

突触上与突触外的 NMDA 受体及其与阿尔茨海默病关系的研究进展*

李兴宇¹⁾ 高 灿^{2)**}

¹⁾ 徐州医学院生物化学与分子生物学研究中心及江苏省脑病生物信息重点实验室, 徐州 221004;

²⁾ 江苏省麻醉学重点实验室及江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室, 徐州 221004)

摘要 突触上的 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体与学习记忆以及细胞的存活有着密切关系, 而定位于突触外的 NMDA 受体则参与了细胞死亡通路的激活. 本文主要从突触 NMDA 受体的结构和功能出发, 阐述突触上与突触外 NMDA 受体分布的原因, 阐明其介导不同信号通路的具体分子机制及其在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中扮演的角色. 最后, 以突触外的 NMDA 受体为靶点, 对 AD 疾病的治疗提出合理的展望, 以期推动对该疾病的研究和治疗.

关键词 突触上, 突触外, NMDA 受体, 细胞外调节激酶(ERK), cAMP 应答元件结合蛋白(CREB), AD

学科分类号 R338

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00320

N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体是离子型谷氨酸受体的一种, 在中枢神经系统中有两个重要的生理功能: 突触传递的调控和参与神经可塑性的调节, 特别是对于长时程增强(long-term potentiation, LTP)这种学习和记忆的可能机制, 具有重要的调节作用. 以前, 人们认为, 在 NMDA 受体调节突触的可塑性方面仅有受体的结构及数量在其中起作用, 而最近的研究表明, NMDA 受体不仅存在于突触上而且还存在于突触外位点, 使其对神经可塑性的调节有了新的扩展. 然而, 突触外的 NMDA 受体在神经系统中所扮演的角色依然是一个“开放性”的话题. 目前, 关于突触外的 NMDA 受体功能的研究主要有两种不同的观点: a. 一种观点认为突触外的 NMDA 受体与突触上的 NMDA 受体有着相反的功能, 即突触上的 NMDA 受体介导细胞的存活, 而突触外的 NMDA 受体则介导细胞的死亡; b. 另一种观点则认为突触上的 NMDA 受体既介导着细胞的存活又介导着细胞的死亡, 这可能与受体亚基的组成以及神经活动的强度有关, 突触外的 NMDA 受体则功能尚不明确. 本文将 NMDA 受体的最新研究进展与我们的研究工作相结合, 对上述两种观点及其与

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的关系加以综述, 提出自己的观点, 并对 AD 疾病的治疗提出展望.

1 NMDA 受体结构、分布及功能

1.1 NMDA 受体的结构

早在 1991 年, Moriyoshi 等采用蟾蜍卵细胞表达系统结合电生理学的方法首次克隆了 NMDA 受体. 随后, NMDA 受体的亚基被鉴定出来, 其结构特征也被深入地研究. 已经被鉴定出来的 NMDA 受体共有 7 种: GluN1、GluN2A~D、GluN3A/B. NMDA 受体是由不同亚基构成的异四聚体. GluN1 亚基是形成功能性 NMDA 受体必需的亚基, GluN1 的缺失会导致 NMDA 受体失去其所有的功能^[1]. 经典的 NMDA 受体是由 2 个 GluN1 和 2 个 GluN2(A 或 B)组合形成, 需同时结合谷氨

* 国家自然科学基金(81273489), 江苏省自然科学基金(BK2012582), 江苏省高校自然科学研究重大项目(12KJA180008)和江苏省“333 高层次人才培养工程”科研基金资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0516-83262693, E-mail: gaocan@xzmc.edu.cn

