

УДК 612.82: 615.537
DOI: 10.26435/UC.V012(35).497

Д.В. Евдокимов, Ю.В. Кузнецов, Ю.В. Сидорова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ДВОЙСТВЕННЫЕ ТРАНСДУКЦИОННЫЕ ФУНКЦИИ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТА И ИХ РОЛЬ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Глутамат – основной возбуждающий медиатор в ЦНС. Так, в коре больших полушарий 80-90% нейронов в аксонных терминалях высвобождают медиатор глутамат, остальные 10-20% нейронов являются тормозными ГАМКергическими интернейронами. Выделившийся из аксонных окончаний глутамат активирует в постсинаптических мембранах обладающие сродством к медиатору гликопротеины, называемые глутаматными рецепторами. По способу функционирования глутаматные рецепторы делят на 2 типа – ионотропные и метаботропные рецепторы. Первый тип рецепторов обычно образован четырьмя субъединицами, которые формируют трансмембранный катионный канал, переходящий в проводящее состояние после связывания 2 молекул глутамата. Возникающий при этом трансмембранный ток вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны – возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) [1]. Образованные одним индивидуальным белком метаботропные глутаматные рецепторы через посредство ГТФ-зависимого гетеротримерного G белка активируют мембранные ферменты и способствуют образованию вторичных посредников, которые при участии протеинкиназ изменяют обменные процессы в нейроне [2].

Ионотропные глутаматные рецепторы подразделяются на три подтипа в зависимости от того, каким агонистом они активируются помимо глутамата. Первый тип рецепторов активируется α -амино-3-гирокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислотой – AMPA-рецепторы; второй – N-метил-D-аспарагиновой кислотой – NMDA-рецепторы; третий – каиновой кислотой – KA-рецепторы [3]. Генерация ВПСП выделяющимся из пресинаптических окончаний глутаматом обусловлена активацией постсинаптических AMPA и NMDA глутаматных рецепторов. Время активации AMPA-рецепторов – 0,2-0,4 мс, а время деактивации – 12 мс, для NMDA-рецепторов эти величины составляют 10-50 и

150-500 мс соответственно. Поэтому в процессе синаптической передачи AMPA глутаматные рецепторы обеспечивают быструю деполяризацию, а NMDA глутаматные рецепторы определяют длительность синаптических потенциалов. Основные типы NMDA глутаматных рецепторов являются гетеродимерами, состоящими из двух NR1 и двух NR2 субъединиц, причем последние состоят из 4 индивидуальных субъединиц – NR2A, NR2B, NR2D и NR2C. Наиболее часто встречаются NMDA-рецепторы следующей субъединичной композиции: NR1/NR2A, NR1/NR2B и NR1/NR2A/NR2B. Для активации NMDA глутаматных рецепторов необходимо, помимо взаимодействия 2 молекул глутамата с NR2 субъединицами, связывание с NR1 субъединицами физиологических ко-агонистов – глицина или D-серина. AMPA глутаматные рецепторы обладают низким сродством к глутамату EC50 – порядка 500 мкМ; NMDA глутаматные рецепторы высокоаффины в отношении глутамата – EC50 порядка 1 мкМ. Тем не менее NMDA глутаматные рецепторы в пирамидных нейронах коры не насыщаются медиатором во время синаптической передачи [4].

Катионные каналы NMDA глутаматных рецепторов имеют высокую проводимость – порядка 30-50 пС по сравнению с каналами AMPA глутаматных рецепторов – 4-15 пС, и среднее время открытого состояния катионного канала колеблется от 1 до 8 мс. В отличие от других типов ионотропных глутаматных рецепторов катионные каналы NMDA глутаматных рецепторов обладают высокой проницаемостью для Ca^{2+} . Поступление Ca^{2+} в цитоплазму постсинаптического нейрона обеспечивает сопряжение электрической синаптической активности с биохимическими сигнальными путями вследствие активации Ca^{2+} -зависимых ферментов. Важным

свойством катионных каналов НМДА глутаматных рецепторов является то, что они блокируются Mg^{2+} потенциалозависимым способом. При мембранном потенциале покоя каналы блокированы Mg^{2+} , но после связывания глутамата с рецептором при деполяризации постсинаптической мембраны происходит удаление этих ионов из канала и канал переходит в проводящее состояние [3,5].

Несмотря на магниевую блокаду катионных каналов, НМДА-рецепторы вносят существенный вклад в амплитуду унитарных ВПСР, облегчают временную суммацию и уменьшают дендритную фильтрацию синаптических входов. Кроме того, активация множества синапсов может вызывать зависимые от НМДА-рецепторов дендритные спайки благодаря значительной деполяризации и устранению магниевой блокады. В свою очередь дендритные спайки вызывают нелинейную синаптическую интеграцию, которая позволяет нейронам детектировать синхронность активации входов [6].

Сложилась четкая представления о том, что глутаматные НМДА-рецепторы функционируют на постсинаптическом уровне как детекторы совпадения пресинаптического высвобождения глутамата и постсинаптической деполяризации, необходимого для индукции синаптической пластичности в виде длительной потенциации (ДП) или длительной депрессии (ДД) синаптической передачи, опосредуемой АМРА глутаматными рецепторами [7]. Опосредуемая активацией АМРА глутаматных рецепторов двунаправленная синаптическая пластичность является клеточной основой формирования и воспроизведения следов долгосрочной памяти, обучения, накопления жизненного опыта.

В зависимости от уровня повышения цитоплазматической концентрации Ca^{2+} , которое зависит от параметров пресинаптической стимуляции, происходит либо повышение (ДП), либо снижение плотности АМРА глутаматных рецепторов (ДД) в постсинаптических мембранах и, соответственно, усиление или ослабление синаптической передачи. При высокочастотной (100 Гц, 0,2-2 с) или в тета-ритме (пачка из 4-5 импульсов частотой 100 Гц, 5-10 повторов с частотой 5 Гц) пресинаптической стимуляции происходит интенсивное, но кратковременное повышение $[Ca^{2+}]_i$, приводящее к развитию ДП синаптической передачи. При низкочастотной (1 Гц, 5-15 мин.) пресинаптической стимуляции $[Ca^{2+}]_i$ повышается в меньшей степени, но на длительное время, и это приводит к развитию ДД синаптической передачи [8, 9]. В реальных условиях *in vivo* в различных структурах мозга развитие синаптической пластично-

сти порождается совпадением активации пре- и постсинаптических структур, проявляющейся в виде спайков. Соотношение времени появления пре- и постсинаптических спайков определяет направление этой зависимой от временного промежутка между спайками формы синаптической пластичности. Так, если пресинаптический потенциал действия повторно предшествует генерации постсинаптического спайка менее чем на 50 мс, в синапсе развивается ДП, но если постсинаптический спайк повторно возникает за 50 и менее мс перед пресинаптическим спайком, в синапсе возникает ДД синаптической передачи [10].

