

36. Υποδοχέας NMDA

Σύνοψη

Ο υποδοχέας είναι ένας ιονοτροπικός υποδοχέας του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικό οξύ, ο διάυλος του οποίου είναι διαπερατός στα ιόντα νατρίου και καλίου καθώς και την δίοδο ιόντων ασβεστίου υπό προϋποθέσεις. Συνεπώς, ενεργοποίησή του οδηγεί σε μεικτό ρεύμα κατιόντων που είναι εκπολωτικό, άρα διεγερτικό. Ο υποδοχέας NMDA εμπλέκεται σε ένα σύνολο κυτταρικών διεργασιών, ενώ ο πιο χαρακτηριστικός του ρόλος συνίσταται στη θεμελιώδη συμβολή του σε διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας και συνακόλουθα διεργασίες μάθησης και μνήμης. Ο υποδοχέας NMDA παρουσιάζει τη μοναδική λειτουργική ιδιότητα να ενεργοποιείται (περιλαμβανομένης της διάνοιξης του διαύλου του) μέσω μιας διπλής και χρονικά συνδυασμένης συνθήκης: την απελευθέρωση και δέσμευση του γλουταμικού στον υποδοχέα και την εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης. Αυτή η ιδιότητα του προσδίδει την ικανότητα ανίχνευσης της χρονικά συνδυασμένης ενεργοποίησης του προσυναπτικού και μετασυναπτικού κυττάρου, δηλαδή την ικανότητα ανίχνευσης συνειρμού. Αυτή η μοναδική ιδιότητα του υποδοχέα NMDA να ανιχνεύει τον συνειρμό μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής δραστηριότητας αποτελεί την αναγκαία και ικανή συνθήκη για την επαγωγή διεργασιών συναπτικής πλαστικότητας, ενώ ταυτόχρονα ερμηνεύει τις τρεις βασικές ιδιότητες του φαινομένου της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης (εξειδίκευση εισόδου, συνεργατικότητα και συνειρμικότητα). Ο διάυλος του υποδοχέα NMDA είναι διαπερατός στα Ca^{2+} , τα οποία εισερχόμενα στο κύτταρο μπορούν να επάγουν ή να ρυθμίσουν πλήθος κυτταρικών διεργασιών, με πιο σημαντικές αυτές που οδηγούν σε φαινόμενα μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας. Αυτές οι ιδιότητες του υποδοχέα NMDA τον καθιστούν έναν θεμελιώδη κυτταρικό παράγοντα επαγωγής φαινομένων συναπτικής πλαστικότητας. Επίσης, πολύ σημαντική είναι η ρύθμιση της ενεργότητας του υποδοχέα NMDA από μια πληθώρα μορίων, μεταξύ των οποίων ιδιαίτερα σημαντικούς ρόλους παίζουν διάφορες πρωτεϊνοκινάσες. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που συνδέουν άμεσα τον υποδοχέα NMDA με τις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες.

Προαπαιτούμενη γνώση

Απαραίτητες είναι οι βασικές γνώσεις γύρω από τη συναπτική διαβίβαση και τους υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών (βλ. κεφ. «Σύναψη και Συναπτική Διαβίβαση» και «Νευροδιαβιβαστές»), ενώ πρόσθετα στοιχεία για τη σύνδεση του υποδοχέα NMDA με διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας και μνήμης αναφέρονται στα κεφάλαια «Ασβέστιο», «Πλαστικότητα».

36.1 Γενικά και Δομικά Χαρακτηριστικά του Υποδοχέα NMDA

Ο υποδοχέας NMDA είναι ένας από τους ιονοτροπικούς υποδοχείς του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικό οξύ στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ένας από τους πιο μελετημένους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών γενικώς. Ο όρος NMDA προκύπτει από τη συνθετική χημική ουσία N-methyl-D-aspartic acid (N-μεθυλ-D-ασπαρτικό οξύ), η οποία παρουσιάζει υψηλή αγκιστεία δέσμευσης για τον συγκεκριμένο υποδοχέα. Ο υποδοχέας NMDA ανήκει στους ιονοτροπικούς υποδοχείς, οι οποίοι είναι μεγάλα διαμεμβρανικά πρωτεϊνικά συμπλέγματα που συνήθως συγκροτούνται από πέντε ή τέσσερις υπομονάδες με πέντε διαμεμβρανικά τμήματα (Waxham, 2004). Στους υποδοχείς αυτούς δέσμευση του νευροδιαβιβαστή προκαλεί μεταβολές στη στερεοδιαμόρφωση που οδηγεί στη λειτουργική ενεργοποίηση του υποδοχέα. Οι υποδοχείς NMDA υφίστανται ως ετεροπολυμερή πρωτεϊνικά σύμπλοκα συγκροτούμενοι από υπομονάδες δύο διαφορετικών υποτύπων, των NR1 και NR2A-D (Husi, 2004· McBain & Mayer, 1994). Έτσι, φαίνεται ότι ο υποδοχέας NMDA συγκροτείται ως τετραμερές από δύο NR1 και δύο NR2 υπομονάδες. Ως εκ τούτου, στον εγκέφαλο υφίσταται ένα μεγάλο πλήθος διαφορετικών δομικά και λειτουργικά υποδοχέων NMDA (Kohr, 2006· Paoletti & Neyton, 2007· Sanz-Clemente, Nicoll & Roche, 2013). Το γλουταμικό δεσμεύεται στις υπομονάδες NR2, ενώ η υπομονάδα NR1 φέρει θέση δέσμευσης για την ενδογενή ουσία γλυκίνη, η οποία δρα ως συναγωνιστής σε συνδυασμό με το γλουταμικό (Johnson & Ascher, 1987). Διάνοιξη του διαύλου του υποδοχέα NMDA επιτρέπει τη δίοδο μεικτού ρεύματος ιόντων νατρίου (Εικόνα 36.1).

