

Efecto de la alteración glutamatérgica por activación del receptor de kainato sobre la respuesta de ansiedad en ratones juveniles

Javier Iván Hernández-Monzón^{1,2}, Lendy Yustin García-Miranda¹, Brandon Miguel Silva-Campos^{1,2}, Esther Juárez-Cortes^{1,3} y José Vicente Negrete Díaz^{1,2,3}

¹Laboratorio de Plasticidad Cerebral y Neurociencia Integrativa, Campus Celaya-Salvatierra, Universidad de Guanajuato, México.

²Programa de Licenciatura en Psicología Clínica, Departamento de Enfermería Clínica, División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Campus Celaya-Salvatierra, Universidad de Guanajuato, México.

³Programa de Licenciatura en Fisioterapia, Departamento de Enfermería Clínica, División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Campus Celaya-Salvatierra, Universidad de Guanajuato, México.

jv.negrete@ugto.mx

esther.juarez@ugto.mx

Resumen

Actualmente, debido al confinamiento y aislamiento social por la pandemia COVID-19, los individuos podrían responder de múltiples maneras al estrés en función de su experiencia, desde resilientes hasta presentar alteraciones del comportamiento y trastornos mentales; sin embargo, no es claro a qué se debe tal resiliencia o vulnerabilidad al estrés, que puede detonar diversas patologías. Nuestro grupo está interesado en conocer como alteraciones en la neurotransmisión a diferentes etapas del desarrollo influyen en la manera en que se responde al estrés psicológico. En el presente proyecto investigamos en el ratón a edad juvenil, la modulación de la neurotransmisión glutamatérgica por activación de receptores de glutamato de tipo kainato, lo cual podría conferir vulnerabilidad a presentar alteraciones comportamentales, en concreto un cambio en la respuesta de ansiedad. Se administró el agonista kainato a edad juvenil PD50-PD52, vía intraperitoneal, a una dosis (5 mg/kg) que no induce alteraciones semejantes a crisis epilépticas, y se evaluó la conducta asociada a ansiedad empleando las pruebas de campo abierto y laberinto en cruz de brazos elevados. Los resultados sugieren que una modificación de la neurotransmisión en el sistema glutamatérgico, a edad joven previo a la madurez, podría estar participando en una alteración del procesamiento de la respuesta de ansiedad.

Palabras clave: ansiedad, neurodesarrollo, glutamato, receptor de kainato

Antecedentes

Receptores de glutamato y enfermedad

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central de los mamíferos, participa en la transmisión sináptica normal y en procesos neuropatológicos; tiene un papel en la madurez neuronal y la sinaptogénesis. Las alteraciones en el sistema glutamatérgico pueden contribuir a la etiología de numerosas neuropatologías, incluyendo la isquemia cerebral (Nesin et al., 2019), la enfermedad de Alzheimer (Charkhar et al., 2015; Flores et al., 2011; Hollmann, 1994), de Parkinson (Flores et al., 2011; Hollmann, 1994; Willard & Koochekpour, 2013), en la corea de Huntington (Carvalho et al., 2019; Flores et al., 2011; Hollmann, 1994), en la esclerosis amiotrófica lateral (Bursch et al., 2019; Lau & Tymianski, 2010; Planas-Fontáñez et al., 2020), la esquizofrenia (Beneyto et al., 2007; Jones et al., 2011; Lee & Zhou, 2019; J. Negrete-Díaz et al., 2010), el autismo (J. H. Kim et al., 2020; Rogers et al., 2019), el retardo mental (Poot et al., 2010; Turovskaya et al., 2017), en desórdenes del estado de ánimo (Beneyto et al., 2007; Park et al., 2015) y en la epilepsia (Albrecht & Zielińska, 2017; Clarkson et al., 2020; Yu et al., 2019).

El glutamato ejerce sus efectos a través de sus receptores, y para ello se requiere de una adecuada liberación para conservar la transmisión sináptica normal; la alteración de este equilibrio puede llevar a una disfunción del receptor, generando susceptibilidad a desarrollar enfermedad (Hollmann, 1994; Lau & Tymianski, 2010; O'Rourke & Boeckx, 2020; Ozawa et al., 1998; Traynelis et al., 2010; Twomey & Sobolevsky, 2018). Los receptores de glutamato están organizados en dos grandes familias, ionotrópicos y metabotrópicos, que se muestran en la figura 1, (Hollmann, 1994; Lau & Tymianski, 2010; Mayer & Armstrong, 2004; Ozawa et al., 1998; Traynelis et al., 2010).