Сопутствующее взаимодействию глутамата с НМДА-рецепторами повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} активирует либо протеинкиназы – Ca/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II, протеинкиназы А и С, тирозинкиназу Src, а также протеинфосфатазы PP1 и PP2A [11,12]. В многочисленных исследованиях установлено, что конкурентные и неконкурентные блокаторы НМДА глутаматных рецепторов препятствуют развитию ДП и ДД синаптической передачи. Точно так же внутриклеточное введение хелаторов Ca^{2+} оказывает подобное действие. В то же время, описаны формы синаптической пластичности, при которых повышение $[Ca^{2+}]_i$ происходит без активации НМДА глутаматных рецепторов, т. е. существуют НМДА-независимые формы синаптической пластичности [13].

В процессе развития опосредуемой АМРА глутаматными рецепторами различных форм НМДА-зависимой синаптической пластичности сами НМДА глутаматные рецепторы могут подвергаться модификациям. Действительно, развитие ДП синаптической передачи в неокортексе и гиппокампе сопровождалось усилением синаптических ответов, вызываемых активацией НМДА глутаматных рецепторов [14,15]. В ряде синапсов наблюдали параллельное развитие ДД синаптической передачи, опосредуемой как АМРА, так и НМДА глутаматными рецепторами; в других синапсах НМДА пластичность формируется независимо от АМРА синаптической пластичности. Индукция и экспрессия пластичности НМДА-рецепторов в разных синапсах имеет ряд общих черт. Так, индукция обычно требует совместной активации НМДА-рецепторов и метаболитных мГлуR1/5 глутаматных рецепторов, причем активация мГлуR5 рецепторов необходима для развития ДП, а активация мГлуR1 – для развития ДД НМДА синаптической пластичности [16]. Активация не только мГлуR1 глутаматных рецепторов, но и других метаболитных, в частности М-холинорецепторов и

орексиновых-2 рецепторов, вызывает развитие опосредуемой НМДА-рецепторами ДД [17]. Для индукции НМДА синаптической пластичности требуется опосредуемое активацией постсинаптических НМДА глутаматных рецепторов и отчасти высвобождением из внутриклеточных хранилищ повышение $[Ca^{2+}]_i$. При этом сенсорами Ca^{2+} при индукции ДД являются протеинкиназы А, С и Src, а при индукции ДД, опосредуемой НМДА-рецепторами синаптической передачи, – протеинфосфатазы 1 и 2A, либо белок гипокальцин [18].

Функциональное значение пластичности постсинаптических НМДА-рецепторов определяется несколькими моментами. Во-первых, это регуляция пластичности AMPA-рецепторов, называемая метапластичностью. Данная форма регуляции определяет существенное повышение порогов индукции ДД в уже потенцированных синапсах, но снижение порогов индукции ДД синаптической передачи. Наоборот, в синапсах со сформировавшейся ДД облегчается развитие ДД, но повышены пороги индукции ДД синаптической передачи [19]. Во-вторых, пластичность НМДА глутаматных рецепторов может изменять интегративные свойства нейронов. Так в синапсах, образованных мшистыми волокнами и дендритами пирамидных нейронов области СА3 гиппокампа, ДД НМДА-рецепторов может развиваться без ДД AMPA-рецепторов, но без первой не развивается вторая форма синаптической пластичности, и обе эти формы пластичности вовлечены в кодирование и воспроизведение следов памяти в нервной сети СА3 – зубчатая извилина [20]. В-третьих, НМДА глутаматные рецепторы вовлечены в реализацию гомеостатической синаптической пластичности. Действительно, в культивируемых нейронах гиппокампа длительное угнетение пресинаптического высвобождения глутамата вызывает повышение плотности постсинаптических AMPA-рецепторов, и этот эффект предотвращается блокаторами НМДА глутаматных рецепторов [21].

В неокортексе, гиппокампе и спинном мозге выявлены имеющие пресинаптическую локализацию НМДА глутаматные рецепторы. Эти рецепторы модулируют спонтанное и вызванное высвобождение медиаторов на протяжении короткого и длительного промежутков времени [22]. Катионные каналы пресинаптических НМДА-рецепторов при потенциале покоя блокированы Mg^{2+} и переходят в проводящее состояние при сочетании деполяризации и воздействия глутамата, однако в этих условиях не всегда развивается пластичность [23]. Активация пресинаптических НМДА ауторецепторов

и устранение магниевой блокады их катионных каналов требует высокой частоты пресинаптической стимуляции, поскольку время активации НМДА-рецепторов больше, нежели продолжительность пресинаптического спайка, и только последующие потенциалы действия обеспечивают необходимый уровень деполяризации. Но пресинаптические НМДА-рецепторы регулируют и спонтанное высвобождение медиаторов, которое осуществляется с низкой частотой. Разрешить это противоречие позволяют данные, согласно которым в структуре пресинаптических НМДА глутаматных рецепторов имеется GluN3A субъединица, формирующая катионный канал, нечувствительный к Mg^{2+} [24]. То, что вызванное и спонтанное высвобождение медиаторов регулируется пресинаптическими НМДА-рецепторами с помощью разных механизмов, продемонстрировано на пирамидных нейронах 5 слоя зрительной коры. Регуляция вызванного высвобождения глутамата пресинаптическими НМДА-рецепторами требует высоких частот стимуляции и чувствительна к Mg^{2+} , а регуляция спонтанного высвобождения глутамата – магний-независима [25]. Можно думать, что при высоких частотах пресинаптической стимуляции происходит повышение скорости заполнения высвобождаемого пула везикул и увеличение количества готовых к высвобождению везикул, в то время как при спонтанном высвобождении увеличивается вероятность высвобождения каждой отдельной везикулы.

Как отмечалось ранее, разнонаправленные формы синаптической пластичности AMPA-рецепторов ингибируются блокаторами НМДА глутаматных рецепторов или внутринейрональной инъекцией хелаторов Ca^{2+} . Во второй декаде 2000-х из лаборатории R. Malinow в Сан-Диего появилось интересное сообщение. В срезах гиппокампа крыс воспроизводили вызываемую низкочастотной стимуляцией синаптических входов ДД AMPA синаптической передачи. Эта форма синаптической пластичности блокировалась взаимодействующим с GluN2 субъединицами конкурентным блокатором НМДА-рецепторов D-APV. Канальный блокатор НМДА-рецепторов МК-801, блокатор глицинсвязывающего сайта на GluN1 субъединице 7-хлоркинуреновая кислота и блокатор метаботропных мГлуР1 глутаматных рецепторов не препятствовали развитию ДД синаптической передачи. Инъекции в пирамидные нейроны хелатора Ca^{2+} ВАРТА также не влияли на развитие этой формы синаптической пластичности. В более ранних исследованиях в этой же лаборатории было установлено, что для развития этой формы синаптической пластичности необходи-

мо фосфорилирование и повышение активности митоген-активируемой протеинкиназы р38. В культуре нейронов гиппокампа установлено, что при воздействии НМДА повышается активность р38, и этот эффект устраняется конкурентным, но не канальными блокаторами НМДА глутаматных рецепторов [26].

