# The Role of Glutamate Receptors, Synaptic Ion Channels, and Trkb Receptor in Learning and Memory

**Ali Jahanbazi Jahan-Abad*, Nasim Shah Hamzei, Leyla Alizadeh**

Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

***Article Info:***

***Received:*** **8 Aug 2015** ***Accepted*****: 25 Sep 2015**

## ABSTRACT

***Introduction:*** Long-term potentiation (LTP) is a generic term that applies to a form of activity-dependent plasticity that induced by high-frequency or theta burst stimulation and results in enhancement of synaptic transmission. LTP has a key role in learning and memory. Different types of LTP have been observed in distinctive areas of the central nervous system. Hippocampal CA1 area is vital for the formation of long-term memory. ***Conclusion:*** Several studies have been shown the importance of signaling pathways in the development of memory and learning. In this review is intended to present an overview of the role of synaptic ion channels, ionotropic and metabotropic glutamate receptors as well as TrkB receptor in LTP formation of learning and memory.

***Key words:***

1. Long-Term Potentiation
2. Learning
3. Memory
4. Receptors, Glutamate

* ***Corresponding Author:*** Ali Jahanbazi Jahan-Abad

**E-mail:** *a.jahanbazi65@yahoo.com*

# نقش گیرنده‌های وابسته به گلوتامات، کانال‌های یونی سیناپسی و TrkB در حافظه و یادگیری

**علی جهانبازی جهان آباد*، نسیم شاه حمزه‌ای، لیلا علیزاده**

مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

**اطلاعات مقاله:**

**تاریخ دریافت:** ۱۷ مرداد ۱۳۹۴

**تاریخ پذیرش:** ۳ مهر ۱۳۹۴

## چکیده

**مقدمه:** تقویت طولانی‌مدت یک اصطلاح کلی است که به یک فرم از پلاستیسیتهٔ وابسته به فعالیت به کار می‌رود که با فرکانس بالا یا تحریک انفجاری تتا القاء می‌شود و به افزایش انتقال سیناپسی منجر میشود. تقویت طولانی‌مدت در یادگیری و حافظه نقش کلیدی دارد. انواع مختلفی از تقویت طولانی‌مدت در نواحی مشخصی از سیستم عصبی مرکزی مشاهده شده است. ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ برای تشکیل حافظهٔ بلندمدت حیاتی است. **نتیجه‌گیری:** مطالعات متعددی اهمیت مسیرهای پیام‌رسانی را در توسعهٔ حافظه و یادگیری نشان داده‌اند. در این مطالعهٔ مروری تلاش شده است که یک نمای کلی از نقش کانال‌های یونی سیناپسی، گیرنده‌های یونوتروپیک و متابوتروپیک گلوتامات و همچنین گیرندهٔ TrKB در تشکیل تقویت طولانی‌مدت یادگیری و حافظه ارائه گردد.

**کلید واژه‌ها:**

۱. تقویت طولانی‌مدت
۲. یادگیری
۳. حافظه
۴. گیرنده‌های گلوتامات

* **نویسنده مسئول:** علی جهانبازی جهان آباد

**آدرس الکترونیکی:** *a.jahanbazi65@yahoo.com*

## مقدمه

سال‌هاست که پلاستیسیتی سیناپس در سیستم عصبی مرکزی پستانداران مورد بررسی قرار گرفته است. اصطلاح پلاستیسیتهٔ سیناپسی در واقع به‌عنوان یکسری تغییرات مداوم وابسته به فعالیت در قدرت سیناپس‌ها معرفی شده است (۲، ۱). اشکال متعددی از پلاستیسیتهٔ سیناپسی طولانی‌مدت در سیستم عصبی مرکزی پستانداران شناسایی شده است که از جملهٔ این موارد می‌توان به تقویت طولانی‌مدت (LTP)[1] اشاره کرد. LTP، انعکاسی از پلاستیسیتهٔ سیناپسی می‌باشد که به دنبال افزایش طولانی‌مدت فعالیت انتقالات سیناپس‌های تحریکی در پی تحریکات الکتریکی مکرر ایجاد می‌شود و از جمله فرایندهای بسیار مهمی است که با حافظه و یادگیری در ارتباط است (۴، ۳).

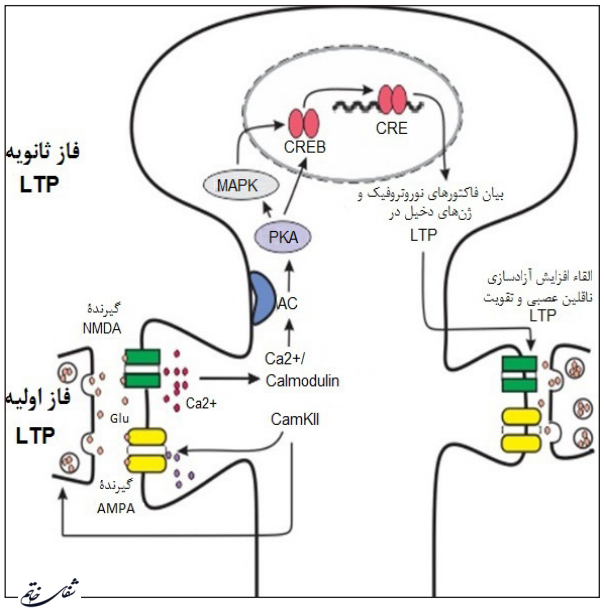
انواع مختلف LTP در نواحی متفاوتی از سیستم عصبی مرکزی پستانداران نظیر آمیگدال[2] (۵)، قشر مغز[3] (۶)، استراتوم[4] (۷)، سربلوم[5] (۸) و هسته‌های آکومبنس[6] (۹) مشاهده شده است. LTP به دو نوع وابسته به NMDA[7] و غیر وابسته به NMDA (از طریق کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L) تقسیم می‌شود. فرایند LTP در دو مرحلهٔ متوالی انجام می‌گیرد که شامل: فاز اولیهٔ LTP (E-LTP)[8] و فاز ثانویهٔ LTP (L-LTP)[9] است (۱۱، ۱۰).