收稿日期: 2013-07-09, 接受日期: 2014-06-18

酸和甘氨酸才能被激活,从而发挥其生物学功能^[2],其中 GluN1 提供甘氨酸结合位点, GluN2 提供谷氨酸结合位点.最近的研究表明, D- 丝氨酸也是一种内源性 NMDA 受体的共激活物,微弱的神经活动可使 D- 丝氨酸结合在甘氨酸结合位点,起到激活 NMDA 受体的作用^[3],对 LTP 的产生有重要作用^[4-5].非经典的 NMDA 受体由两个 GluN1,一个 GluN2 和一个 GluN3 组合形成. GluN3 提供甘氨酸结合位点^[6],其 Ca^{2+} 通透性、 Mg^{2+} 敏感性及受体通道开放率降低^[7].由此可见, GluN3 使得含有 GluN3 非经典 NMDA 受体的生理特性发生了与经典的 NMDA 受体反向的变化,因此, GluN3 被认为具有负调控 NMDA 受体的功能^[8].此外, GluN3 能够降低电流幅度及 Ca^{2+} 通透性,也提示它可能通过降低 Ca^{2+} 超载引起的神经毒性,而具有一定的神经保护作用^[8]. Retchless 等^[9]利用点突变及单通道记录的方法,鉴定了 GluN2A 和 GluN2B 靠近细胞内的第三次跨膜结合区域(M3)的一个氨基酸残基 GluN2A 为丝氨酸 Ser632, GluN2C 和 GluN2D 为亮氨酸(leucine),而 GluN2A C 端的两个丝氨酸残基 Ser900A 和 Ser929 分别控制着含有 GluN2A 亚基的 NMDA 受体的开放率^[10].因此, NMDA 受体亚基的胞内端可磷酸化的氨基酸残基如丝氨酸,决定着 NMDA 受体亚基的特异性.

1.2 NMDA 受体的分布特点

NMDA 受体在调节兴奋性突触传递过程中发挥重要作用,最初人们认为 NMDA 受体仅存在于突触后致密部(PSD). NMDA 受体 GluN2 亚基的胞内 C 端与 PSD 中的一种脚手架蛋白 PSD-95 的 PDZ 结构域相结合,使 NMDA 受体锚定于 PSD,从而发挥其生物学功能.后来研究发现, NMDA 受体不仅存在于 PSD,其还存在于 PSD 以外的区域,于是前者被称为突触上(synaptic)的 NMDA 受体,后者被称为突触外(extrasynaptic)NMDA 受体^[11]. Pickard 等^[12]利用免疫荧光化学方法将 NMDA 受体与突触前的标志蛋白进行共定位,进一步证实了突触外 NMDA 受体的存在. Harris 等^[13]利用不可逆的 NMDA 受体阻断剂 MK801 结合脑片全细胞记录的方法,得出突触外的 NMDA 受体占树突 NMDA 受体总数的 36%.然而,海马神经元的 NMDA 受体不但会因发育阶段而不同,而且也会因为体内环境的不同而有差异.用生理学及免疫细胞化学的方法研究体外培养的海马神经元时,

Groc 等^[14]和 Ivanov 等^[15]都发现培养 1 周的海马神经元突触外的 NMDA 受体占总 NMDA 受体的 75%~90%,而体外培养 2 周的海马神经元突触外的 NMDA 受体所占比例下降至 20%~50%. Harris 和 Pettit^[13]研究了出生 2~3 周的脑片,发现突触外的 NMDA 受体占总 NMDA 受体的 1/3.突触上和突触外的 NMDA 受体在发育的不同阶段不但表现出数量上的差异,而且在 NMDA 受体组成上也有着明显的不同. GluN2B 亚基主要在突触发育的早期被表达,而 GluN2A 亚基主要是在成熟后表达^[16].而此时期正好是视觉的形成时期,因此,这种转变被认为是由于经历活动所致^[17].如果将突触的发育分为突触的发生与突触的成熟两个阶段,在突触发生阶段突触连接蛋白 102(SAP102)调节 NMDA 受体向细胞表面转运,而在突触成熟阶段 PSD-95 就代替了 SAP102,促使 GluN2B-NMDAR 向 GluN2A-NMDAR 转变^[18-19],而这其中 mGluR5 和 NMDA 受体共同促使了这一转变的发生^[20].