36.2 Λειτουργικές Ιδιότητες του Υποδοχέα NMDA

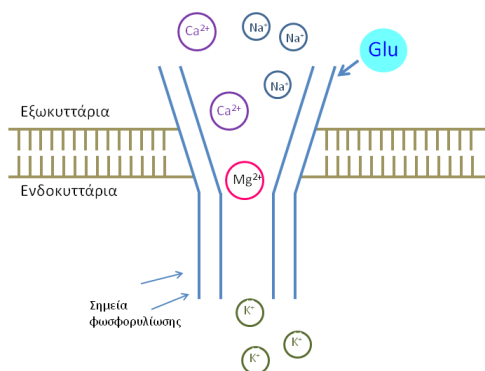
Ο υποδοχέας NMDA εμπλέκεται σε διάφορες πτυχές της ανάπτυξης, των διεργασιών μάθησης και μνήμης,

καθώς και σε διεργασίες κυτταρικής καταστροφής που επάγεται από εγκεφαλική βλάβη (Regan, Romero-Hernandez & Furukawa, 2015· Vyklicky et al., 2014). Ο υποδοχέας NMDA παρουσιάζει ορισμένες μοναδικές βιοφυσικές ιδιότητες, οι οποίες ουσιαστικά αφορούν τη διάνοιξη του διαύλου του. Συγκεκριμένα, για τη διάνοιξη του διαύλου του υποδοχέα NMDA απαιτούνται δύο συνθήκες: πρώτον, η ενεργοποίηση του υποδοχέα από το γλουταμικό, το οποίο απελευθερώνεται από την προσυναπτική απόληξη, και δεύτερον, επαρκής μεμβρανική εκπόλωση, ώστε να απομακρυνθούν τα Mg^{2+} από τον διάυλο (Εικόνα 36.1). Μόνον κάτω από αυτές τις συνθήκες μπορεί να υπάρξει διαμεμβρανικό ρεύμα κατιόντων δια μέσου του διαύλου του υποδοχέα (Ascher & Nowak, 1988· Mayer, MacDermott, Westbrook, Smith & Barker, 1987· Mayer & Westbrook, 1987· Nowak, Bregestovski, Ascher, Herbet & Prochiantz, 1984). Αυτή η διπλή απαίτηση για τη λειτουργική ενεργοποίησή του, την διάνοιξη του διαύλου του, καθιστά τον υποδοχέα NMDA συναπτικό *ανιχνευτή σύμπτωσης (coincidence detector)* των δύο αυτών γεγονότων (Seeburg et al., 1995· Wigstrom & Gustafsson, 1986). Δηλαδή, λόγω αυτών των ιδιοτήτων, ο υποδοχέας NMDA ανιχνεύει τη χρονική σύμπτωση της ύπαρξης του νευροδιαβιβαστή και της μετασυναπτικής εκπόλωσης, δύο γεγονότα τα οποία σηματοδοτούν – εκφράζουν την ενεργοποίηση του προ και μετασυναπτικού κυττάρου αντίστοιχα. Αυτή η ιδιότητα ανίχνευσης δύο χρονικώς συνδεδεμένων γεγονότων προσδίδει στον υποδοχέα NMDA το πολύ βασικό από μνημονική άποψη χαρακτηριστικό ανίχνευσης συνειρμού και μάλιστα στο μοριακό επίπεδο. Η σημασία της ιδιότητας αυτής της ανίχνευσης καθίσταται σαφής από τη δεύτερη σημαντική ιδιότητα του υποδοχέα NMDA, η οποία συνίσταται στη διαπερατότητα του διαύλου του στα ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}). Πράγματι, ο διάυλος του υποδοχέα NMDA εκτός από τα μονοσθενή κατιόντα Na^+ και K^+ , είναι διαπερατός και στα ιόντα ασβεστίου Ca^{2+} (MacDermott, Mayer, Westbrook, Smith & Barker, 1986· Mayer & Westbrook, 1987· Nowak et al., 1984). Όμως, η είσοδος των Ca^{2+} δια μέσου του διαύλου του υποδοχέα NMDA είναι εφικτή, όταν τα μόρια ενός άλλου δισθενούς κατιόντος, του μαγνησίου (Mg^{2+}), τα οποία όμως δεν μπορούν να περάσουν δια μέσου του διαύλου του NMDA, απομακρυνθούν από τον διάυλο. Το Mg^{2+} βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο και σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις αποκλείει τον διάυλο του NMDA. Έτσι, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες και κυτταρική «ηρεμία», ο διάυλος του υποδοχέα NMDA παραμένει κλειστός, λόγω ακριβώς της παραμονής των ιόντων μαγνησίου εντός του διαύλου. Αυτός ο αποκλεισμός του διαύλου του NMDA από τα Mg^{2+} είναι τασεοεξαρτώμενος υπό την έννοια ότι με αλλαγή του μεμβρανικού δυναμικού και συγκεκριμένα με εκπόλωση της συναπτικής μεμβράνης αυτός ο αποκλεισμός αναστέλλεται μέσω απομάκρυνσης των Mg^{2+} από τον διάυλο (Ascher & Nowak, 1986, 1988, 2009· Nowak et al., 1984). Έτσι, σε μεμβρανικό δυναμικό πιο αρνητικό από τα -50 mV ο αποκλεισμός του διαύλου από το Mg^{2+} είναι πλήρης, ακόμα και εάν το γλουταμικό είναι δεσμευμένο στον υποδοχέα και δεν υφίσταται ρεύμα δια μέσου του υποδοχέα, ο οποίος έτσι δεν μπορεί να συμβάλλει στο ταχύ διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό το οποίο παράγεται από τον υποδοχέα AMPA. Συνεπώς, η ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA είναι τόσο χημειοελεγχόμενη (από το γλουταμικό) όσο και τασεοεξαρτώμενη (από την εκπόλωση) και η χρονική συνύπαρξη του γλουταμικού και της εκπόλωσης είναι η ικανή και αναγκαία συνθήκη για την ενεργοποίηση του υποδοχέα και τη διάνοιξη του διαύλου.