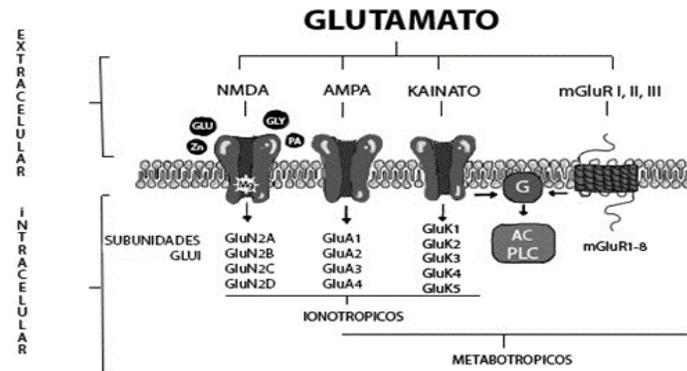


Figura 1. Receptores ionotrópicos y metabotrópicos de glutamato. NMDA, N-metil-D-aspartato; AMPA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropiónico; mGluR I, II y III, receptores I, II y III metabotrópicos a glutamato; AC, Adenilato Ciclasa; PLC, fosfolipasa C.

El receptor de kainato

Los receptores de kainato (KARs) son un subtipo de receptores ionotrópicos de glutamato, participan en la neurotransmisión en muchas regiones del sistema nervioso central donde fueron originalmente descritos en la presinapsis, y que se encuentran en las células piramidales e interneuronas del hipocampo, la amígdala lateral, el ganglio de la raíz dorsal, en las células bipolares de la retina, en la corteza cerebral, el globo pálido y en cerebelo (Huettner, 2003a), y participan en la transmisión sináptica, en algunas formas de plasticidad, y también su función alterada puede subyacer a estados neuropatológicos varias enfermedades neurodegenerativas y desórdenes del estado de ánimo (Andrade-Talavera et al., 2012; Bliss et al., 2016; Falcón-Moya et al., 2018; Huettner, 2003a; Lerma & Marques, 2013a; José Vicente Negrete-Díaz et al., 2012). Además, los KARs también se encuentran en la presinapsis, donde modulan la liberación del neurotransmisor (Huettner, 2003b; Lerma, 2003; José V. Negrete-Díaz et al., 2006).

En relación a desórdenes del estado de ánimo, en particular la vulnerabilidad al estrés, que genera desde ansiedad hasta el desorden de estrés postraumático (DSPT), y que tiene un considerable impacto sobre la función cognitiva, como la atención, el aprendizaje y la memoria, así como en los fenómenos de plasticidad sináptica, bien caracterizados (Gould et al., 1998; J J Kim et al., 1996; McGaugh et al., 1996; Watanabe et al., 1992) y en continuo estudio (E. Dong & Pandey, 2021; Gould et al., 1998; Murphy-Royal et al., 2020; Pedrazzoli et al., 2019; Z. Z. Zhang et al., 2020), el receptor de kainato tiene una participación relevante, dada su capacidad para modular la intensidad de la neurotransmisión, cuyo equilibrio se altera en respuesta a experiencias emocionales intensas, tal como se ha visto en el incremento de la frecuencia de crisis (Arida et al., 2009; Haut et al., 2003); debe considerarse importante que el estrés tiene efectos a lo largo del tiempo, son específicos de la región, en particular de estructuras límbicas (García, 2002; Jeansok J. Kim et al., 2006).

Los trastornos mentales son un problema que afecta seriamente a la población mexicana, de modo que es importante explicar los factores celulares que intervienen en la generación de dichos trastornos. Al ser el sistema glutamatérgico una pieza clave en la neurotransmisión, resulta de importancia investigar el papel de los receptores de kainato en la modulación de la liberación de glutamato en etapas juveniles del desarrollo, que podría asociarse a la alteración de la respuesta de ansiedad.

Material y Métodos

Se emplearon ratones de la cepa C57 Blc/6, se mantuvieron en condiciones estándar en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 (8:00 a.m.- 8:00 p.m) con libre acceso a agua y alimento, temperatura 18-23°C y humedad 50-60%, en el Bioterio del Campus Celaya-Salvatierra de la Universidad de Guanajuato. Se dividieron en 2 grupos de manera aleatoria, con cinco ratones por grupo, se administró intraperitonealmente

ya sea solución salina (grupo Salina, 0.9%), o bien 5 mg/kg de ácido kainico (grupo kainato, KA, obtenido de Sigma-Aldrich), en un protocolo de administración repetida, durante tres días consecutivos.