1.3 NMDA 受体的动态转运

一直以来都认为 NMDA 受体在膜表面是处于静止状态,但新近研究表明, NMDA 受体并不是静止不动的,而是处在不断地运动中. Rao 等^[21]利用 NMDA 受体的拮抗剂 APV 阻断 NMDA 受体,诱使 NMDA 受体总量的增加及其向突触上的分布. NMDA 受体介导的兴奋性突触后电流,能够被开放性离子通道阻断剂 MK801 不可逆地阻断,而当把 NMDA 洗掉后 20 min NMDA 介导的突触后反应就恢复了 40%^[21].这种恢复并不是由于 NMDA 受体没有被完全阻断或新的 NMDA 受体的重新插入,而是功能性的 NMDA 受体从突触外通过侧向移动插入突触位点.由此揭示了突触外 NMDA 受体的一个重要功能,即突触外的 NMDA 受体作为一种储备受体,当突触上的 NMDA 功能发生故障时,突触外储备的 NMDA 受体就会通过侧向的扩散进入突触后位点补偿由于功能障碍而损失的 NMDA 受体,进而使突触发挥正常的生理功能. Goody 等^[22]的研究表明, GluN2B 第 1472 位酪氨酸的磷酸化水平与 NMDA 受体在突触上与突触外的运输有着密切的关系.他们发现,该位点酪氨酸磷酸化能够使 NMDA 受体在突触上富集,而磷酸化 GluN2B 第 1336 位酪氨酸能够使 NMDA 受体在突触外富集.

1.4 突触上的 NMDA 受体与突触外的 NMDA 受体介导不同的信号通路

在没有发现突触外的 NMDA 受体以前, NMDA 受体在中枢神经系统功能中的作用一直是褒贬参半. 半个多世纪以前, 人们就发现高浓度的谷氨酸能够引起神经系统损伤. 后来发现高浓度的谷氨酸过度激活 NMDA 受体引起大量的 Ca^{2+} 内流是导致神经毒性的主要原因^[23]. 与此同时, 研究人员还发现减弱 NMDA 受体的活动却引起神经元的凋亡, 加剧了由于外伤引起的发育中神经元的损伤^[24]. 因此, NMDA 受体对于细胞的存活有着至关重要的作用, 即适当浓度 NMDA 受体的激活介导着神经元的存活, 而过度或过少的 NMDA 激活则对细胞是有害的, 甚至会引起细胞的凋亡, 这一结论显然不能令人满意. 之后, Bading 和 Greenberg^[25]报道了 NMDA 受体介导的 Ca^{2+} 内流激活了细胞外调节激酶(ERK1/2), 而这一过程是 Ras 依赖的. 这一通路的发现为 NMDA 受体的研究提供了一条新线索. 许多神经可塑性都依靠 NMDA 受体依赖的 ERK 的激活. 最近的研究表明, 选择性激活海马神经元突触外的 NMDA 受体, 引起的海马神经元的死亡数量与激活所有的 NMDA 受体相当, 尽管突触外的 NMDA 受体仅引起了最初 Ca^{2+} 浓度的少量升高, 这就提示突触外的 NMDA 受体在兴奋毒中起着重要的作用^[26]. 突触的活动能够持续地激活 ERK^[27], 而给予 NMDA 受体激动剂 NMDA 处理, NMDA 受体则出现了先激活后抑制的现象, 这说明当突触上的 NMDA 受体与突触外的 NMDA 受体同时被激活时, 突触外的 NMDA 受体激活产生的效应占主导地位^[28]. 早期的研究表明, 激活电压门控的 Ca^{2+} 通道能够引起 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)的持续磷酸化^[29], 而激活 NMDA 受体却引起了 CREB Ser133 位短暂磷酸化之后的去磷酸化^[30], 这与 NMDA 受体介导的 ERK 磷酸化变化具有一致性, 提示两者之间可能存在某种联系. 研究表明, 激活突触外的 NMDA 受体会使 Ras 失活^[31], 失活的 Ras 也就无法使其下游底物 ERK 磷酸化激活, 进而使 ERK 无法向核内转位, 作用其下游底物 CREB. 激活突触外的 NMDA 受体还使 Jacob 在核内积累, 当 Jacob 在核内积累就会引起 CREB 的去磷酸化^[32]. 研究进一步显示激活突触上的 NMDA 受体诱发 CREB 的持续磷酸化, 磷酸化的 CREB 诱使了脑源性神经营养因子 BDNF 的表达, 从而起到神经保护作用. 而激活突触外的 NMDA 受体则