Результаты этих исследований показывают, что НМДА глутаматные рецепторы могут функционировать независимо от трансмембранного тока катионов. В нейронах гиппокампа фосфорилирование GluN2 субъединиц может регулировать перемещение рецепторов в постсинаптической мембране независимо от их ионотропной функции. Установлено также, что манипуляции с С-терминальными доменами субъединиц НМДА-рецепторов могут изменять синаптическую пластичность без изменений синаптической передачи. Так, в синапсах, образованных коллатеральными Шаффера и дендритами пирамидных нейронов гиппокампа, укорочение С-терминального домена GluN2 субъединиц практически не влияет на поступление Ca^{2+} в цитоплазму [27]. Далее, у генетически модифицированных животных взаимно меняли С-терминальные домены у GluN2A и GluN2B субъединиц. Это не изменяло синаптическую передачу, оцениваемую по отношению амплитуд АМРА и НМДА ВПСП, величинам парного отношения и кинетике миниатюрных ВПСП, опосредуемых НМДА-рецепторами. Однако это генетическое преобразование вызывало существенные нарушения обучения и эмоционального поведения животных [28]. Следовательно, эти данные указывают на то, что синаптическая и поведенческая пластичность может реализовываться через посредство метаботропного сигнального пути, индуцируемого конформационными изменениями С-терминального домена GluN2 субъединиц. В специальной серии исследований в культивируемые нейроны гиппокампа трансфectedировали GluN1 субъединицы НМДА глутаматных рецепторов с прикрепленными к С-терминальным доменам флуоресцентными метками – белками GFP и mCherry – и GluN2 субъединицы. Эта процедура позволяла получить «меченые» НМДА-рецепторы. Воздействие на эти нейроны НМДА при выключении катионных каналов НМДА и АМРА-рецепторов вызывало усиление флуоресцентного сигнала, которое обусловлено расхождением С-терминальных доменов GluN1 субъединиц ~ на 1 нм, вследствие связывания 2 молекул НМДА с GluN2 субъединицами [29]. Эти конформационные изменения молекул НМДА глутаматных рецепторов могут изменять активность протеинкиназы р38 и, вне зависимости от ионотропной функции,

реализовать метаботропные влияния глутаматных НМДА-рецепторов. Вызываемое активацией пресинаптических НМДА-рецепторов усиление спонтанного высвобождения медиатора не изменяется канальными блокаторами, но угнетается блокатором с-Jun-N-терминальной киназы 2 (JNK2), т. е. в данном случае метаботропный сигнал пресинаптических НМДА глутаматных рецепторов передается на протеинкиназу JNK2 [30].

Накапливаются данные, согласно которым метаботропный сигнал НМДА глутаматных рецепторов может контролировать структуру формирующих синаптические контакты дендритных шипиков. Установлено, что синаптические функции и размеры дендритных шипиков тесно сопряжены, в частности показано, что при развитии ДД синаптической передачи происходит уменьшение размеров шипиков. Так, при воздействии высвобождаемого с низкой частотой глутамата на нейроны гиппокампа в присутствии блокатора глицин-связывающего сайта НМДА-рецепторов 7-хлоркинуреновой кислоты наблюдали уменьшение объемов отдельных дендритных шипиков [26], что указывает на неионотропный механизм этих морфологических изменений. Высокочастотная (100 Гц) стимуляция синаптических входов пирамидных нейронов гиппокампа вызывает ДП синаптической передачи и увеличение размеров дендритных шипиков; однако эта же процедура в присутствии канального блокатора МК-801 и 7-хлоркинурената вызывала ДД синаптической передачи и уменьшение размера дендритных шипиков, которые не зависели от активности метаботропных мГлуP1 рецепторов. Протеинкиназа р38 вовлечена в развитие НМДА- и мГлуP1-зависимой формы ДД синаптической передачи, поскольку вызывает реорганизацию актинового цитоскелета нейронов и удаление АМРА-рецепторов из постсинаптической мембраны. Угнетение активности протеинкиназы р38 предотвращает «сморщивание» и удаление дендритных шипиков при ДД синаптической передачи [31]. Следовательно, эти результаты свидетельствуют о том, что неионотропная функция НМДА глутаматных рецепторов обеспечивает структурную и синаптическую пластичность.

Таким образом, играющие ключевую роль в высшей нервной деятельности НМДА глутаматные рецепторы обладают уникальной способностью запускать два трансдукционных сигнальных пути при их активации глутаматом и агонистами. Схематически это представлено на рисунке. При включении ионотропного сигнального пути через катионные каналы рецепторов в цитоплазму поступают Ca^{2+} , которые активи-

руют Ca-зависимые протеинкиназы и протеинфосфатазы. Последние, в свою очередь, изменяют плотность постсинаптических AMPA и NMDA глутаматных рецепторов или пресинаптическое высвобождение медиатора, т. е. синаптическую пластичность, лежащую в основе памяти и обучения. При конформационных изменениях структуры NMDA-рецепторов, вызываемых агонистами, C-терминальные домены субъединиц вступают во взаимодействие и меняют активность киназ p38 и JNK2, т. е. реализуется метаботропный сигнал NMDA глутаматных рецепторов (см. рис.).

Нарушения ионотропной активности NMDA глутаматных рецепторов играют существенную роль в патогенезе шизофрении. Давно установлено, что системное введение блокаторов NMDA-рецепторов здоровым добровольцам и экспериментальным животным вызывает когнитивные и поведенческие нарушения, такие же, как и при шизофрении. Действительно, введение крысам субанестетической дозы кетамина вызывало повышение двигательной активности, стереотипии, атаксию и устраняло латентное торможение в парадигме реакции условного страха; это сопровождалось возбуждением кортико-аккумбентных путей и повышением внеклеточного уровня глутамата в прилежащем ядре [32]. У мышей с генной мутацией се-

рина в 897-й позиции в структуре NR1 субъединицы NMDA-рецепторов (участок фосфорилирования протеинкиназой A) наблюдали уменьшение плотности NMDA-рецепторов и NMDA-индуцируемых синаптических токов, нарушения NMDA-зависимых форм синаптической пластичности, угнетение латентного торможения и социального взаимодействия [33]. С нарушением функциональной активности нейрональных NMDA-рецепторов связывают дезинтеграцию внутрисклеточных связей в коре и связей коры с подкорковыми образованиями, которая приводит к нарушению активности модулирующих моноаминергических систем головного мозга [34]. Действительно, у мышей с генным нокаутом NR2A субъединицы NMDA-рецепторов выявлено усиление вызванного высвобождения дофамина и серотонина в префронтальной коре [35]. Кроме того, у больных шизофренией выявлено накопление 18F-ДОФА в мозге, усиление вызванного амфетамином высвобождения дофамина, повышение оккупации D2 дофаминовых рецепторов в стриатуме. Все эти проявления гипердофаминергического состояния связывают с продуктивными симптомами шизофрении.