Prueba de campo abierto. Se evaluó la actividad locomotora en un cuarto sonoamortiguado, con luz controlada a 100 Lx, la arena fue una caja de forma cúbica de 60 x 60 x 60 cm, de acrílico y de color blanco (Fig. 2). La zona de interés se configura en esta ocasión en el software con una cuadrícula denominada centro vs. borde. Se coloca el animal en una de las esquinas orientado hacia la pared, se deja explorar libremente por espacio de 10 minutos y se videografa desde la parte superior, transcurrido el tiempo se retira y se limpia la arena con alcohol al 70%. El video posteriormente se analiza con el programa Ethovisión XT v16 para obtener principalmente la distancia total y por periodos de 2 minutos, además del tiempo y frecuencia de entradas en cada una de las zonas (centro vs. bordes), así como la trayectoria recorrida y preferencia de lugar mediante un mapa de calor generado por el programa. Dado que la n es baja, por ahora sólo se realizó estadística descriptiva.



Figura 2. Arena para la prueba de campo abierto en ratón, al interior del cuarto de conducta.

Prueba del laberinto en cruz de brazos elevados. Para valorar la ansiedad se empleó la prueba de laberinto en cruz, consiste en cuatro brazos en forma de cruz, de 10 x 50 cm, dos de ellos son opuestos y poseen paredes de 40 cm de altura (brazos cerrados), los otros dos no tienen paredes (brazos abiertos), (Fig. 3), colocado dentro de un cuarto sonoamortiguado, con luz controlada a 100 Lx. Se coloca al animal en el centro de la arena, de 10x10 cm, orientado hacia uno de los brazos abiertos, por espacio de 10 minutos y se videografa, luego de este tiempo se retira el animal y la arena se limpia con alcohol al 70%. Empleando Ethovision XT v16 se midió el número de entradas (frecuencia, preferencia de lugar) a cada par de brazos abiertos o cerrados, así como el tiempo total que permanecen en ellos, principalmente, así como la distancia recorrida. Los brazos abiertos representan un estímulo estresante por lo que el animal tiende a entrar en ellos con menor frecuencia y tiempo, por lo que suele ser mayor la frecuencia de entradas y el tiempo invertido en los brazos cerrados. Dado que la n es baja, por ahora sólo se realizó estadística descriptiva.



Figura 3. Arena para la prueba del laberinto en cruz de brazos elevados, al interior del cuarto de conducta.

Análisis estadístico. Los datos fueron analizados y graficados usando el programa GraphPad Prism 5.0. Considerando el número de animales por grupo sólo se realizó estadística descriptiva, los datos están expresados en medias \pm EEM.

Consideraciones éticas. El estudio se realizó conforme a procedimientos descritos en el proyecto aprobado CIBIUG-P05-2018.

Resultados

La administración de KA modifica la actividad locomotora basal

Los resultados de la evaluación de la actividad locomotora en la prueba de campo abierto no son concluyentes, considerando que el número de animales es bajo; sin embargo, se pudo observar una tendencia a una disminución en la distancia recorrida por los animales que recibieron el tratamiento con kainato (KA), (salina: 66.43 ± 3.41 m vs. KA: 57.52 ± 6.99 m, Fig. A). Además, la trayectoria del recorrido fue conforme a lo esperado y descrito en la literatura, de tal modo que los animales prefirieron desplazarse a través de los laterales y las esquinas, evitando el centro; sin embargo, el recorrido de los animales con KA refleja que evitaron en mayor medida el centro (Fig. A2). Por otra parte, el perfil temporal (Fig. 5 A) muestra que existe un incremento en la actividad al inicio de la prueba, en particular en el primer periodo de 2 minutos, siendo éste claramente menor en los animales administrados con KA (20.64 cm vs. 16.89 cm).

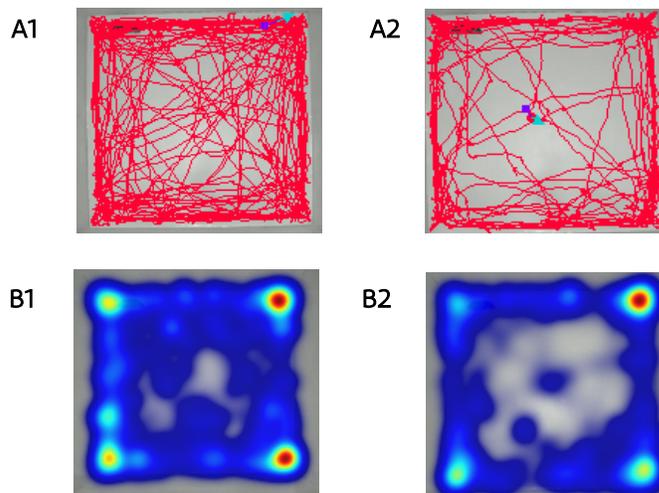


Fig. 4. Trayectoria del recorrido y mapas del calor en la prueba de campo abierto. En A1, se muestra la navegación del grupo salina y en A2 la del grupo con KA; puede apreciarse una disminución de la actividad locomotora de KA. En B2, el mapa de calor del grupo KA refleja claramente la evitación del centro, indicativo de un mayor nivel de ansiedad, e igualmente menor movimiento.