使 CREB 去磷酸化, 使 BDNF 无法表达, 从而无法起到神经保护的作用^[33]. 综上所述, 我们得出: 突触上的 NMDA 受体的激活介导细胞的存活, 而突触外的 NMDA 受体的激活则介导细胞的死亡. 究竟是什么因素导致了突触上与突触外的 NMDA 受体介导了这一相反的信号通路? Karpova 等^[34]研究发现, Jacob 信使蛋白编码了最初的突触上与突触外的信号并将它们输入到核内. 突触上 NMDA 受体的激活引起了 ERK1/2 的激活, ERK1/2 磷酸化 Jacob 第 180 位丝氨酸, 而后, ERK1/2/Jacob 形成复合物与 α -internexin 结合被长距离运输到细胞核内, 在运输的过程中, α -internexin 能够防止 ERK1/2/Jacob 复合物去磷酸化(图 1). 虽然该理论已经被广泛接受, 但是也有人对此持不同的观点. Papouin 等^[35]利用酶降解与电生理相结合的方法, 表明 D-丝氨酸和甘氨酸都是内源性的 NMDA 受体共激活物, 但是它们却作用于不同的 NMDA 受体, D-丝氨酸作用于突触上的 NMDA 受体, 而甘氨酸则作用于突触外的 NMDA 受体, 仅突触上的 NMDA 受体介导了神经毒性, 而突触外的 NMDA 受体并不参与其中.

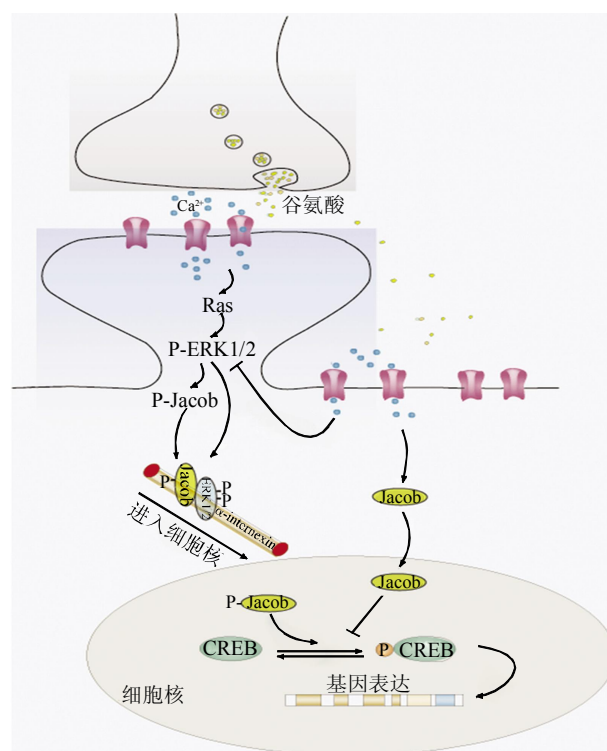


Fig. 1 Opposing role of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in regulation of ERK signaling pathway

图 1 突触上与突触外的 NMDA 受体介导相反的 ERK 信号通路

1.5 NMDA 受体与学习记忆

NMDA 受体在突触可塑性和学习记忆中的作用已经被深入地研究. 最为经典的例子就是在成年小鼠的前脑过表达 GluN2B 亚基, 结果产生了异常聪明的小鼠, 敲除 GluN2B 的小鼠其树突棘的密度明显降低, 学习能力也受到了干扰^[36], 将 GluN2B 突变为 GluN2A 的小鼠则表现出高致死率、拒绝喂养、低的社会探索等行为学表现^[37]. 由此可以看出, NMDA 受体在学习记忆与生长发育中的重要作用. 后来, 人们发现 LTP 和行为相关的记忆功能有关, 减少 LTP 能够引起记忆的损伤, 而增加 LTP 则能够促进学习和记忆^[38-39]. 所以, LTP 一直以来都被看作是学习记忆的可能机制之一. 而无论是“Hebbian”可塑性还是 LTP 都与 NMDA 受体电压依赖的 Mg^{2+} 阻断特性有关. 提高 Mg^{2+} 浓度能够增加 GluN2B 的表达量, 增加其下游的信号通路, 而 GluN2B 的增加能够增强 NMDA 受体依赖的 LTP^[40], 学习记忆能力自然也就得到了提高. 2012 年, Miyashita 等^[41]研究发现, Mg^{2+} 阻断 NMDA 受体对于长时程记忆的形成以及 CREB 依赖的基因表达是必须的, 更加说明了这一点. 而最近的研究表明, LTP 能够诱导 NMDA 受体与 CaMK II 形成更多的复合物, 而 NMDAR/CaMK II 复合物对于突触功能的维持有重要作用, CaMK II /NMDAR 复合物被认为是一种记忆分子^[42-43], Halt 等^[44]利用定点突变的方法获得了一种两点突变的小鼠, 该突变小鼠损伤了 CaMK II 与 NMDA 受体 GluN2B 亚基的结合, 其记忆的巩固遭到了损坏. 综上所述, NMDA 受体对于学习记忆有着至关重要的作用.

