic utility of broadly defined bipolar schizoaffective disorder as a diagnostic concepts. *Brit. J. Psychiat.* 2009, 195, 23-29.
- Kew J. N., Kemp J. A.: Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology* 2005, 179, 4-29.
- Kruk M. R., Van der Poel A. M., Meelis W., Hermans J., Mostert P. G., Mos J., Lohman A. H.: Discriminant analysis of the localization of aggression-inducing electrode placements in the hypothalamus of male rats. *Brain Res.* 1983, 260, 61-79.
- Kutsuwada T., Kashiwabuchi N., Mori H., Sakimura K., Kushiya E., Araki K., Meguro H., Masaki H., Kumanishi T., Arakawa M.: Molecular diversity of the NMDA receptor channel. *Nature* 1992, 358, 36-41.
- Lang A., Harro J., Soosaar A., Köks S., Volke V., Orelan L., Bourin M., Vasar E., Bradwein J., Männistö P. T.: Role of N-methyl-D-aspartic acid and cholecystokinine receptors in apomorphine-induced aggressive behaviour in rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 1995, 351, 363-370.
- Miczek K. A., de Boer S. F., Haller J.: Excessive aggression as model of violence: a critical evaluation of current preclinical methods. *Psychopharmacology* 2013, 226, 445-458.
- Navarro J. F., Castro V., de Martin-López M.: INJ16259685, a selective mGluR1 antagonists, suppresses isolation-induced aggression in male mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, 586, 217-220.
- Navarro J. F., Castro V., de Martin-López M.: Behavioural profile of selective ligands for mGluR7 and mGluR8 glutamate receptors in agonistic encounters between mice. *Psicothermia.* 2009, 21, 475-479.
- Newman E. L., Chu A., Bahamón B., Takahashi A., DeBold J. F., Miczek K. A.: NMDA receptor antagonism: escalation of aggressive behavior in alcohol-drinking mice. *Psychopharmacology* 2012, 224, 167-177.
- Newman E. L., Smith K. S., Takahashi A., Chu A., Hwa L. S., Chen Y., de Bold J. F., Rudolph U., Miczek K. A.:  $\alpha_2$ -containing GABAA receptors: a requirement for imidazolam-escalated aggression in social approach in mice. *Psychopharmacology (Berlin)* 2015, 232, 4359-4369.
- Scott A. L., Bortolato M., Chen K., Shih J. C.: Novel monoamine oxidase A knock out mice with human-like spontaneous mutation. *Neuroreport* 2008, 19, 739-743.
- Shaltiel G., Maeng S., Malkesman O., Pearson B., Schloesser R. J., Tragon T., Rogowski M., Gasiór M., Luckenbaugh D., Cen G., Manji H. K.: Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GIRK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania. *Mol. Psychiatry* 2008, 1, 858-872.3
- Shigemoto R., Kinoshita A., Wada E., Nomura S., Ohishi H., Takada M., Flor P. J., Neki A., Abe T., Nakanishi S., Mizuno D.: Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *J. Neurosci.* 1997, 17, 7503-7522.
- Shimshek D. R., Bus T., Grinevich V., Single F. M., Mack V., Sprengel R., Spergel D. J., Seeburg P. H.: Impaired reproductive behavior by lack of GluR-B containing AMPA receptors but not of NMDA receptors in hypothalamic and septal neurons. *Mol. Endocrinol.* 2006, 20, 219-231.
- Sukhotina I. A., Bespalov A. Y.: Effects of NMDA receptor channel blockers mepantime and MRZ 2/579 on morphine withdrawal-facilitated aggression in mice. *Psychopharmacology* 2000, 149, 345-350.
- Takahashi A., Miczek K. A.: Neurogenetics of aggressive behavior: studies in rodents. *Curr. Topics Behav. Neurosci.* 2014, 17, 3-44.
- Vekovischeva O. Y., Aitta-Aho T., Echenko O., Kankaanpää A., Seppälä T., Honkanen A., Sprengel R., Korpi E. R.: Reduced aggression in AMPA-type glutamate receptor GluR-A subunit-deficient mice. *Genes Brain Behav.* 2004, 3, 253-265.
- Wang F., Zhu J., Zhang Q., Lin Z., Hu H.: Bidirectional control of social hierarchy by synaptic efficacy in medial prefrontal cortex. *Science* 2011, 334, 693-697.
- Yadav R., Gupta S. C., Hillman B. G., Bhatt J. M., Stairs D. J., Dravid S. M.: Deletion of glutamate delta-1 receptor in mouse leads to aberrant emotional and social behaviors. *PLoS One* 2012, 7, e32969.
- Zhao X., Sun I., Jia H., Meng Q., Wu S., Li N., He S.: Isolation rearing induces social and emotional function abnormalities and alters glutamate and neurodevelopment-related gene expression in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009, 33, 1173-1177.

Adres autora: prof. dr hab. Bogdan F. Kania, ul. Nowoursynowska 133C, 02-797 Warszawa; e-mail: bkania@ur.krakow.pl