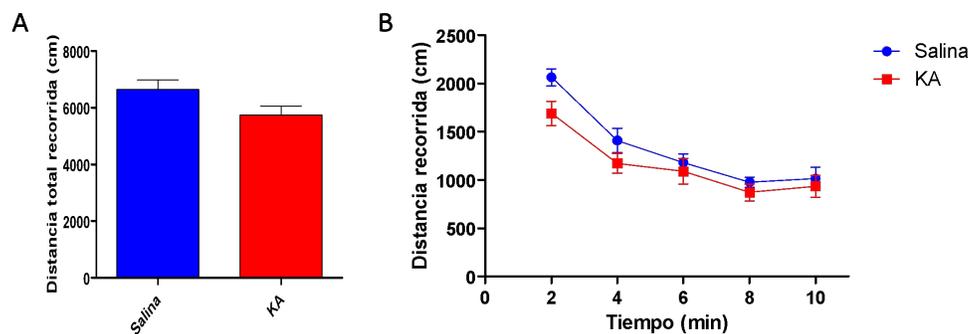


Fig. 5. Cuantificación del efecto de la administración de kainato sobre la actividad locomotora. En A, se muestra la distancia total recorrida por cada grupo; en B, se presenta el perfil temporal de la actividad locomotora en periodos de dos minutos, mostrando un pico de actividad durante los dos primeros minutos. En azul se representa el grupo salina y en rojo el grupo kainato. Los datos se expresan como la media +/- error estándar.

La administración de KA altera la respuesta de ansiedad

La prueba del laberinto en brazos elevados mostró que el nivel de ansiedad en todos los animales antes del tratamiento fueron muy similares, evidenciado por un tiempo de permanencia (206.8 ± 30.36 vs. 200.3 ± 23.35 seg) y un número de visitas (25.4 ± 1.5 vs. 26.4 ± 2.54 visitas) similares en los brazos abiertos (Fig. 6, A1 y B1, Fig. 7A); sin embargo, luego del tratamiento dicha respuesta se incrementó, en ambos grupos, reflejada por una disminución en el tiempo de permanencia en los brazos abiertos (Fig. 6 A2 y B2, 7A). Resulta interesante que a consecuencia de la administración de KA, este grupo parece mostrar una tendencia a reducir su nivel de ansiedad, evidenciada por un incremento en los parámetros señalados, esto es, en el tiempo (76.84 ± 16.89 vs. 107.8 ± 22.2 seg) y número de visitas (14.6 ± 2.6 vs. 21.6 ± 5.6 visitas) en los brazos abiertos (Fig. 7 A y B).

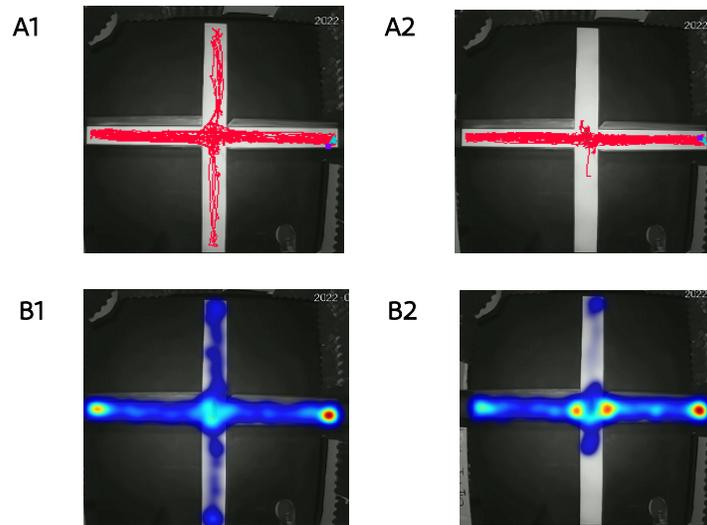


Fig.6. Trayectoria del recorrido y mapas del calor en la prueba del laberinto de brazos elevados, antes (A1 y B1) y después (A2 y B2) del tratamiento, en ambos grupos.