2 NMDA 受体与 AD

AD 是一渐进性神经退行性疾病, 其主要症状是记忆丧失. AD 病人海马神经元的 NMDA 受体亚基水平降低^[45], 而 NMDA 受体的蛋白质水平及其磷酸化状态与认知功能有着密切的关系^[46]. 最初人们认为 β -淀粉样纤维的沉积与聚集是导致神经退行性病变和认知功能障碍的主要原因, 但是后来人们发现细胞外可溶性的具有配体特性的 $A\beta$ 寡聚体(ADDLs)损伤记忆要早于老年斑的形成^[47]. 这些发现都促使着研究的热点向突触的 ADDLs 假说转变. 最初的研究发现, ADDLs 能够通过影响细胞内的酶联反应, 影响 NMDA 受体的磷酸化水平, 进而降低了神经元表面 GluN2B 和 GluN1 亚基, 使突触传递减少, 突触的功能受损, 抑制了 LTP

的产生^[48-52]. Li 等^[52]发现, GluN2B 亚基的特异性抑制剂能够保护由于 ADDLs 引起的 LTP 的损伤, ADDLs 能够增强含有 GluN2B 的 NMDA 受体介导的电流以及突触外的应答. 因此他们认为 ADDLs 是通过过度激活了突触外含有 GluN2B 亚基的 NMDA 受体而抑制了 LTP.

我们的实验结果表明, ADDLs 能够抑制 ERK 磷酸化, 从而抑制 ERK 信号通路的激活. 而 ERK 信号通路的激活对于 LTP 的产生是必需的. 既然 ADDLs 与激活突触外的 NMDA 受体都同样能够抑制 ERK 信号通路, 那么 ADDLs 是否是通过激活突触外含有 GluN2B 亚基的 NMDA 受体, 进而起到抑制 ERK 信号通路的作用呢? 为此我们在给予体外培养的海马神经元 ADDLs 处理之前, 先给予 GluN2B 的特异性抑制剂 Ro-256981, 结果显示 Ro-256981 能够保护 ADDLs 引起的 ERK 信号通路的抑制. 同时, 我们的电生理实验也显示 Ro-256981 能够保护 ADDLs 引起的 LTP 损伤. 为了进一步验证上述实验结果, 我们同样在给予 ADDLs 处理体外培养的海马神经元之前, 先给予突触外 NMDA 受体的特异性抑制剂美金刚(memantine), 以阻断突触外的 NMDA 受体, 结果同样表明美金刚能够保护 ADDLs 引起的 ERK 信号通路的抑制. 而已有的研究也表明美金刚能够保护 ADDLs 引起的 LTP 损伤^[53]. 因此, 我们认为 ADDLs 过度激活了突触外的 NMDA 受体, 抑制了 ERK 信号通路的激活, 并最终抑制了 LTP 的产生. 但是 ADDLs 是如何激活突触外的 NMDA 受体的呢? 最新研究表明, $A\beta$ 寡聚体通过 $\alpha 7$ 烟碱样乙酰胆碱受体促使星形细胞释放谷氨酸, 从而激活突触外的 NMDA 受体^[54]. 此外新环境探索会导致 AD 模型小鼠 DNA 双链持续的断裂, 进而影响学习记忆, 而阻断突触外的 NMDA 受体则能够防止由于 $A\beta$ 引起的 DNA 双链的断裂^[55]. 因而 ADDLs 过度激活突触外的 NMDA 受体是 AD 疾病的可能致病原因之一.