Στην πραγματικότητα, ο διάυλος του NMDA είναι διαπερατός και σε άλλα δισθενή κατιόντα εκτός του Ca^{2+} , όπως είναι το βάριο (Ba^{2+}) και το κάδμιο (Cd^{2+}), ενώ δεν είναι διαπερατός σε άλλα δισθενή κατιόντα, όπως το κοβάλτιο (Co^{2+}), νικέλιο (Ni^{2+}) και μαγγάνιο (Mn^{2+}), όπως συμβαίνει με το Mg^{2+} . Αυτή η μεγάλη διαφορά μεταξύ των δισθενών κατιόντων φαίνεται ότι οφείλεται στην ταχύτητα ανταλλαγής των μορίων του νερού μεταξύ αυτών που περιβάλλουν το κατιόν και αυτών του υδατικού διαλύματος. Η ταχύτητα ανταλλαγής είναι περίπου χίλιες φορές μεγαλύτερη για τα ιόντα που διαπερνούν τον διάυλο σε σχέση με εκείνα που δεν τον διαπερνούν και τον αποκλείουν, τον μπλοκάρουν. Η διαφορά στη διαπερατότητα του διαύλου για τα διάφορα δισθενή κατιόντα γίνεται κατανοητή με την παραδοχή ότι κάθε ιόν μπορεί να περάσει δια μέσου του διαύλου μόνον σε αφυδατωμένη κατάσταση, δηλαδή μετά απομάκρυνση των μορίων του νερού που το περιβάλλουν, και την πολύ μεγάλη διαφορά στην ταχύτητα ανταλλαγής των μορίων του νερού. Εναλλακτικά, θα μπορούσε να υπάρχει ένα σημείο υψηλής αγκιστείας για τα ιόντα Mg^{2+} εντός του διαύλου στο οποίο δεσμεύεται το ιόν αυτό και μπλοκάρει τον διάυλο (Hammond, 2001). Σημειώνεται ότι ο διάυλος του NMDA είναι πιο φαρδύς στην εξωκυττάρια πλευρά της μεμβράνης, ενώ στενεύει στο εσωτερικό του. Έτσι, το Mg^{2+} εισχωρεί μέχρι ενός σημείου και μετά μπλοκάρει τον διάυλο. Τα Ca^{2+} που θα εισρεύσουν μέσω του υποδοχέα NMDA μετά από ενεργοποίησή του και διάνοιξη του διαύλου του μπορούν να οδηγήσουν σε απελευθέρωση περαιτέρω Ca^{2+} από ενδοκυττάρια αποθήκες (Emptage, Bliss, & Fine, 1999), (βλ. επίσης κεφ. «Ασβέστιο»). Η εισροή Ca^{2+} μέσω του υποδοχέα NMDA αποτελεί μια πολύ βασική συνθήκη για την επαγωγή μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας (βλ. κεφ. «Ασβέστιο»). Υπέρμετρη, όμως, εισροή Ca^{2+} μέσω του υποδοχέα NMDA μπορεί να αποβεί τοξική για το κύτταρο (Fan & Raymond, 2007) και κατά συνέπεια υπερενεργότητα του υποδοχέα έχει συνδεθεί με μια ποικιλία νευροεκφυλιστικών διαταραχών (Chung, 2013· Hardingham & Bading, 2010· Zhou & Sheng, 2013).

Ο υποδοχέας NMDA συγκριτικά με τους άλλους ιονοτροπικούς υποδοχείς του γλουταμικού (δηλαδή υποδοχείς AMPA και καϊνικούς) έχει πολύ αργές κινητικές, με σταθερές ενεργοποίησης (~7 ms) και απενεργοποίησης (200 ms & 1-3 s) που μπορούν να εξηγηθούν μέσω ενός πολύ αργού αποδέσμευσης του γλουταμικού από τον υποδοχέα (Lester, Clements, Westbrook, & Jahr, 1990). Έτσι, ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA θα οδηγήσει σε ένα αργό και συνεπώς θα προκαλέσει μια παρατεταμένη εκπόλωση της μεμβράνης. Ο υποδοχέας δεν συμμετέχει στην ταχεία διεγερτική συναπτική διαβίβαση ούτε στην πρόκληση δυναμικών ενέργειας, αλλά συμβάλλει στην επιμήκυνση των διεγερτικών δυναμικών, στην εισροή Ca^{2+} στο κύτταρο και την επαγωγή μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας (Dickenson, 2001 · Hammond, 2001). Το ρεύμα Ca^{2+} συμβάλλει επίσης σημαντικά στο εκπολωτικό ρεύμα δια μέσου του υποδοχέα NMDA. Οι παρατεταμένες εκπολώσεις δια μέσου του NMDA συμβάλλουν σημαντικά στην επιληπτοειδή δραστηριότητα (Dingledine, Hynes, & King, 1986 · Webster, 2001). Η δυνατότητα συγκρότησης του υποδοχέα από διαφορετικές υπομονάδες οδηγεί στην ύπαρξη υποδοχέων NMDA με διαφορετικές μεταξύ τους λειτουργικές ιδιότητες (Wyllie, Livesey, & Hardingham, 2013).