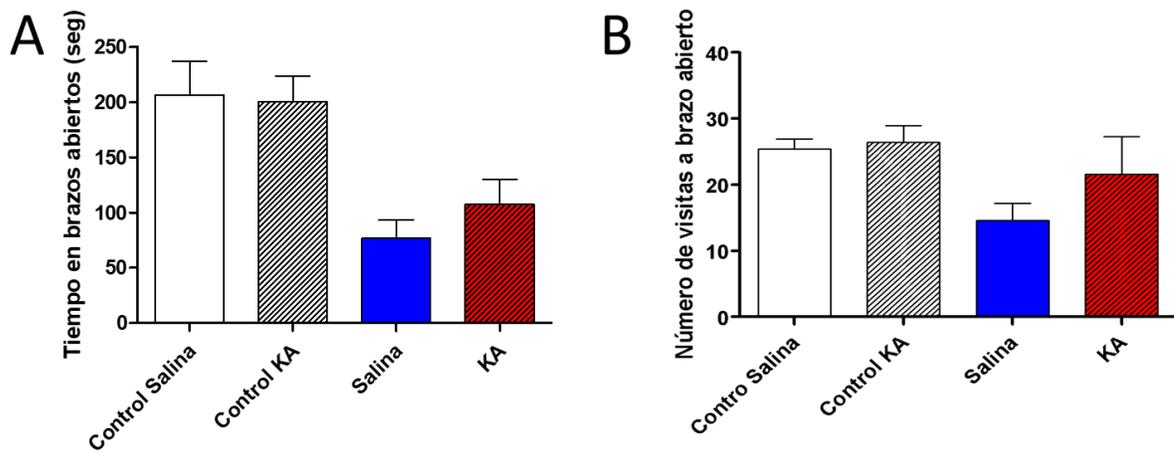


Fig. 7. Cuantificación del tiempo y número de visitas en los brazos abiertos antes (columnas sin color) y después (columnas con color) del tratamiento. Los valores se expresan como la media +/- error estándar.

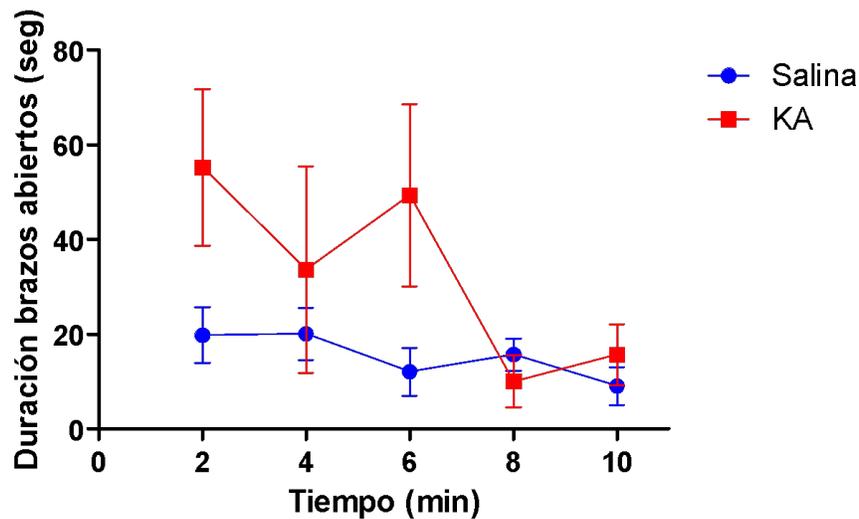


Fig. 8. Perfil temporal del tiempo de permanencia en brazos abiertos en intervalos de dos minutos.

Discusión

El estudio del movimiento en los organismos es una ventana al funcionamiento del cerebro, en particular sus procesos emocionales y motivacionales, de modo que su evaluación nos permite tener una estimación del estado mental en condiciones normales y neuropatológicas. En este trabajo se moduló la actividad del sistema glutamatérgico mediante la activación del receptor de kainato, un receptor típicamente considerado con una función ionotrópica, ahora sabemos que también tiene un rol a través de vías metabotrópicas. Si bien el ácido kaínico tradicionalmente se ha empleado para inducir crisis o para lesionar, la dosis empleada aquí fue considerablemente menor a las usadas en esos protocolos, sin cambio perceptible en la conducta del roedor, por lo cual la activación fue mínima, y la consideramos apenas una modulación, que se repitió por tres días consecutivos a fin de inducir un cambio leve pero apreciable. Dicha modulación se realizó en la última semana previa a la adultez en el ratón, una etapa considerada menos vulnerable a las más tempranas en el desarrollo; sin embargo, en el adulto las conexiones sinápticas no terminan sino hasta después de los 20 años, cuando se reduce la poda sináptica, por lo que el periodo en el que se administró KA aún podría generar un cambio duradero en la transmisión excitatoria (e inhibitoria, que no se trata aquí), aunque en esta ocasión la evaluación postratamiento inició al día siguiente de la última aplicación de KA, por lo que el efecto observado fue a corto plazo.

Los resultados, aunque preliminares, muestran que una modificación en la neurotransmisión glutamatérgica puede impactar respuestas que involucran a otros sistemas como el dopaminérgico. Conviene tener presente el papel del glutamato en la formación de memorias, incluyendo las de miedo, que incluso llegan a convertirse en fobias, incluyendo un número considerable de estructuras límbicas que utilizan a este neurotransmisor, tales como la amígdala, el hipocampo ventral y la corteza media prefrontal, todas ellas con conexiones bidireccionales y que expresan al receptor de kainato, mismo que se ha reportado involucrado en otros trastornos como el desorden bipolar, el autismo y la esquizofrenia, donde la respuesta de ansiedad se puede encontrar alterada.