3 展 望

NMDA 受体在中枢神经系统中发挥着重要作用, 但其不正常的激活则会造成神经系统功能紊乱. AD 可能的致病机制之一是激活了突触外的 NMDA 受体. 美金刚在低浓度下能够特异性地阻断突触外的 NMDA 受体, 已经被美国食品药品监督管理局批准用于临床治疗 AD 病. 但美金刚的浓度依

赖性机制尚不明确, 有待进一步研究, 同时随着研究技术的进步 NMDA 受体的神秘面纱将会逐步揭开, 最终为攻克像 AD 这样的疾病提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] 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
- [2] Henneberger C, Bard L, King C, *et al.* NMDA receptor activation: two targets for two Co-agonists. *Neurochem Res*, 2013, **38** (6): 1156-1162
- [3] Li Y, Sacchi S, Pollegioni L, *et al.* Identity of endogenous NMDAR glycine site agonist in amygdala is determined by synaptic activity level. *Nat Commun*, 2013, **4**: 1760
- [4] Henneberger C, Papouin T, Oliet S H R, *et al.* Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*, 2010, **463**(7278): 232-236
- [5] Fossat P, Turpin F R, Sacchi S, *et al.* Glial D-serine gates NMDA receptors at excitatory synapses in prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 2012, **22**(3): 595-606
- [6] Piña-Crespo J C, Talantova M, Micu I, *et al.* Excitatory glycine responses of CNS myelin mediated by NR1/NR3 "NMDA" receptor subunits. *J Neurosci*, 2010, **30**(34): 11501-11505
- [7] Matsuda K, Kamiya Y, Matsuda S, *et al.* Cloning and characterization of a novel NMDA receptor subunit NR3B: a dominant subunit that reduces calcium permeability. *Molecular Brain Research*, 2002, **100**(1-2): 43-52
- [8] Pachernegg S, Strutz-Seeborn M, Hollmann M. GluN3 subunit-containing NMDA receptors: not just one-trick ponies. *Trends in Neurosciences*, 2012, **35**(4): 240-249
- [9] Siegler Retchless B, Gao W, Johnson J W. A single GluN2 subunit residue controls NMDA receptor channel properties *via* intersubunit interaction. *Nature Neuroscience*, 2012, **15** (3): 406-413, S1-2
- [10] Maki B A, Cole R, Popescu G K. Two serine residues on GluN2A C-terminal tails control NMDA receptor current decay times. *Channels (Austin)*, 2013, **7**(2): 126-132
- [11] Rao A, Craig A M. Activity regulates the synaptic localization of the NMDA receptor in hippocampal neurons. *Neuron*, 1997, **19**(4): 801-812
- [12] Pickard L, Noel J, Henley J M, *et al.* Developmental changes in synaptic AMPA and NMDA receptor distribution and AMPA receptor subunit composition in living hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2000, **20**(21): 7922-7931
- [13] Harris A Z, Pettit D L. Extrasynaptic and synaptic NMDA receptors form stable and uniform pools in rat hippocampal slices. *J Physiology*, 2007, **584** (Pt 2): 509-519
- [14] Groc L, Heine M, Cousins S L, *et al.* NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(49): 18769-18774
- [15] Ivanov A, Pellegrino C, Rama S, *et al.* Opposing role of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in regulation of the extracellular signal-regulated kinases (ERK) activity in cultured rat hippocampal neurons. *J Physiol*, 2006, **572**(3): 789-798
- [16] Monyer H, Burnashev N, Laurie D J, *et al.* Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron*, 1994, **12**(3): 529-540
- [17] Philpot B D, Sekhar A K, Shouval H Z, *et al.* Visual experience and deprivation bidirectionally modify the composition and function of NMDA receptors in visual cortex. *Neuron*, 2001, **29**(1): 157-169
- [18] Elias G M, Elias L A B, Apostolides P F, *et al.* Differential trafficking of AMPA and NMDA receptors by SAP102 and PSD-95 underlies synapse development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(52): 20953-20958
- [19] Bellone C, Nicoll R A. Rapid bidirectional switching of synaptic NMDA receptors. *Neuron*, 2007, **55**(5): 779-785
- [20] Matta J A, Ashby M C, Sanz-Clemente A, *et al.* mGluR5 and NMDA receptors drive the experience- and activity-dependent NMDA receptor NR2B to NR2A subunit switch. *Neuron*, 2011, **70**(2): 339-351
- [21] Tovar K R, Westbrook G L. Mobile NMDA receptors at hippocampal synapses. *Neuron*, 2002, **34**(2): 255-264
- [22] Goebel-Goody S M, Davies K D, Alvstad Linger R M, *et al.* Phospho-regulation of synaptic and extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptors in adult hippocampal slices. *Neuroscience*, 2009, **158**(4): 1446-1459
- [23] Choi D W, Maulucci-Gedde M, Kriegstein A R. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neuroscience*, 1987, **7** (2): 357-368
- [24] Gould E, Cameron H A, McEwen B S. Blockade of NMDA receptors increases cell death and birth in the developing rat dentate gyrus. *J Comp Neurol*, 1994, **340**(4): 551-565
- [25] Bading H, Greenberg M E. Stimulation of protein tyrosine phosphorylation by NMDA receptor activation. *Science*, 1991, **253** (5022): 912-914
- [26] Stanika R I, Pivovarova N B, Brantner C A, *et al.* Coupling diverse routes of calcium entry to mitochondrial dysfunction and glutamate excitotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(24): 9854-9859
- [27] Papadia S, Stevenson P, Hardingham N R, *et al.* Nuclear Ca²⁺ and the cAMP response element-binding protein family mediate a late phase of activity-dependent neuroprotection. *J Neuroscience*, 2005, **25**(17): 4279-4287
- [28] Zhang S J, Steijaert M N, Lau D, *et al.* Decoding NMDA receptor signaling: identification of genomic programs specifying neuronal survival and death. *Neuron*, 2007, **53**(4): 549-562
- [29] Hardingham G E, Chawla S, Cruzalegui F H, *et al.* Control of recruitment and transcription activating function of CBP determines gene regulation by NMDA receptors and L-type calcium channels. *Neuron*, 1999, **22**(4): 789-798
- [30] Sala C, Rudolph-Correia S, Sheng M. Developmentally regulated NMDA receptor dependent dephosphorylation of cAMP response element-binding protein (CREB) in hippocampal neurons. *J Neuroscience*, 2000, **20**(10): 3529-3536
- [31] Kim M J, Dunah A W, Wang Y T, *et al.* Differential roles of