В свою очередь, в условиях гипердофаминергического состояния развивается угнетение функциональной активности нейрональ-

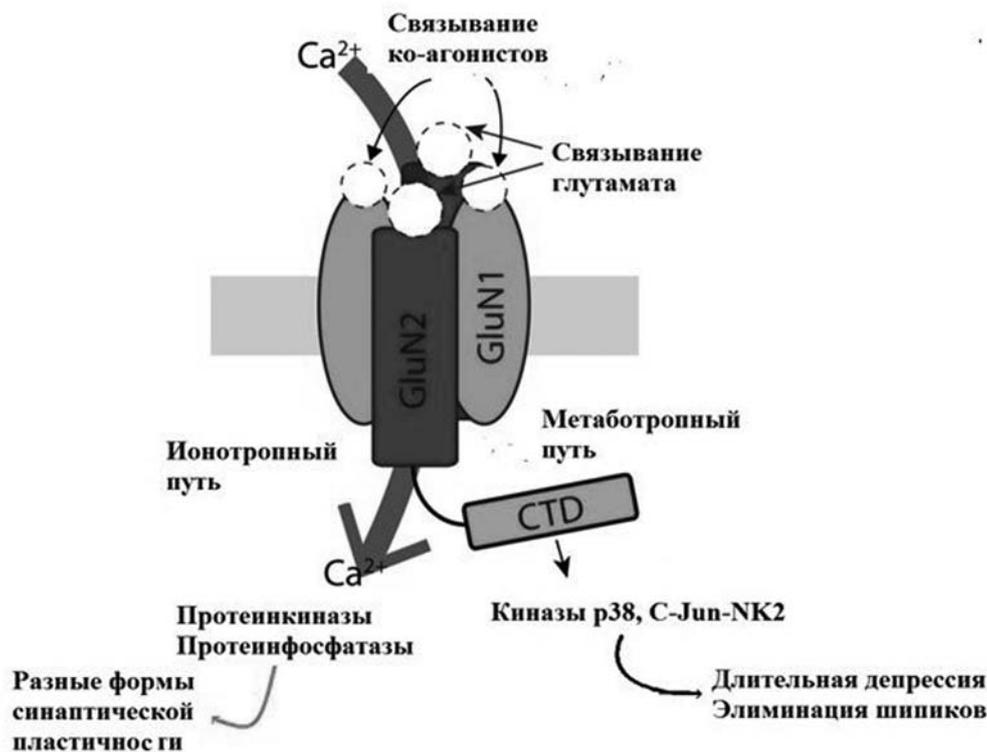


Рис. Два трандукционных сигнальных пути, запускаемые активацией NMDA глутаматных рецепторов. GluN1, GluN2 – субъединицы NMDA-рецептора; CTD – внутриклеточный C-терминальный домен субъединицы.

ных НМДА-рецепторов. Действительно, в исследованиях на изолированных и культивируемых пирамидных нейронах V слоя префронтальной коры установлено, что аппликация к нейронам селективного агониста D4 дофаминовых рецепторов PD 168077 вызывает уменьшение амплитуды вызываемых НМДА трансмембранных токов и этот эффект блокируется селективными блокаторами D4 дофаминовых рецепторов. Кроме того, PD 168077 угнетает амплитуду опосредуемых активацией НМДА-рецепторов ВПСР без изменения величин парного облегчения в срезах коры. Данные эффекты PD 168077 обусловлены снижением активности протеинкиназы А, дезингибцией протеинфосфатазы 1 и угнетением активности Са/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (СаМКII), что сопровождается ослаблением экзоцитоза и усилением интернализации НМДА-рецепторов в дендритных шипиках пирамидных нейронов V слоя коры [36]. Помимо этого, установлено, что избыток дофамина в префронтальной коре через посредство D2 дофаминовых рецепторов повышает активность киназы-3 бета гликогенсинтетазы и угнетает транскрипцию и биосинтез NR2В субъединицы НМДА-рецепторов [23]. Следовательно, в префронтальной коре гипердофаминергия и ослабление активности НМДА-рецепторов – состояния, которые усиливают друг друга. В свою очередь, угнетение ионотропной активности НМДА глутаматных рецепторов вызывает ослабление синаптической передачи и пластичности в коре и подкорковых структурах, и это приводит к развитию симптомов шизофрении – бреда, галлюцинаций и иллюзий, эмоциональной тупости, нарушению социальных взаимодействий и др. [37]. В психиатрической практике ослабление функционального дефицита НМДА глутаматных рецепторов осуществляется с помощью антипсихотиков, которые ослабляют гипердофаминергический статус и косвенно усиливают активность НМДА-рецепторов.

Нарушения ионотропной функции НМДА глутаматных рецепторов в мембранах нейронов лимбической системы определяют развитие другого тяжелого психического заболевания – большого депрессивного расстройства (депрессии). В прижизненных исследованиях мозга больных депрессией выявлено возбуждение субгенуального отдела передней поясной коры (ППК) и уменьшение объема данной структуры [38]. При моделировании поведенческой депрессии у мышей, вызванной процедурой форсированного плавания в течение 5 дней, наблюдали деполяризационное смещение мембранного потенциала и увеличение количества спайков на фоне непродолжительного деполяриза-

онного толчка в пирамидных нейронах 2/3 слоев ППК, что связывают с ап-регуляцией НМДА-рецепторов [39]. В других моделях поведенческой депрессии у крыс, вызванной хроническим воспалением и дефицитом моноаминов в мозге после введения резерпина, в пирамидных нейронах 2/3 слоев ППК выявлено возрастание амплитуды пВПСР их НМДА-компонентов и увеличение отношения амплитуд НМДА- и АМРА-компонентов пВПСР, т. е., как и в предыдущем случае, наблюдали усиление ионотропной активности НМДА-рецепторов. Однако в тех же экспериментальных условиях наблюдали угнетение активности нейронов 5 слоя вентрального отдела ПФК – прелимбической коры [40,41]. Активация НМДА-рецепторов в нейронах коры вызывает усиление деполяризационных осцилляций мембранного потенциала и облегчает генерацию спайков [42]. Эти изменения связывают с ростом активности Са²⁺-активируемых К⁺ каналов большой проводимости (ВК), которые переходят в проводящее состояние при повышении внутринейрональной концентрации Са²⁺, вызываемой активацией НМДА-рецепторов.

Почему повышается ионотропная активность НМДА глутаматных рецепторов в ассоциативных пирамидных нейронах 2/3 слоев ППК – структуре, которая определяет осознание авersive негативных событий жизни, окончательно не выяснено. Одна из причин этого – повышение концентрации глутамата в синапсах и особенно во внесинаптических пространствах из-за усиления пресинаптического высвобождения медиатора и нарушения его клиренса вследствие повреждения клеток нейроглии и глиальных транспортеров глутамата [43,44]. Вторая причина гиперглутаминергического статуса ППК связана с изменением модулирующего влияния серотонина (С) и норадренергических (НА) нейронов. Проекционные нейроны ППК иннервируют серотонинергические нейроны ядер шва и норадренергические нейроны голубого пятна, а также внутриядерные ГАМКергические интернейроны. Возбуждающее влияние ППК на дистальные дендриты моноаминергических нейронов нивелируется тормозными ГАМКергическими влияниями и особенно аутоингибцией при активации моноаминами сомато-дендритных С1А и α2-адренорецепторов, которые становятся доминирующими при повышении активности ППК. Это приводит к ослаблению модулирующих влияний нейронов, продуцирующих С и НА, на кортикальные нейроны. В условиях ослабления влияний моноаминергических нейронов на ПФК при депрессивном синдроме происходит повышение активности пирамидных нейронов ПФК вследствие уменьшения активации

негативно связанных с аденилатциклазой постсинаптических $S1A$ и $\alpha 2$ -НА рецепторов, которые вызывают даун-регуляцию НМДА глутаматных рецепторов и снижение возбудимости пирамидных нейронов [36]. Используемые в клинических условиях антидепрессанты повышают уровни С и НА в лимбических структурах мозга за счет ослабления процессов инактивации моноаминов, и это создает предпосылки для нормализации функции НМДА глутаматных рецепторов. Для этой же цели используют блокаторы НМДА глутаматных рецепторов, например кетамин.