Aquí se mostró como la activación por kainato puede alterar la actividad locomotora asociada a ansiedad, evaluada en campo abierto, donde se observó un decremento de dicha actividad, así como una evitación de espacios naturalmente ansiogénicos para el roedor; resulta interesante que, en la prueba del laberinto en cruz de brazos elevados, esta respuesta no mostró una diferencia entre los animales control y los tratados con KA, aunque se ve una disminución de la conducta asociada a ansiedad en los primeros minutos de la prueba, estos datos se revisarán al completarse la *n* de ambos grupos y se definirá la tendencia. También debe considerarse que la duración del estudio fue corta, y las manipulaciones frecuentes a los organismos

podieron modificar la respuesta, a saber, además de las pruebas descritas aquí, se realizaron unas reportadas en otro documento, lo cual podría haber inducido un nivel de estrés que explicara el por qué los animales iniciaron con un nivel de ansiedad similar, y al final ambos grupos tuvieron un incremento en la respuesta de ansiedad, lo cual pudo afectar el efecto del tratamiento con KA; por ello, en estudios posteriores conviene realizar las pruebas con mayor espaciamento, en este caso, las pruebas se realizaron en el mismo día, y finalmente, incrementar el número de organismos por grupo, a fin de tener resultados más claros.

Conclusión

La neurotransmisión glutamatérgica normal es importante para una adecuada expresión de la respuesta de ansiedad ante estímulos estresantes, y aunque pueda ser más sensible en etapas tempranas del desarrollo, en edades próximas a la edad adulta también una alteración en este sistema neurotransmisor puede llevar a alteración de los circuitos que lo utilizan, involucrando a aquellos responsables de las respuestas emocionales; así, una alteración del sistema glutamatérgico por activación de receptores de tipo kainato, modifica la respuesta de ansiedad ante estímulos moderadamente estresantes.

Agradecimientos

1. Beca de Verano de la Ciencia 2022 otorgada al alumno J.I.H-M.
2. Proyecto 014/2022, Convocatoria CIIC 2022, UGto. otorgado a J.V.N.D.
3. Programas de Licenciatura en Psicología y Licenciatura en Fisioterapia, Campus Celaya-Salvatierra, Universidad de Guanajuato.
4. Apoyos a Cuerpos Académicos 2021 y 2022, Departamento de Enfermería, División de Ciencias de la Salud en Ingenierías, Campus Celaya-Salvatierra Universidad de Guanajuato.
5. Rectoría de Campus Celaya-Salvatierra por las facilidades para la extensión del área de trabajo del laboratorio de Plasticidad Cerebral y Neurociencia Integrativa.

Referencias

- Albrecht, J., & Zielińska, M. (2017). Mechanisms of Excessive Extracellular Glutamate Accumulation in Temporal Lobe Epilepsy. *Neurochemical Research*, 42(6), 1724–1734. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2105-8>
- Andrade-Talavera, Y., Duque-Feria, P., Negrete-Díaz, J. V., Sihra, T. S., Flores, G., & Rodríguez-Moreno, A. (2012). Presynaptic kainate receptor-mediated facilitation of glutamate release involves Ca²⁺-calmodulin at mossy fiber-CA3 synapses. *Journal of Neurochemistry*, 122(5). <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07844.x>
- Arida, R. M., Scorza, F. A., Terra, V. C., Scorza, C. A., de Almeida, A.-C., & Cavalheiro, E. A. (2009). Physical exercise in epilepsy: what kind of stressor is it? *Epilepsy & Behavior: E&B*, 16(3), 381–387. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.08.023>
- Beneyto, M., Kristiansen, L. V., Oni-Orisan, A., McCullumsmith, R. E., & Meador-Woodruff, J. H. (2007). Abnormal Glutamate Receptor Expression in the Medial Temporal Lobe in Schizophrenia and Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1888–1902. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301312>
- Bliss, T. V. P., Collingridge, G. L., Kaang, B.-K., & Zhuo, M. (2016). Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(8), 485–496. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.68>
- Bursch, F., Kalmbach, N., Naujock, M., Staeger, S., Eggenschwiler, R., Abo-Rady, M., Japtok, J., Guo, W., Hensel, N., Reinhardt, P., Boeckers, T. M., Cantz, T., Sternecker, J., Van Den Bosch, L., Hermann, A., Petri, S., & Wegner, F. (2019). Altered calcium dynamics and glutamate receptor properties in iPSC derived motor neurons from ALS patients with C9orf72, FUS, SOD1 or TDP43 mutations. *Human Molecular Genetics*. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz107>
- Carvalho, T. G., Alves-Silva, J., de Souza, J. M., Real, A. L. C. V., Doria, J. G., Vieira, E. L. M., Gomes, G. F., de Oliveira, A. C., Miranda, A. S., & Ribeiro, F. M. (2019). Metabotropic glutamate receptor 5 ablation accelerates age-related neurodegeneration and neuroinflammation. *Neurochemistry International*, 126, 218–228. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.03.020>
- Charkhkar, H., Meyyappan, S., Matveeva, E., Moll, J. R., McHail, D. G., Peixoto, N., Cliff, R. O., & Pancrazio, J. J. (2015). Amyloid beta modulation of neuronal network activity in vitro. *Brain Research*, 1629, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.09.036>
- Clarkson, C., Smeal, R. M., Hasenoehrl, M. G., White, J. A., Rubio, M. E., & Wilcox, K. S. (2020). Ultrastructural and functional changes at the tripartite synapse during epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *Experimental Neurology*, 326. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113196>
- Dong, E., & Pandey, S. C. (2021). Prenatal stress induced chromatin remodeling and risk of psychopathology in adulthood. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 156, pp. 185–215). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.08.004>