Η εκπόλωση για την ενεργοποίηση του διαύλου του NMDA μπορεί να προέρχεται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων AMPA του γλουταμικού, οι οποίοι βρίσκονται γειτονικά των NMDA στις συνάψεις του γλουταμικού (συναπτική εκπόλωση). Επίσης, σημαντικά γεγονότα τα οποία μπορούν να εκπολώσουν πολύ αποτελεσματικά τη μετασυναπτική περιοχή περιλαμβάνουν τα δενδριτικά δυναμικά ενέργειας, τα οποία μπορούν να προκαλούνται μέσω τασεοελεγχόμενων διαύλων νατρίου ή ασβεστίου, και τα ανάδρομα συμβατικά δυναμικά ενέργειας, στα οποία σημαντική συμβολή φαίνεται να έχουν οι τασεοελεγχόμενοι διάυλοι Ca^{2+} στην δενδριτική περιοχή. Ακόμα, η εκπόλωση που προκαλείται από το ρεύμα Ca^{2+} μέσω των δενδριτικών τασεοελεγχόμενων διαύλων του μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA. Για περισσότερα στοιχεία γύρω από τους ρόλους των διαύλων του Ca^{2+} βλ. κεφ. «Ασβέστιο». Επίσης, η ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA ελέγχεται ισχυρά μέσω της GABAεργικής συναπτικής αναστολής (προκαλείται από τη δραστηριότητα ανασταλτικών διανευρώνων που χρησιμοποιούν ως διαβιβαστή το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, GABA) (Alger & Nicoll, 1982 · Chalifoux & Carter, 2011 · Wigstrom & Gustafsson, 1983). Αυτό συμβαίνει μέσω της υπερπόλωσης της μετασυναπτικής μεμβράνης που προκαλεί η ενεργοποίηση των ανασταλτικών συνάψεων, η οποία ενισχύει τη δράση των ιόντων μαγνησίου στον αποκλεισμό του διαύλου του υποδοχέα NMDA.



Εικόνα 36.1 Αδρό σχεδιάγραμμα του υποδοχέα NMDA. Δείχνεται το σημείο δέσμευσης του γλουταμικού (Glu) καθώς και διάφορα σημεία τροποποίησης του υποδοχέα στην ενδοκυττάρια πλευρά του. Παρατηρήστε ότι ο διάυλος του υποδοχέα είναι διαπερατός για τα ιόντα νατρίου και καλίου καθώς και ασβεστίου. Η δίοδος, όμως, των ιόντων ασβεστίου αποκλείεται από την παρουσία των ιόντων μαγνησίου.

36.3 Μηχανισμοί Ρύθμισης του Υποδοχέα NMDA

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η ενεργότητα του υποδοχέα NMDA καθορίζεται μέσω της ανίχνευσης της ταυτόχρονης παρουσίας του γλουταμικού και της μετασυναπτικής εκπόλωσης. Ωστόσο, ο NMDA επηρεάζεται επίσης από μια πληθώρα άλλων παραγόντων και έτσι καθίσταται ένας βασικός παράγοντας ολοκλήρωσης της κυτταρικής σηματοδότησης. Πολλές από τις βιοχημικές διεργασίες ρύθμισης του NMDA εξυπηρετούν μηχανισμούς

νισμούς ρύθμισης του βαθμού εισροής Ca^{2+} στη μετασυναπτική περιοχή. Επίσης, ενώ η ανίχνευση της ταυτόχρονης παρουσίας του γλουταμικού και της εκπόλωσης συνιστά έναν μηχανισμό ολοκλήρωσης πληροφορίας, ο οποίος περιορίζεται ουσιαστικά στο πολύ σύντομο διάστημα (μερικών χιλιοστών του δευτερολέπτου) της διάρκειας της εκπόλωσης, οι διεργασίες ολοκλήρωσης βιοχημικών σημάτων (όπως είναι οι αλλαγές της συγκέντρωσης ενός δευτερογενούς μηνύτορα ή η αυξημένη δραστηριότητα μιας πρωτεϊνοκινάσης) που μπορούν να πραγματοποιηθούν με τη δράση του NMDA διαρκούν πολύ περισσότερο.

Οι υπομονάδες του υποδοχέα NMDA έχουν πολλά σημεία μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η ρύθμιση του υποδοχέα (Collingridge et al., 2013· Regan et al., 2015). Οι μοριακοκυτταρικοί μηχανισμοί ρύθμισης της ενεργότητας του NMDA ως ένα τελικό αποτέλεσμα έχουν τη μεταβολή του ιοντικού ρεύματος διαμέσου του υποδοχέα. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω μεταβολής της πιθανότητας να είναι ανοικτός ο διάυλος του υποδοχέα και της αγωγιμότητάς του, όταν είναι σε ανοικτή κατάσταση, δηλαδή μπορεί να μεταβάλλεται ο ρυθμός διέλευσης των ιόντων δια μέσου του διαύλου. Επίσης, μπορεί να ρυθμίζεται η αγγιστεία των μορίων που προσδένονται φυσιολογικά στον υποδοχέα, ενώ και ο αριθμός των υποδοχέων που βρίσκονται στη μεμβράνη μπορεί να αλλάξει. Αύξηση του ιοντικού ρεύματος μπορεί να επιτυγχάνεται μέσω φωσφορυλίωσης του υποδοχέα NMDA από κινάσες της τυροσίνης (Chen & Roche, 2007· Raymond, Tingley, Blackstone, Roche, & Huganir, 1994). Η φωσφορυλίωση του υποδοχέα από μια άλλη κινάση, την πρωτεϊνοκινάση C (PKC), προκαλεί αύξηση του ρεύματος δια μέσου του υποδοχέα (Chen & Roche, 2007· Logan, Rivera & Leonard, 1999). Η πρωτεϊνοκινάση A (PKA) που εξαρτάται από την cAMP μπορεί, επίσης, να αυξήσει την ενεργότητα του υποδοχέα μέσω ενός περίπλοκου μηχανισμού (Chen & Roche, 2007· Westphal et al., 1999).