Повышение ионотропной функции НМДА глутаматных рецепторов, особенно имеющих внесинаптическую локализацию, играет существенную роль в ишемических повреждениях мозга. Действительно, гипоксия вызывает глубокую деполяризацию мембран нейронов и устранение магниевых блока катионных каналов НМДА-рецепторов. С другой стороны, происходит массивное высвобождение глутамата и существенное ослабление механизмов его инактивации. При этом в нейроны поступает избыточное количество Ca^{2+} , которые активируют протеолитические ферменты кальпаины, вызывающие разрушение и некроз нейронов [45]. Однако, поскольку опосредуемая НМДА-рецепторами глутаматная эксайтотоксичность является лишь одним из компонентов вызываемых аноксией некроза и апоптоза нейронов, применение блокаторов НМДА глутаматных рецепторов для лечения ишемических повреждений мозга не нашло широкого применения.

Накапливаются данные, свидетельствующие о вовлечении НМДА глутаматных рецепторов в патогенез классического нейродегенеративного заболевания – болезни Альцгеймера (БА). При данном заболевании в мозге накапливаются пучки гидрофобных бета-амилоидного белка (Аб) и фосфорилированного тау-белка. Аб оказывает неблагоприятное воздействие на синаптическом уровне, которое приводит к потере памяти и когнитивным нарушениям. При моделировании на животных БА наряду с когнитивными нарушениями наблюдали угнетение развития ДП синаптической передачи в гиппокампе [46]. Кроме того, Аб вызывал разви-

тие НМДА-зависимой формы ДД синаптической передачи, которая препятствовала экспрессии тетанус-индуцируемой ДД. Вызываемая Аб синаптическая депрессия устранялась неизбирательными конкурентными блокаторами НМДА глутаматных рецепторов D-APV и R-CPG. Дальнейшие исследования показали, что эта форма патологической синаптической пластичности опосредована воздействием Аб на содержащие GluN2B субъединицу НМДА-рецепторы, поскольку селективные в отношении этого подтипа НМДА-рецепторов блокаторы Ro 25-6981 и ифенпродил ослабляли вызываемый Аб синаптический дефицит [47]. Блокада GluN1 субъединицы 7-хлоркинуренатом не препятствует развитию вызываемой Аб ДД синаптической передачи. Создается впечатление, что Аб способствует замене содержащих GluN2A субъединицу на НМДА-рецепторы с GluN2B субъединицей в зрелом мозге благодаря взаимодействию с каким-то из постсинаптических белков – нейрональной NOS, Homer, бета-катенином или CRMP2 [48]. Так же, как и тетанус-индуцируемая, вызываемая Аб ДД синаптической передачи нуждается в активации метаболитных мГлуР1 глутаматных рецепторов и не изменяется канальными блокаторами НМДА глутаматных рецепторов кетамин и МК-801, т. е. обусловлена активацией метаболитного сигнального пути содержащих NR2B субъединицу НМДА глутаматных рецепторов [47]. Наконец, Аб при воздействии на нейроны вызывает «сморщивание» и элиминацию дендритных шипиков, и данный эффект предотвращается при угнетении протеинкиназы p38, которая активируется метаболитным сигналом НМДА глутаматных рецепторов [49].

Таким образом, НМДА глутаматные рецепторы обеспечивают нормальное функционирование мозга, а именно его постнатальное развитие, формирование и воспроизведение следов практически всех видов долгосрочной памяти, способность к обучению, накопление и практическое использование жизненного опыта. Нарушения же ионотропных и метаболитных функций НМДА глутаматных рецепторов приводят к развитию тяжелых психических и нейродегенеративных заболеваний.

Д.В. Евдокимов, Ю.В. Кузнецов, Ю.В. Сидорова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

ДВОЙСТВЕННЫЕ ТРАНСДУКЦИОННЫЕ ФУНКЦИИ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТА И ИХ РОЛЬ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В этом обзоре проанализированы два трансдукционных сигнальных пути, вызываемые активацией глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартата (НМДА). Первый путь – ионотропный, обусловлен открытием катионных каналов рецепторов при совпадении деполяризации постсинаптической мембраны, устраняющей магниевый блок катионных каналов, и пресинаптического высвобождения глутамата. В этих условиях в цитоплазму нейрона поступают Ca^{2+} , которые активируют Ca-зависимые протеинкиназы (CaMKII, PKA, PKC, Src) или протеинфосфатазы (PP1, PP2B). Киназы и фосфатазы меняют либо плотность AMPA и НМДА глутаматных рецепторов в постсинаптических мембранах, либо меняют пресинаптическое высвобождение глутамата. Эти проявления синаптической пластичности лежат в основе разных форм долгосрочной памяти, обучения, накопления жизненного опыта. Второй, метаботропный сигнальный путь обусловлен движением внутриклеточ-

ных C-терминальных доменов субъединиц НМДА-рецепторов, их контактом и изменением активности киназ p38 и JNK2, которые вызывают снижение плотности AMPA глутаматных рецепторов в постсинаптических мембранах, элиминацию дендритных шипиков и увеличение спонтанного пресинаптического высвобождения глутамата. Усиление ионотропного сигнального пути НМДА глутаматных рецепторов лежит в основе большого и биполярного депрессивного расстройства, а также ишемических поражений мозга. Ослабление этого сигнального пути связывают с развитием шизофрении. Метаботропный трансдукционный путь НМДА-рецепторов вовлечен в развитие когнитивных и мнемотропных нарушений при болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: глутамат, НМДА-рецепторы, AMPA-рецепторы, ионотропный сигнал, метаботропный сигнал, синаптическая пластичность, заболевания мозга.

D.V. Evdokimov, Yu.V. Kuznetsov, Yu.V. Sidorova

SEI HPE "M. Gorky Donetsk National Medical University"

AMBIVALENT TRANSDUCTION FUNCTIONS OF NEURONAL GLUTAMATE RECEPTORS OF THE N-METHYL-D-ASPARTATE AND THEIR ROLE IN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF CEREBRUM

Two signal transduction pathways evoked by activation of the glutamate receptors of N-methyl-D-aspartate (NMDA) were analyzed in this review. The first pathway is ionotropic, due to the opening of the cation channels of the receptors with the coincidence of postsynaptic membrane depolarization, eliminating the magnesium block of the cation channels, and presynaptic glutamate release. Under these conditions, Ca^{2+} enters the cytoplasm of the neuron, which activate Ca-dependent protein kinases (CaMKII, PKA, PKC, Src) or protein phosphatases (PP1, PP2B). The kinases and phosphatases change density of AMPA and NMDA glutamate receptors in the postsynaptic membranes or presynaptic glutamate release. These manifestations of synaptic plasticity underline various forms of long-term memory, learning and the accumulation of life experience. The second metabotropic signal pathway conditioned by movement of intracellular

C-terminal domains of NMDA receptors subunits, their contact and alteration of kinases p38 and JNK2 activity, evoking reduction of AMPA glutamate receptors density in the postsynaptic membranes, elimination of dendrite spines and increasing of presynaptic spontaneous glutamate release. Intensification of ionotropic signal pathway of NMDA glutamate receptors are the basis of major and bipolar depression disorders, and ischemic brain injury. The weakening of this signal pathway is associated with the development of schizophrenia. The metabotropic transduction pathway of NMDA receptors is involved in the development of cognitive and mnesotropic disorders in Alzheimer's disease.