- Falcón-Moya, R., Losada-Ruiz, P., Sihra, T. S., & Rodríguez-Moreno, A. (2018). Cerebellar Kainate Receptor-Mediated Facilitation of Glutamate Release Requires Ca²⁺-Calmodulin and PKA. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 195. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00195>
- Flores, G., Negrete-Díaz, J. V., Carrión, M., Andrade-Talavera, Y., Bello, S. A., Sihra, T. S., & Rodríguez-Moreno, A. (2011). Excitatory amino acids in neurological and neurodegenerative disorders. In *Amino Acids in Human Nutrition and Health*.
- García, R. (2002). Stress, Metaplasticity, and Antidepressants. *Current Molecular Medicine*, 2(7), 629–638. <https://doi.org/10.2174/1566524023362023>
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flügge, G., & Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(6), 3168–3171. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.3168>
- Haut, S. R., Vouyouklis, M., & Shinnar, S. (2003). Stress and epilepsy: a patient perception survey. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 4(5), 511–514. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14527493>
- Hollmann, M. (1994). Cloned Glutamate Receptors. *Annual Review of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.17.1.31>
- Huettnner, J. E. (2003a). Kainate receptors and synaptic transmission. *Progress in Neurobiology*, 70(5), 387–407. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511698>
- Huettnner, J. E. (2003b). Kainate receptors and synaptic transmission. *Progress in Neurobiology*, 70(5), 387–407. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511698>
- Jones, C., Watson, D., & Fone, K. (2011). Animal models of schizophrenia. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 164, Issue 4). <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01386.x>
20. Kim, J. J., Foy, M. R., & Thompson, R. F. (1996). Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(10), 4750–4753. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.10.4750>
- Kim, J. H., Marton, J., Ametamey, S. M., & Cumming, P. (2020). A review of molecular imaging of glutamate receptors. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 20). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25204749>
- Kim, Jeansok J., Song, E. Y., Kim, J. J., Song, E. Y., & Kosten, T. A. (2006). Stress effects in the hippocampus: Synaptic plasticity and memory. *Stress*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/10253890600678004>
- Lau, A., & Tymianski, M. (2010). Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. In *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0809-1>
- Lee, G., & Zhou, Y. (2019). NMDAR Hypofunction Animal Models of Schizophrenia. In *Frontiers in Molecular Neuroscience* (Vol. 12). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00185>
- Lerma, J. (2003). Roles and rules of kainate receptors in synaptic transmission. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(6), 481–495. <https://doi.org/10.1038/nrn1118>
- Lerma, J., & Marques, J. M. (2013a). Kainate Receptors in Health and Disease. *Neuron*, 80(2), 292–311. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.045>
- Mayer, M. L., & Armstrong, N. (2004). Structure and Function of Glutamate Receptor Ion Channels. *Annual Review of Physiology*. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.050802.084104>
- McGaugh, J. L., Cahill, L., & Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13508–13514. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13508>
- Murphy-Royal, C., Johnston, A. D., Boyce, A. K. J., Diaz-Castro, B., Institoris, A., Peringod, G., Zhang, O., Stout, R. F., Spray, D. C., Thompson, R. J., Khakh, B. S., Bains, J. S., & Gordon, G. R. (2020). Stress gates an astrocytic energy reservoir to impair synaptic plasticity. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15778-9>
- Negrete-Díaz, J., Baltazar-Gaytán, E., Bringas, M., Vazquez-Roque, R., Newton, S., Aguilar-alonso, P., León-Chávez, B., & Flores, G. (2010). Neonatal ventral hippocampus lesion induces increase in α -synuclein levels which is attenuated by subchronic haloperidol treatment. *Synapse*, 64(12). <https://doi.org/10.1002/syn.20835>
- Negrete-Díaz, José V., Sihra, T. S., Delgado-García, J. M., & Rodríguez-Moreno, A. (2006). Kainate Receptor-Mediated Inhibition of Glutamate Release Involves Protein Kinase A in the Mouse Hippocampus. *Journal of Neurophysiology*, 96(4), 1829–1837. <https://doi.org/10.1152/jn.00280.2006>
- Negrete-Díaz, José Vicente, Duque-Feria, P., Andrade-Talavera, Y., Carrión, M., Flores, G., & Rodríguez-Moreno, A. (2012). Kainate receptor-mediated depression of glutamatergic transmission involving protein kinase A in the lateral amygdala. *Journal of Neurochemistry*, 121(1), 36–43. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07665.x>
- Nesin, S. M., Sabitha, K. R., Gupta, A., & Laxmi, T. R. (2019). Constraint Induced Movement Therapy as a Rehabilitative Strategy for Ischemic Stroke—Linking Neural Plasticity with Restoration of Skilled Movements. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(6). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.028>
- O'Rourke, T., & Boeckx, C. (2020). Glutamate receptors in domestication and modern human evolution. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 108, pp. 341–357). Elsevier Ltd.
- Ozawa, S., Kamiya, H., & Tsuzuki, K. (1998). Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in Neurobiology*. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(97\)00085-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(97)00085-3)
- Park, M., Nicu, M. J., & Zarate, C. A. (2015). Novel Glutamatergic Treatments for Severe Mood Disorders. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 2(4), 198–208. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0050-5>
- Pedrazzoli, M., Losurdo, M., Paolone, G., Medelin, M., Jaupaj, L., Cisterna, B., Slanzi, A., Malatesta, M., Coco, S., & Buffelli, M. (2019). Glucocorticoid receptors modulate dendritic spine plasticity and microglia activity in an animal model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104568>