- NR2A-and NR2B-containing NMDA receptors in Ras-ERK signaling and AMPA receptor trafficking. *Neuron*, 2005, **46**(5): 745–760
- [32] Hardingham G E, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2010, **11**(10): 682–696
- [33] Hardingham G E, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci*, 2002, **5**(5): 405–414
- [34] Karpova A, Mikhaylova M, Bera S, *et al.* Encoding and transducing the synaptic or extrasynaptic origin of NMDA receptor signals to the nucleus. *Cell*, 2013, **152**(5): 1119–1133
- [35] Papouin T, Ladépêche L, Ruel J, *et al.* Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell*, 2010, **150**(3): 633–646
- [36] Brigman J L, Wright T, Talani G, *et al.* Loss of GluN2B-containing NMDA receptors in CA1 hippocampus and cortex impairs Long-Term Depression, reduces dendritic spine density, and disrupts learning. *J Neuroscience*, 2010, **30**(13): 4590–4600
- [37] Wang C C, Held R G, Chang S C, *et al.* A critical role for GluN2B-containing NMDA receptors in cortical development and function. *Neuron*, 2011, **72**(5): 789–805
- [38] Morris R G, Anderson E, Lynch G S, *et al.* Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 1986, **319**(6065): 774–776
- [39] Lee Y S, Silva A J. The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2009, **10**(2): 126–140
- [40] Müller L, Tokay T, Porath K, *et al.* Enhanced NMDA receptor-dependent LTP in the epileptic CA1 area *via* upregulation of NR2B. *Neurobiology of Disease*, 2013, **54**: 183–193
- [41] Miyashita T, Oda Y, Horiuchi J, *et al.* Mg²⁺ block of Drosophila NMDA receptors is required for Long-Term Memory formation and CREB-dependent gene expression. *Neuron*, 2012, **74**(5): 887–898
- [42] Sanhueza M, Fernandez-Villalobos G, Stein I S, *et al.* Role of the CaMKII/NMDA receptor complex in the maintenance of synaptic strength. *J Neuroscience*, 2011, **31**(25): 9170–9178
- [43] Sanhueza M, Lisman J. The CaMKII/NMDAR complex as a molecular memory. *Molecular Brain*, 2013, **6**(1): 1–8
- [44] Halt A R, Dallapiazza R F, Zhou Y, *et al.* CaMKII binding to GluN2B is critical during memory consolidation. *EMBO J*, 2012, **31**(5): 1203–1216
- [45] Ikonovic M D, Mizukami K, Warde D, *et al.* Distribution of glutamate receptor subunit NMDAR1 in the hippocampus of normal elderly and patients with Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*, 1999, **160**(1): 194–204
- [46] Sze C, Bi H, Kleinschmidt-DeMasters B K, *et al.* N-Methyl-D-aspartate receptor subunit proteins and their phosphorylation status are altered selectively in Alzheimer's disease. *J Neuroscience*, 2001, **182**(2): 151–159
- [47] Selkoe D J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 2002, **298**(5594): 789–791
- [48] Snyder E M, Nong Y, Almeida C G, *et al.* Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid- β . *Nature Neuroscience*, 2005, **8**(8): 1051–1058
- [49] Kurup P, Zhang Y, Xu J, *et al.* A β -mediated NMDA receptor endocytosis in Alzheimer's Disease involves ubiquitination of the tyrosine phosphatase STEP61. *J Neurosci*, 2010, **30** (17): 5948–5957
- [50] Cisse' M, Halabisky B, Harris J, *et al.* Reversing EphB2 depletion rescues cognitive functions in Alzheimer model. *Nature*, 2011, **469**(7328): 47–52
- [51] Henderson J T, Georgiou J, Jia Z, *et al.* The receptor tyrosine kinase EphB2 regulates NMDA dependent synaptic function. *Neuron*, 2001, **32**(6): 1041–1056
- [52] Li S, Jin M, Koeglperger T, *et al.* Soluble A β oligomers inhibit Long-Term Potentiation through a mechanism involving excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors. *J Neurosci*, 2011, **31**(18): 6627–6638
- [53] Xia P, Chen H S, Zhang D, *et al.* Memantine preferentially blocks extrasynaptic over synaptic NMDA receptor currents in hippocampal autapses. *J Neurosci*, 2010, **30**(33): 11246–11250
- [54] Talantova M, Sanz-Blasco S, Zhang X, *et al.* A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(27): E2518–2527
- [55] Suberbielle E, Sanchez P E, Kravitz A V, *et al.* Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nat Neurosci*, 2013, **16**(5): 613–621