Key words: glutamate, NMDA receptors, AMPA receptors, ionotropic signal, metabotropic signal, synaptic plasticity, cerebrum diseases.

ЛИТЕРАТУРА

- Collingridge, G.L., Lester, R.A. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacol Rev.* 1989; 41 (2): 143-210. PMID:2558391
- Conn, P.J., Pin, J.P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997; 37: 205-237. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205
- Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev.* 2010; 62 (3): 405-496.

REFERENCES

- Collingridge, G.L., Lester, R.A. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacol Rev.* 1989; 41 (2): 143-210. PMID:2558391
- Conn, P.J., Pin, J.P. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997; 37: 205-237. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.205
- Traynelis, S.F., Wollmuth, L.P., McBain, C.J., et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev.* 2010; 62 (3): 405-496.

- doi: 10.1124/pr.109.002451
4. Kotecha S.A., MacDonald J.F. Signaling molecules and receptor transduction cascades that regulate NMDA receptor mediated synaptic transmission. *Int Rev Neurobiol.* 2003;54 (1): 51–106. doi: 10.1016/s0074-7742(03)54003-x
 5. McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev.* 1994; 74 (3):723–760. doi: 10.1152/physrev.1994.74.3.723
 6. Iacobucci GJ, Popescu GK. NMDA receptors: linking physiological output to biophysical operation. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18 (4):236–249. doi: 10.1038/nrn.2017.24
 7. Lu'scher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring HarbPerspectBiol.* 2012; Jun 1;4(6). pii: a005710. doi: 10.1101/cshperspect.a005710
 8. Lee HK, Barbarosie M, Kameyama K, et al. Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature.* 2000; 405 (6789): 955–959. doi: 10.1038/35016089
 9. Montgomery JM, Selcher JC, Hanson JE, Madison DV. Dynamically-dependent NMDAR endocytosis during LTD and its dependence on synaptic state. *BMC Neurosci.* 2005 Jul 22; 6: 48. doi: 10.1186/1471-2202-6-48
 10. Dan Y, Poo MM Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol Rev.* 2006; 86 (3): 1033–1048. doi: 10.1152/physrev.00030.2005
 11. Liu SJ, Zukin RS. Ca²⁺-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends Neurosci.* 2007; 30 (3): 126–134. doi: 10.1016/j.tins.2007.01.006
 12. Harnett MT, Bernier BE, Ahn KC, Morikawa H. Burst-timing-dependent plasticity of NMDA receptor-mediated transmission in midbrain dopamine neurons. *Neuron.* 2009; 62 (6): 826–838. doi: 10.1016/j.neuron.2009.05.011
 13. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2004; 44 (1): 5–21. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.012
 14. Peng Y, Zhao J, Gu QH, et al. Distinct trafficking and expression mechanisms underlie LTP and LTD of NMDA receptor-mediated synaptic responses. *Hippocampus.* 2010;20 (5):646–658. doi: 10.1002/hipo.20654
 15. Watt AJ, Sjöström PJ, Häusser M, et al. A proportional-but slower NMDA potentiation follows AMPA potentiation in LTP. *Nat Neurosci.* 2004;7 (5):518–524. doi: 10.1038/nn1220
 16. Hunt DL, Puente N, Grandes P, Castillo PE Bidirectional NMDA receptor plasticity controls CA3 output and heterosynaptic metaplasticity. *Nat Neurosci.* 2013; 16 (8):1049–1059. doi: 10.1038/nn.3461
 17. Perin M, Longordo F, Massonnet C, et al. Diurnal inhibition of NMDA-EPSCs at rat hippocampal mossy fibre synapses through orexin-2 receptors. *J Physiol.* 2014; 592 (19):4277–4295. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272757
 18. Morishita W, Marie H, Malenka RC. Distinct triggering and expression mechanisms underlie LTD of AMPA and NMDA synaptic responses. *Nat Neurosci.* 2005; 8 (8):1043–1050. doi: 10.1038/nn1506
 19. Stanton PK. LTP, LTD, and the sliding of threshold for long-term synaptic plasticity. *Hippocampus.* 1996; 6 (1): 35–42. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:1<35::AID-HIPO7>3.0.CO;2-6
 20. Rebola N, Carta M, Mulle C. Operation and plasticity of hippocampal CA3 circuits: implications for memory encoding. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18 (4):208–220. doi: 10.1038/nrn.2017.10
 21. Reese AL, Kavalali ET. Spontaneous neurotransmission signals through store-driven Ca²⁺ transients to maintain synaptic homeostasis. *Elife.* 2015; 4: doi: 10.7554/eLife.09262
 22. Buchanan KA, Blackman AV, Moreau AW, et al. Target-specific expression of presynaptic NMDA receptors in neocortical microcircuits. *Neuron.* 2012;75 (3):451–466. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.017
 23. Dore K, Stein IS, Brock JA, et al. Unconventional NMDA receptor signaling. *J Neurosci.* 2017; 37 (45): 10800–10807. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1825-17.2017
 24. Larsen RS, Corlew RJ, Henson MA, et al. NR3A-containing doi: 10.1124/pr.109.002451
 4. Kotecha S.A., MacDonald J.F. Signaling molecules and receptor transduction cascades that regulate NMDA receptor mediated synaptic transmission. *Int Rev Neurobiol.* 2003;54 (1): 51–106. doi: 10.1016/s0074-7742(03)54003-x
 5. McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev.* 1994; 74 (3):723–760. doi: 10.1152/physrev.1994.74.3.723
 6. Iacobucci GJ, Popescu GK. NMDA receptors: linking physiological output to biophysical operation. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18 (4):236–249. doi: 10.1038/nrn.2017.24
 7. Lu'scher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring HarbPerspectBiol.* 2012; Jun 1;4(6). pii: a005710. doi: 10.1101/cshperspect.a005710
 8. Lee HK, Barbarosie M, Kameyama K, et al. Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature.* 2000; 405 (6789): 955–959. doi: 10.1038/35016089
 9. Montgomery JM, Selcher JC, Hanson JE, Madison DV. Dynamically-dependent NMDAR endocytosis during LTD and its dependence on synaptic state. *BMC Neurosci.* 2005 Jul 22; 6: 48. doi: 10.1186/1471-2202-6-48
 10. Dan Y, Poo MM Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol Rev.* 2006; 86 (3): 1033–1048. doi: 10.1152/physrev.00030.2005
 11. Liu SJ, Zukin RS. Ca²⁺-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends Neurosci.* 2007; 30 (3): 126–134. doi: 10.1016/j.tins.2007.01.006
 12. Harnett MT, Bernier BE, Ahn KC, Morikawa H. Burst-timing-dependent plasticity of NMDA receptor-mediated transmission in midbrain dopamine neurons. *Neuron.* 2009; 62 (6): 826–838. doi: 10.1016/j.neuron.2009.05.011
 13. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2004; 44 (1): 5–21. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.012
 14. Peng Y, Zhao J, Gu QH, et al. Distinct trafficking and expression mechanisms underlie LTP and LTD of NMDA receptor-mediated synaptic responses. *Hippocampus.* 2010;20 (5):646–658. doi: 10.1002/hipo.20654
 15. Watt AJ, Sjöström PJ, Häusser M, et al. A proportional-but slower NMDA potentiation follows AMPA potentiation in LTP. *Nat Neurosci.* 2004;7 (5):518–524. doi: 10.1038/nn1220
 16. Hunt DL, Puente N, Grandes P, Castillo PE Bidirectional NMDA receptor plasticity controls CA3 output and heterosynaptic metaplasticity. *Nat Neurosci.* 2013; 16 (8):1049–1059. doi: 10.1038/nn.3461
 17. Perin M, Longordo F, Massonnet C, et al. Diurnal inhibition of NMDA-EPSCs at rat hippocampal mossy fibre synapses through orexin-2 receptors. *J Physiol.* 2014; 592 (19):4277–4295. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272757
 18. Morishita W, Marie H, Malenka RC. Distinct triggering and expression mechanisms underlie LTD of AMPA and NMDA synaptic responses. *Nat Neurosci.* 2005; 8 (8):1043–1050. doi: 10.1038/nn1506
 19. Stanton PK. LTP, LTD, and the sliding of threshold for long-term synaptic plasticity. *Hippocampus.* 1996; 6 (1): 35–42. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:1<35::AID-HIPO7>3.0.CO;2-6
 20. Rebola N, Carta M, Mulle C. Operation and plasticity of hippocampal CA3 circuits: implications for memory encoding. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18 (4):208–220. doi: 10.1038/nrn.2017.10
 21. Reese AL, Kavalali ET. Spontaneous neurotransmission signals through store-driven Ca²⁺ transients to maintain synaptic homeostasis. *Elife.* 2015; 4: doi: 10.7554/eLife.09262
 22. Buchanan KA, Blackman AV, Moreau AW, et al. Target-specific expression of presynaptic NMDA receptors in neocortical microcircuits. *Neuron.* 2012;75 (3):451–466. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.017
 23. Dore K, Stein IS, Brock JA, et al. Unconventional NMDA receptor signaling. *J Neurosci.* 2017; 37 (45): 10800–10807. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1825-17.2017
 24. Larsen RS, Corlew RJ, Henson MA, et al. NR3A-containing