- Planas-Fontánez, T. M., Dreyfus, C. F., & Saitta, K. S. (2020). Reactive Astrocytes as Therapeutic Targets for Brain Degenerative Diseases: Roles Played by Metabotropic Glutamate Receptors. *Neurochemical Research*, 45(3), 541–550. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-02968-6>
- Poot, M., Eleveld, M. J., van 't Slot, R., Ploos van Amstel, H. K., & Hochstenbach, R. (2010). Recurrent copy number changes in mentally retarded children harbour genes involved in cellular localization and the glutamate receptor complex. *European Journal of Human Genetics*, 18(1), 39–46. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.120>
- Rogers, E. J., Jada, R., Schragenheim-Rozales, K., Sah, M., Cortes, M., Florence, M., Levy, N. S., Moss, R., Walikonis, R. S., Palty, R., Shalgi, R., Lichtman, D., Kavushansky, A., Gerges, N. Z., Kahn, I., Umanah, G. K. E., & Levy, A. P. (2019). An IQSEC2 Mutation Associated With Intellectual Disability and Autism Results in Decreased Surface AMPA Receptors. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 43. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00043>
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J., & Dingledine, R. (2010). Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacological Reviews*. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>
- Turovskaya, M. V., Babaev, A. A., Zinchenko, V. P., Epifanova, E. A., Borisova, E. V., Tarabykin, V. S., & Turovsky, E. A. (2017). Sip-1 mutations cause disturbances in the activity of NMDA- and AMPA-, but not kainate receptors of neurons in the cerebral cortex. *Neuroscience Letters*, 650, 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.048>
- Twomey, E. C., & Sobolevsky, A. I. (2018). Structural Mechanisms of Gating in Ionotropic Glutamate Receptors. In *Biochemistry* (Vol. 57, Issue 3). <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00891>
- Watanabe, Y., Gould, E., & McEwen, B. S. (1992). Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Research*, 588(2), 341–345. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91597-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91597-8)
- Willard, S. S., & Koochekpour, S. (2013). Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways. In *International Journal of Biological Sciences*. <https://doi.org/10.7150/ijbs.6426>
- Yu, Y., Nguyen, D. T., & Jiang, J. (2019). G protein-coupled receptors in acquired epilepsy: Druggability and translatability. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 183). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101682>
- Zhang, Z. Z., Zhuang, Z. Q., Sun, S. Y., Ge, H. H., Wu, Y. F., Cao, L., Xia, L., Yang, Q. G., Wang, F., & Chen, G. H. (2020). Effects of Prenatal Exposure to Inflammation Coupled With Stress Exposure During Adolescence on Cognition and Synaptic Protein Levels in Aged CD-1 Mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00157>