Επίσης, επάνω στον υποδοχέα NMDA υπάρχει μία θέση δέσμευσης για την πρωτεΐνη καλμοδουλίνη, στην οποία δεσμεύεται το Ca^{2+} (ασβεστιοδεσμευτική πρωτεΐνη) (Ehlers, Zhang, Bernhardt & Huganir, 1996). Δέσμευση της Ca^{2+} -καλμοδουλίνης στους υποδοχείς NMDA προκαλεί μια τετραπλή μείωση στην πιθανότητα να είναι ο διάυλος του NMDA ανοικτός. Η ενεργοποίηση της καλμοδουλίνης μπορεί να συμβεί από το Ca^{2+} , το οποίο εισέρχεται μέσω του ίδιου του υποδοχέα NMDA, που με αυτό τον τρόπο προκαλεί μια βραχύχρονη συνιστώντας έτσι έναν μηχανισμό αρνητικής ανάδρασης. Με αυτόν τον τρόπο ο NMDA ουσιαστικά αποτελεί έναν μηχανισμό υπολογισμού του βαθμού εισροής Ca^{2+} . Οξειδοαναγωγική ρύθμιση από το οξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί έναν νεοδιερευνηθέντα μηχανισμό μείωσης του ρεύματος μέσω μείωσης της διάνοιξης του διαύλου του υποδοχέα (Choi & Lipton, 2000). Άλλες ουσίες που ρυθμίζουν τον NMDA είναι κυτταρικές ουσίες που ανήκουν στις πολυαμίνες και περιλαμβάνουν τη σπερμίνη και σπερμιδίνη, οι οποίες σε συνδυασμό με ενεργοποίηση του υποδοχέα μέσω αγωνιστή του προκαλούν ενίσχυση της συναπτικής διαβίβασης στα πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπου.

Εκτενείς αναφορές και κατάλογοι ενδογενών παραγόντων και ουσιών που ρυθμίζουν την ενεργότητα του υποδοχέα NMDA καθώς και των μοριακοκυτταρικών παραγόντων που είναι απαραίτητοι για την φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα NMDA παρατίθενται στις πιο κάτω δημοσιεύσεις: (Collingridge et al., 2013· Husi, 2004· Sweatt, 2010).

36.4 Ρόλος του Υποδοχέα NMDA στη Συναπτική Πλαστικότητα και τη Μνήμη

Ο υποδοχέας NMDA παίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε διάφορα φαινόμενα βραχύχρονης και μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας (Park et al., 2014) και μέσω κυρίως αυτού του ρόλου έχει βασική εμπλοκή σε διεργασίες μάθησης και μνήμης (Morris, 2013). Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο υποδοχέας NMDA εμπλέκεται στις διεργασίες συναπτικής πλαστικότητας εντοπίζονται κυρίως στην ιδιότητα του υποδοχέα να επιτρέπει την εισροή Ca^{2+} τον ενδοκυττάριο χώρο. Αυτό συνιστά τη βασική διεργασία έναρξης επαγωγής συνακόλουθων βιοχημικών μονοπατιών που θα οδηγήσουν ή θα συμβάλουν στη μεταβολή της συναπτικής διαβίβασης, δηλαδή τη συναπτική πλαστικότητα που εκτίθενται στα κεφ. «Πλαστικότητα» και «Ασβέστιο». Οι πρώτες μελέτες που απέδειξαν την εμπλοκή του υποδοχέα NMDA στη συναπτική πλαστικότητα και μάλιστα στη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (long-term potentiation, LTP) πραγματοποιήθηκαν τη δεκαετία του '80 (Collingridge, Kehl, & McLennan, 1983a· Harris & Cotman, 1986· Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986· Wigstrom & Gustafsson, 1983). Ταυτόχρονα, δείχτηκε ότι η άνοδος της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου Ca^{2+} μετά από έντονη εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης, στην οποία βρίσκονται οι υποδοχείς NMDA, ήταν σημαντικοί παράγοντες στην επαγωγή LTP (Collingridge, Kehl, & McLennan, 1983b· Lynch, Larson, Kelso, Barrionuevo, & Schottler, 1983), (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»).

Η ιδιάζουσα ιδιότητα του υποδοχέα NMDA να ανιχνεύει τον συνειρμό μεταξύ προσυναπτικής και μετασυναπτικής δραστηριότητας και να οδηγεί σε μακρόχρονη ενδυνάμωση τις συγκεκριμένες συνάψεις στις οποίες βρίσκεται ο υποδοχέας, ουσιαστικά ερμηνεύει τις τρεις βασικές ιδιότητες της LTP, εξειδίκευση εισόδου,

συνεργατικότητα και συνειρμικότητα (βλ. κεφ. «Πλαστικότητα»). Η εξειδίκευση συμβαίνει, αφού ενισχύονται οι συνάψεις στις οποίες βρίσκεται ο ενεργοποιούμενος υποδοχέας. Η συνεργατικότητα προκύπτει από την αναγκαιότητα ύπαρξης έντονης εκπόλωσης της μετασυναπτικής μεμβράνης, ώστε να ανοίξει ο διάυλος του υποδοχέα και να εισέλθουν Ca^{2+} στο κύτταρο. Η έντονη εκπόλωση μπορεί να προκύψει μέσω σύγχρονης ενεργοποίησης ενός επαρκούς πληθυσμού γειτονικών συνάψεων σε μία περιοχή ή μέσω ταχέως επαναλαμβανόμενης διαδοχικής ενεργοποίησης της ίδιας σύναψης, ή ακόμα και μέσω δημιουργίας ανάδρομων ή δενδριτικών δυναμικών ενέργειας (βλ. κεφ. «Ασβέστιο» και «Πλαστικότητα»). Συνοπτικά, ο υποδοχέας NMDA εξυπηρετεί τις συνθήκες της εξειδίκευσης, της συνεργατικότητας και της συνειρμικότητας, οι οποίες αποτελούν χαρακτηριστικά τόσο της LTP όσο και της μνήμης, στο μοριακό επίπεδο. Αναλυτικά στοιχεία για τους τρόπους μέσω των οποίων επιτυγχάνεται επαρκής μετασυναπτική εκπόλωση για την ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA καθώς και πιο εκτενής ανάλυση των τριών ιδιοτήτων (εξειδίκευση, συνεργατικότητα και συνειρμικότητας) δίδονται στο κεφ. «Πλαστικότητα».