- NMDARs promote neurotransmitter release and spike timing-dependent plasticity. *Nat Neurosci.* 2011; 14 (3):338–344. doi: 10.1038/nn.2750
25. Abrahamsson T, Chou YC, Li SY, et al. Differential regulation of evoked and spontaneous release by presynaptic NMDA receptors. *Neuron.* 2017;96 (4): 839–855. doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.030
 26. Nabavi S, Kessels HW, Alfonso S, et al. Metabotropic NMDA receptor function is required for NMDA receptor-dependent long-term depression. *Proc Nat AcadSci U S A.* 2013; 110 (10): 4027–4032. doi: 10.1073/pnas.1219454110
 27. Kohr G, Jensen V, Koester HJ, et al. Intracellular domains of NMDA receptor subtypes are determinants for long-term potentiation induction. *J Neurosci.* 2003;23 (34): 10791–10799. PMID: PMC6740988
 28. Ryan TJ, Kopanitsa MV, Indersmitten T, et al. Evolution of GluN2A/B cytoplasmic domains diversified vertebrate synaptic plasticity and behavior. *Nat Neurosci.* 2013; 16 (1): 25–32. doi: 10.1038/nn.3277
 29. Dore K, Aow J, Malinow R. Agonist binding to the NMDA receptor drives movement of its cytoplasmic domain without ion flow. *Proc Nat AcadSci U S A.* 2015; 112 (47):14705–14710. doi: 10.1073/pnas.1520023112
 30. Nistico` R, Florenzano F, Mango D, et al. Presynaptic c-Jun N-terminal Kinase 2 regulates NMDA receptor-dependent glutamate release. *Sci Rep.* 2015; 5:9035. doi: 10.1038/srep09035
 31. Stein IS, Gray JA, Zito K. Non-ionicotropic NMDA receptor signaling drives activity-induced dendritic spine shrinkage. *J Neurosci.* 2015; 35 (35): 12303–12308. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4289-14.2015
 32. Razoux F, Garcia R, Lrna I. Ketamine, at dose that disrupts motor behavior and latent inhibition, enhances prefrontal cortex synaptic efficacy and glutamate release in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32 (3): 719–727. doi: 10.1038/sj.npp.1301057
 33. Li B, Devidze N, Barenegolts D, et al. NMDA receptor phosphorylation at a site affected in schizophrenia controls synaptic and behavioral plasticity. *J Neurosci.* 2009; 29 (38): 11965–11972. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2109-09.2009
 34. Stephan KE, Friston KJ, Fritch CD. Dysfunction in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophrenia Bull.* 2009; 35 (3): 509–527. doi: 10.1093/schbul/sbn176
 35. Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, et al. Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neuronal systems in mice lacking the NMDA receptor epsilon1 subunit. *J Neurosci.* 2001;21(2): 750–757. PMID: PMC6763826
 36. Wang X, Zhong P, Gu Z, Yan Z. Regulation of NMDA receptors by dopamine D4 signaling in prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2003; 23 (30): 9852–9861. PMID: PMC6740894
 37. Li Y-C, Xi D, Roman J, et al. Activation of glycogen synthase kinase-3 β is required for hyperdopamine and D2 receptor-mediated inhibition of synaptic NMDA receptor function in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2009; 29 (49): 15551–15563. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3336-09.2009
 38. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999; 45 (9): 1085–1098. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00041-4
 39. Sun P, Wang F, Wang L, et al. Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurosci.* 2011; 31 (45): 16464–16472. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1542-11.2011
 40. Abramets II, Evdokimov DV, Talalayenko AN. Glutamatergic synaptic transmission in rat cerebral cortex mediated by ionotropic glutamate receptors under behavioral depression. *Researches in Neurology: an International Journal.* 2013. article ID 1591123. doi: 10.5171/2013.159123
 41. Abramets II, Evdokimov DV, Zayka TO. The alterations of neurophysiological parameters of anterior cingulate cortex in the experimental depression syndrome of different genesis. *IP Pavlov Rus Med Biol Herald.* 2016; 24 (2): 22–30.
 25. Abrahamsson T, Chou YC, Li SY, et al. Differential regulation of evoked and spontaneous release by presynaptic NMDA receptors. *Neuron.* 2017;96 (4): 839–855. doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.030
 26. Nabavi S, Kessels HW, Alfonso S, et al. Metabotropic NMDA receptor function is required for NMDA receptor-dependent long-term depression. *Proc Nat AcadSci U S A.* 2013; 110 (10): 4027–4032. doi: 10.1073/pnas.1219454110
 27. Kohr G, Jensen V, Koester HJ, et al. Intracellular domains of NMDA receptor subtypes are determinants for long-term potentiation induction. *J Neurosci.* 2003;23 (34): 10791–10799. PMID: PMC6740988
 28. Ryan TJ, Kopanitsa MV, Indersmitten T, et al. Evolution of GluN2A/B cytoplasmic domains diversified vertebrate synaptic plasticity and behavior. *Nat Neurosci.* 2013; 16 (1): 25–32. doi: 10.1038/nn.3277
 29. Dore K, Aow J, Malinow R. Agonist binding to the NMDA receptor drives movement of its cytoplasmic domain without ion flow. *Proc Nat AcadSci U S A.* 2015; 112 (47):14705–14710. doi: 10.1073/pnas.1520023112
 30. Nistico` R, Florenzano F, Mango D, et al. Presynaptic c-Jun N-terminal Kinase 2 regulates NMDA receptor-dependent glutamate release. *Sci Rep.* 2015; 5:9035. doi: 10.1038/srep09035
 31. Stein IS, Gray JA, Zito K. Non-ionicotropic NMDA receptor signaling drives activity-induced dendritic spine shrinkage. *J Neurosci.* 2015; 35 (35): 12303–12308. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4289-14.2015
 32. Razoux F, Garcia R, Lrna I. Ketamine, at dose that disrupts motor behavior and latent inhibition, enhances prefrontal cortex synaptic efficacy and glutamate release in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32 (3): 719–727. doi: 10.1038/sj.npp.1301057
 33. Li B, Devidze N, Barenegolts D, et al. NMDA receptor phosphorylation at a site affected in schizophrenia controls synaptic and behavioral plasticity. *J Neurosci.* 2009; 29 (38): 11965–11972. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2109-09.2009
 34. Stephan KE, Friston KJ, Fritch CD. Dysfunction in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophrenia Bull.* 2009; 35 (3): 509–527. doi: 10.1093/schbul/sbn176
 35. Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, et al. Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neuronal systems in mice lacking the NMDA receptor epsilon1 subunit. *J Neurosci.* 2001;21(2): 750–757. PMID: PMC6763826
 36. Wang X, Zhong P, Gu Z, Yan Z. Regulation of NMDA receptors by dopamine D4 signaling in prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2003; 23 (30): 9852–9861. PMID: PMC6740894
 37. Li Y-C, Xi D, Roman J, et al. Activation of glycogen synthase kinase-3 β is required for hyperdopamine and D2 receptor-mediated inhibition of synaptic NMDA receptor function in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2009; 29 (49): 15551–15563. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3336-09.2009
 38. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999; 45 (9): 1085–1098. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00041-4
 39. Sun P, Wang F, Wang L, et al. Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurosci.* 2011; 31 (45): 16464–16472. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1542-11.2011
 40. Abramets II, Evdokimov DV, Talalayenko AN. Glutamatergic synaptic transmission in rat cerebral cortex mediated by ionotropic glutamate receptors under behavioral depression. *Researches in Neurology: an International Journal.* 2013. article ID 1591123. doi: 10.5171/2013.159123
 41. Abramets II, Evdokimov DV, Zayka TO. The alterations of neurophysiological parameters of anterior cingulate cortex in the experimental depression syndrome of different genesis. *IP Pavlov Rus Med Biol Herald.* 2016; 24 (2): 22–30.