Progress in The Studies on Synaptic and Extrasynaptic NMDA Receptors and The Roles in Alzheimer's Disease*

LI Xing-Yu¹⁾, GAO Can^{2)**}

¹⁾ Jiangsu Key Laboratory of Brain Disease Bioinformation, Research Center for Biochemistry and Molecular Biology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China;

²⁾ Jiangsu Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004, China)

Abstract Extrasynaptic NMDA receptors, which locate in the extrasynaptic site rather than synaptic site have shown to mediate cell death pathway, while synaptic NMDA receptors play an important role in learning and memory and mediate cell survival pathway. This review discussed the reasons of their different distribution between synaptic and extrasynaptic sites, the different molecular mechanisms for signaling pathways of cell fate, as well as their roles in Alzheimer's disease (AD) based on the structure and function of NMDA receptors. Finally, we proposed a reasonable outlook on the treatment of AD from the view of extrasynaptic NMDA receptor.

Key words synaptic, extrasynaptic, NMDAR, ERK, CREB, AD

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00320

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81273489), The Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK2012582), Major University Science Research Program of Jiangsu Province (12KJA180008). Project Funded by 333 of Jiangsu Province.

**Corresponding author.

Tel: 86-516-83262693, E-mail: gaocan@xzmc.edu.cn

Received: July 9, 2013 Accepted: June 18, 2014