Για πρώτη φορά αποδείχτηκε ο ρόλος του υποδοχέα NMDA στη μάθηση και τη μνήμη από τον Richard Morris και τους συνεργάτες του το 1986 χρησιμοποιώντας τον υδάτινο λαβύρινθο και τη μαθησιακή δοκιμασία εκμάθησης χωρικών σχέσεων (Morris et al., 1986), μερικά χρόνια αργότερα από την απόδειξη της εμπλοκής του υποδοχέα στη μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Στη δοκιμασία αυτή, η οποία περιγράφεται αναλυτικά στο κεφάλαιο «Ιππόκαμπος», έγινε φαρμακολογικός αποκλεισμός των υποδοχέων NMDA στον ιππόκαμπο μέσω έκχυσης ενός ανταγωνιστή του στην περιοχή των εγκεφαλικών κοιλιών με τη βοήθεια μιας μικροαντλίας εγκατεστημένης στο κρανίο του πειραματόζωου (επίμυς). Συνοπτικά, η δοκιμασία συνίστατο στην εκμάθηση της θέσης μιας βυθισμένης αόρατης εξέδρας (στην οποία το ζώο θέλει να ανέβει) μέσα σε μία δεξαμενή με αδιαφανές νερό, μέσω της εκμάθησης των χωρικών σχέσεων διάφορων αντικειμένων στο δωμάτιο πειραματισμού. Τα πειράματα αυτά απέδειξαν ότι ο φαρμακολογικός αποκλεισμός των υποδοχέων NMDA πριν την εκπαίδευση των πειραματόζωων στη συγκεκριμένη δοκιμασία, εκτός του ότι απέκλειε την επαγωγή LTP στις συνάψεις του ιππόκαμπου (συγκεκριμένα στις συνάψεις μεταξύ της διατητραίνουσας οδού και των κυττάρων της οδοντωτής έλικας), προκαλούσε σοβαρή βλάβη στην ικανότητα των επιμύων να μάθουν τη θέση της αόρατης εξέδρας. Έκτοτε, πολλές μελέτες επιβεβαίωσαν και επεξέτειναν αυτές τις παρατηρήσεις (Bliss, Collingridge & Morris, 2007).

Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι ο ρόλος του υποδοχέα NMDA στη μνήμη εντοπίζεται στην αρχική φάση της κωδικοποίησης και όχι κατά την περίοδο της αποθήκευσης (Morris, 2013), παρόμοια όπως εντοπίζεται στη φάση της επαγωγής της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης και όχι στη διατήρησή της. Η ικανότητα του υποδοχέα να ανιχνεύει τη σύμπτωση γεγονότων στο κυτταρικό επίπεδο και ο οποίος βρίσκεται σε μια εγκεφαλική περιοχή, όπως ο ιππόκαμπος, που εμπλέκεται στην αυτόματη «σύλληψη» της συνειρμικής πληροφορίας που εμπεριέχεται στις βιοματικές εμπειρίες, φαντάζει ιδανική για την ανίχνευση τέτοιων συνειρμών και την πυροδότηση των μοριακοκυτταρικών εκείνων διεργασιών που θα οδηγήσουν στον σχηματισμό του σχετικού μνημονικού αποτυπώματος που θα αντιπροσωπεύει τη βιοματική εμπειρία (Morris, 2013). Ένα θέμα που εγείρεται συχνά στη συζήτηση γύρω από τον ρόλο του υποδοχέα NMDA στη μάθηση και τη μνήμη σχετίζεται με τις πιθανές παράπλευρες αρνητικές δράσεις που μπορεί να έχουν οι ανταγωνιστές του υποδοχέα που χρησιμοποιούνται σε συμπεριφορικά πειραματικά πρωτόκολλα επί των αισθητικών και κινητικών λειτουργιών του πειραματικού υποκειμένου. Οι πιθανές αυτές συνέπειες θα μπορούσαν να επηρεάζουν έμμεσα τις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες και, συνεπώς, επιδόσεις. Μπορεί, επίσης, να υφίσταται και η αντίστροφη επίδραση, δηλαδή οι μαθησιακές δυσκολίες που προκαλούνται λόγω αποκλεισμού του NMDA μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά τις αισθητικοκινητικές διεργασίες.