42. Przewlocki R, Parsons KL, Sweeney DS, et al. Enhancement of calcium oscillations and burst events involving NMDA receptors and calcium channels in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci.* 1999; 19 (22): 9705–9715. PMID: PMC6782974
43. Bagley J, Moghaddam B. Temporal dynamics of glutamate efflux in the prefrontal cortex and in hippocampus following repeated stress: effects of pretreatment with saline and diazepam. *Neuroscience.* 1997;77(1): 65–73. doi: 10.1016/s0306-4522(96)00435-6
44. Yang C-H, Huang C-C, Hsu K-S. Behavioral stress enhances hippocampal CA1 long-term depression through the blockade of the glutamate uptake. *J Neurosci.* 2005;25(17): 4288–4293. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0406-05.2005
45. Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death in vitro and in vivo. *J Neurosci.* 2007; 27 (11): 2846–2857. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0116-07.2007
46. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, et al. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *J Neurosci.* 2007; 27 (11):2866–28757. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4970-06.2007
47. Kessels HW, Nabavi S, Malinow R. Metabotropic NMDA receptor function is required for beta-amyloid-induced synaptic depression. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 2013;110 (10):4033– 4038. doi: 10.1073/pnas.1219605110
48. Al-Hallaq RA, Conrads TP, Veenstra TD, Wenthold RJ. NMDA di-heteromeric receptor populations and associated proteins in rat hippocampus. *J Neurosci.* 2007; 27 (31): 8334–8343. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2155-07.2007
49. Birnbaum JH, Bali J, Rajendran L, et al. Calcium flux-independent NMDA receptor activity is required for A beta oligomer-induced synaptic loss. *Cell Death Dis.* 2015; 6: e1791. doi: 10.1038/cddis.2015.160
42. Przewlocki R, Parsons KL, Sweeney DS, et al. Enhancement of calcium oscillations and burst events involving NMDA receptors and calcium channels in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci.* 1999; 19 (22): 9705–9715. PMID: PMC6782974
43. Bagley J, Moghaddam B. Temporal dynamics of glutamate efflux in the prefrontal cortex and in hippocampus following repeated stress: effects of pretreatment with saline and diazepam. *Neuroscience.* 1997;77(1): 65–73. doi: 10.1016/s0306-4522(96)00435-6
44. Yang C-H, Huang C-C, Hsu K-S. Behavioral stress enhances hippocampal CA1 long-term depression through the blockade of the glutamate uptake. *J Neurosci.* 2005;25(17): 4288–4293. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0406-05.2005
45. Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death in vitro and in vivo. *J Neurosci.* 2007; 27 (11): 2846–2857. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0116-07.2007
46. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, et al. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *J Neurosci.* 2007; 27 (11):2866–28757. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4970-06.2007
47. Kessels HW, Nabavi S, Malinow R. Metabotropic NMDA receptor function is required for beta-amyloid-induced synaptic depression. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 2013;110 (10):4033– 4038. doi: 10.1073/pnas.1219605110
48. Al-Hallaq RA, Conrads TP, Veenstra TD, Wenthold RJ. NMDA di-heteromeric receptor populations and associated proteins in rat hippocampus. *J Neurosci.* 2007; 27 (31): 8334–8343. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2155-07.2007
49. Birnbaum JH, Bali J, Rajendran L, et al. Calcium flux-independent NMDA receptor activity is required for A beta oligomer-induced synaptic loss. *Cell Death Dis.* 2015; 6: e1791. doi: 10.1038/cddis.2015.160