Η σύγχρονη μοριακή βιολογία μέσω των μεθοδολογιών τη γενετικής μηχανικής έχει προσφέρει νέες δυνατότητες χειρισμού και ρύθμισης των μορίων που εμπλέκονται στη μνήμη, όπως είναι ο υποδοχέας NMDA. Για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας αυτές τις μεθοδολογίες είναι δυνατόν είτε να εξαλειφθεί είτε να αυξηθεί μέσω υπερέκφρασης ένα συγκεκριμένο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση πρωτεϊνικού μορίου σημαντικού στη λειτουργία της μνήμης (Silva, Stevens, Tonegawa & Wang, 1992· Tsien, Huerta & Tonegawa, 1996· Wilson & Tonegawa, 1997). Αρκετές ενδείξεις υπάρχουν και για τον ρόλο συγκεκριμένων υπομονάδων του υποδοχέα στις μαθησιακές και μνημονικές διεργασίες. Για παράδειγμα, υπερέκφραση της υπομονάδας NR2B στον εγκέφαλο πειραματόζωων ενισχύει την ικανότητα για μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση (LTP) καθώς και τις επιδόσεις σε διάφορες πειραματικές δοκιμασίες μνήμης (Tang et al., 1999). Τέτοιες προσεγγίσεις έχουν συμβάλει στην αντίληψη ότι ο υποδοχέας NMDA εμπλέκεται στον σχηματισμό μνήμης και θα μπορούσαν να αποτελέσουν μοχλό θεραπευτικής αντιμετώπισης μνημονοσχετιζόμενων διαταραχών (Cooke & Bliss, 2003· Ferrer-Montiel & Montal, 1999· Lee, Choi, & Kim, 2015). Επίσης, οι πολλές θέσεις πάνω στον υποδοχέα NMDA, μέσω των οποίων μπορεί να ρυθμιστεί η λειτουργικότητά του, αφήνει πολλά περιθώρια

για διερεύνηση της θετικής δράσης ενός μεγάλου εύρους ουσιών επί των νοητικών και κυρίως μνημονικών ικανοτήτων (Collingridge et al., 2013) (βλ. επίσης κεφ. «Ενισχυτικά Νόησης και Μνήμης»).

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Alger, B. E., & Nicoll, R. A. (1982). Feed-forward dendritic inhibition in rat hippocampal pyramidal cells studied in vitro. *J Physiol*, *328*, 105-123.
- Ascher, P., & Nowak, L. (1986). A patch-clamp study of excitatory amino acid activated channels. *Adv Exp Med Biol*, *203*, 507-511.
- Ascher, P., & Nowak, L. (1988). The role of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture. *J Physiol*, *399*, 247-266.
- Ascher, P., & Nowak, L. (2009). Early biophysics of the NMDA receptor channel. *J Physiol*, *587*(Pt 19), 4563-4564. doi: 10.1113/jphysiol.2009.178640
- Bliss, T. V., Collingridge, G. L., & Morris, R. (2007). Synaptic Plasticity in the Hippocampus. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 343-474).
- Chalifoux, J. R., & Carter, A. G. (2011). GABAB receptor modulation of synaptic function. *Curr Opin Neurobiol*, *21*(2), 339-344. doi: 10.1016/j.conb.2011.02.004
- Chen, B. S., & Roche, K. W. (2007). Regulation of NMDA receptors by phosphorylation. *Neuropharmacology*, *53*(3), 362-368. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.05.018
- Choi, Y. B., & Lipton, S. A. (2000). Redox modulation of the NMDA receptor. *Cell Mol Life Sci*, *57*(11), 1535-1541.
- Chung, C. (2013). NMDA receptor as a newly identified member of the metabotropic glutamate receptor family: clinical implications for neurodegenerative diseases. *Mol Cells*, *36*(2), 99-104. doi: 10.1007/s10059-013-0113-y
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1983a). The antagonism of amino acid-induced excitations of rat hippocampal CA1 neurones in vitro. *J Physiol*, *334*, 19-31.
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., & McLennan, H. (1983b). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol*, *334*, 33-46.
- Collingridge, G. L., Volianskis, A., Bannister, N., France, G., Hanna, L., Mercier, M., . . . Jane, D. E. (2013). The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology*, *64*, 13-26. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.051>
- Cooke, S. F., & Bliss, T. V. (2003). The genetic enhancement of memory. *Cell Mol Life Sci*, *60*(1), 1-5.
- Dickenson, A. H. (2001). Amino Acids: Excitatory. In R. A. Webster (Ed.), *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function* (pp. 211-223). Chichester: John Wiley & Sons, LTD.
- Dingledine, R., Hynes, M. A., & King, G. L. (1986). Involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in epileptiform bursting in the rat hippocampal slice. *J Physiol*, *380*, 175-189.
- Ehlers, M. D., Zhang, S., Bernhardt, J. P., & Huganir, R. L. (1996). Inactivation of NMDA receptors by direct interaction of calmodulin with the NR1 subunit. *Cell*, *84*(5), 745-755.
- Emptage, N., Bliss, T. V., & Fine, A. (1999). Single synaptic events evoke NMDA receptor-mediated release of calcium from internal stores in hippocampal dendritic spines. *Neuron*, *22*(1), 115-124.
- Fan, M. M., & Raymond, L. A. (2007). N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease. *Prog Neurobiol*, *81*(5-6), 272-293. doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.11.003
- Ferrer-Montiel, A. V., & Montal, M. (1999). Engineering the NMDA receptor channel lining. *Methods Mol Biol*, *128*, 167-178. doi: 10.1385/1-59259-683-5:167
- Hammond, C. (2001). The Ionotropic Glutamate Receptors. In C. Hammond (Ed.), *Cell Mol Neurobiol* (2nd ed., pp. 251-273): Academic Press.
- Hardingham, G. E., & Bading, H. (2010). Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*, *11*(10), 682-696. doi: 10.1038/nrn2911
- Harris, E. W., & Cotman, C. W. (1986). Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. *Neurosci Lett*, *70*(1), 132-137.
- Husi, H. (2004). NMDA receptors, neural pathways, and protein interaction databases. *Int Rev Neurobiol*, *61*, 49-77. doi: 10.1016/S0074-7742(04)61003-8
- Johnson, J. W., & Ascher, P. (1987). Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*, *325*(6104), 529-531. doi: 10.1038/325529a0
- Kohr, G. (2006). NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. *Cell Tissue Res*, *326*(2), 439-446. doi: 10.1007/s00441-006-0273-6
- Lee, E. J., Choi, S. Y., & Kim, E. (2015). NMDA receptor dysfunction in autism spectrum disorders. *Curr*

Opin Pharmacol, 20, 8-13. doi: 10.1016/j.coph.2014.10.007

- Lester, R. A., Clements, J. D., Westbrook, G. L., & Jahr, C. E. (1990). Channel kinetics determine the time course of NMDA receptor-mediated synaptic currents. *Nature*, 346(6284), 565-567. doi: 10.1038/346565a0
- Logan, S. M., Rivera, F. E., & Leonard, J. P. (1999). Protein kinase C modulation of recombinant NMDA receptor currents: roles for the C-terminal C1 exon and calcium ions. *J Neurosci*, 19(3), 974-986.
- Lynch, G., Larson, J., Kelso, S., Barrionuevo, G., & Schottler, F. (1983). Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature*, 305(5936), 719-721.
- MacDermott, A. B., Mayer, M. L., Westbrook, G. L., Smith, S. J., & Barker, J. L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 321(6069), 519-522. doi: 10.1038/321519a0
- Mayer, M. L., MacDermott, A. B., Westbrook, G. L., Smith, S. J., & Barker, J. L. (1987). Agonist- and voltage-gated calcium entry in cultured mouse spinal cord neurons under voltage clamp measured using arsenazo III. *J Neurosci*, 7(10), 3230-3244.
- Mayer, M. L., & Westbrook, G. L. (1987). Permeation and block of N-methyl-D-aspartic acid receptor channels by divalent cations in mouse cultured central neurones. *J Physiol*, 394, 501-527.
- McBain, C. J., & Mayer, M. L. (1994). N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev*, 74(3), 723-760.
- Morris, R. G. (2013). NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology*, 74, 32-40. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.014
- Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319(6056), 774-776. doi: 10.1038/319774a0
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., & Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307(5950), 462-465.
- Paoletti, P., & Neyton, J. (2007). NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*, 7(1), 39-47. doi: 10.1016/j.coph.2006.08.011
- Park, P., Volianskis, A., Sanderson, T. M., Bortolotto, Z. A., Jane, D. E., Zhuo, M., . . . Collingridge, G. L. (2014). NMDA receptor-dependent long-term potentiation comprises a family of temporally overlapping forms of synaptic plasticity that are induced by different patterns of stimulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369(1633), 20130131. doi: 10.1098/rstb.2013.0131
- Raymond, L. A., Tingley, W. G., Blackstone, C. D., Roche, K. W., & Huganir, R. L. (1994). Glutamate receptor modulation by protein phosphorylation. *J Physiol Paris*, 88(3), 181-192.
- Regan, M. C., Romero-Hernandez, A., & Furukawa, H. (2015). A structural biology perspective on NMDA receptor pharmacology and function. *Curr Opin Struct Biol*, 33, 68-75. doi: 10.1016/j.sbi.2015.07.012
- Sanz-Clemente, A., Nicoll, R. A., & Roche, K. W. (2013). Diversity in NMDA receptor composition: many regulators, many consequences. *Neuroscientist*, 19(1), 62-75. doi: 10.1177/1073858411435129
- Seeburg, P. H., Burnashev, N., Kohr, G., Kuner, T., Sprengel, R., & Monyer, H. (1995). The NMDA receptor channel: molecular design of a coincidence detector. *Recent Prog Horm Res*, 50, 19-34.
- Silva, A. J., Stevens, C. F., Tonegawa, S., & Wang, Y. (1992). Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, 257(5067), 201-206.
- Sweatt, D. J. (2010). *Mechanisms of Memory*: Academic Press.
- Tang, Y. P., Shimizu, E., Dube, G. R., Rampon, C., Kerchner, G. A., Zhuo, M., . . . Tsien, J. Z. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, 401(6748), 63-69. doi: 10.1038/43432
- Tsien, J. Z., Huerta, P. T., & Tonegawa, S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 87(7), 1327-1338.
- Vyklicky, V., Korinek, M., Smejkalova, T., Balik, A., Krausova, B., Kaniakova, M., . . . Vyklicky, L. (2014). Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res*, 63 Suppl 1, S191-203.
- Waxham, M. N. (2004). Neurotransmitter Receptors. In J. H. Byrne & J. L. Roberts (Eds.), *From Molecules to Networks. An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience* (pp. 299-334): Elsevier, Academic Press.
- Webster, R. A. (2001). The Epilepsies. In R. A. Webster (Ed.), *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function* (pp. 325-350). Chichester: John Wiley & Sons, LTD.
- Westphal, R. S., Tavalin, S. J., Lin, J. W., Alto, N. M., Fraser, I. D., Langeberg, L. K., . . . Scott, J. D. (1999).

- Regulation of NMDA receptors by an associated phosphatase-kinase signaling complex. *Science*, 285(5424), 93-96.
- Wigstrom, H., & Gustafsson, B. (1983). Facilitated induction of hippocampal long-lasting potentiation during blockade of inhibition. *Nature*, 301(5901), 603-604.
- Wigstrom, H., & Gustafsson, B. (1986). Postsynaptic control of hippocampal long-term potentiation. *J Physiol (Paris)*, 81(4), 228-236.
- Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (1997). Synaptic plasticity, place cells and spatial memory: study with second generation knockouts. *Trends Neurosci*, 20(3), 102-106.
- Wyllie, D. J. A., Livesey, M. R., & Hardingham, G. E. (2013). Influence of GluN2 subunit identity on NMDA receptor function. *Neuropharmacology*, 74, 4-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.01.016>
- Zhou, Q., & Sheng, M. (2013). NMDA receptors in nervous system diseases. *Neuropharmacology*, 74, 69-75. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.030>