هیپوکامپ نقش بسیار مهمی در تشکیل حافظه بازی می‌کند و یکی از مهمترین نواحی است که LTP در آنجا صورت می‌گیرد (۱۲). ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ، به‌عنوان ناحیه‌ای از مغز که در تشکیل حافظهٔ طولانی‌مدت بسیار ضروری است، یک مدل معمول برای درک فرایند LTP است (۱۳). فرایند LTP در سیناپس‌های ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ با دوره‌های کوتاهی از تحریکات پیش‌سیناپسی مکرر شروع می‌شوند، سپس ملکول‌های گلوتامات به‌عنوان ناقلین عصبی[10] تحریکی از پایانه‌های عصبی این سیناپس‌ها آزاد می‌شوند و گیرنده‌های[11] یونوتروپیک وابسته به گلوتامات شامل AMPA[12] و NMDA و کائنات[13] و همین‌طور گیرنده‌های متابوتروپیک را در ناحیهٔ پس‌سیناپسی فعال می‌کنند (۱۴).

باز شدن گیرنده‌های NMDA در طول القاء LTP منجر به ورود کلسیم و آغاز یکسری آبشارهای پیام‌رسانی[14] بیوشیمیایی می‌شود که محصول نهایی آن ایجاد LTP و تشکیل حافظه می‌باشد. از جمله گیرنده‌های یونی دیگری که در فرایند یادگیری و LTP نقش دارند می‌توان به گیرنده‌های نیکوتینیک اسید استیل کولین (nAChRs)[15] و گیرنده‌های GABA[16] اشاره کرد (۱۴). در سال‌های اخیر نقش کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (۱۵) و همین‌طور کانال‌های پتاسیمی (۱۶) و گیرنده تیروزین کینازی TrKB[17] در ایجاد LTP مشخص شده است (۱۷). لذا در مطالعهٔ حاضر به بررسی نقش و عملکرد گیرنده‌های یونی ذکر شده، کانال‌های کلسیمی و پتاسیمی و همین‌طور گیرندهٔ TrKB در ایجاد LTP پرداخته می‌شود و در ادامهٔ هر بحث به بررسی آبشارهای پیام‌رسانی که متعاقب فعال شدن این گیرنده‌ها به وجود می‌آیند پرداخته می‌شود.

## فاز اولیه و فاز ثانویهٔ LTP

فاز اولیهٔ LTP حدود ۱ تا ۳ ساعت طول می‌کشد و در نتیجهٔ یک تحریک الکتریکی منفرد ایجاد می‌شود (این فاز تأثیری بر بیان ژن‌ها ندارد)-(۱۸). فاز ثانویهٔ LTP بیش از ۲۴ ساعت طول می‌کشد و می‌تواند در نتیجهٔ چهار تحریک متوالی ایجاد شود. این فاز بر خلاف فاز اولیه سبب القاء بیان یکسری از ژن‌ها می‌شود (تصویر ۱). فاز ثانویهٔ LTP نیازمند فعال شدن پروتئین کیناز A (PKA)[18]، پروتئین کینازهای فعال کنندهٔ میتوژن (MAPK)[19] و پروتئین متصل شونده به عناصر پاسخ به cAMP (CREB)[20] می‌باشد (۲۰، ۱۹).




**تصویر ۱**- تصویر شماتیک رویدادهای دخیل در فاز اولیه و ثانویهٔ LTP. الف- یک تحریک الکتریکی منفرد می‌تواند با فعالسازی گیرنده‌های NMDA سبب شروع فاز اولیهٔ LTP شود. فعالسازی این گیرنده از طریق افزایش جریان ورود کلسیم به سلول‌های پس سیناپسی و فراخوانی یکسری پیامبرهای ثانویه نظیر پروتئین کیناز وابسته به کالمودولین و کلیسم (CaMKII) می‌شود که این کیناز با فسفریله کردن گیرنده‌های AMPA و از طرف دیگر افزایش انتقال این گیرنده‌ها به سطح غشاء سیناپسی سبب القاء ایجاد فاز اولیهٔ LTP می‌شود (۲۱). CaMKII همین‌طور از طریق ارسال یکسری پیام‌ها از ناحیهٔ پس سیناپس به ناحیهٔ پیش سیناپس سبب افزایش رهاسازی ناقلین عصبی در فضای سیناپسی می‌شود. ب- فاز ثانویهٔ LTP می‌تواند در نتیجهٔ چهار تحریک متوالی ایجاد شود. در این حالت با افزایش ورود کلسیم به فضای پس سیناپس و متعاقب آن فعال شدن CaMKII سبب فعالسازی آدنیلیل سیکلاز می‌شود که در نهایت منجر به فعال شدن PKA و MAPK می‌شود (۲۲). MAPK نیز با ورود به هسته و فسفریلاسیون CREB سبب القاء بیان یکسری ژن‌ها می‌شود که در القاء فاز ثانویهٔ LTP و همین‌طور تسهیل فرایند رها شدن ناقلین عصبی در فضای سیناپسی نقش دارند (۲۴-۲۱).

[1] Long-term potentiation
[2] Amygdala
[3] Cortex
[4] Striatum
[5] Cerebrum
[6] Nucleus accumbens
[7] N-methyl-d-aspartic acid
[8] Early LTP
[9] Late LTP
[10] Neurotransmitters
[11] Receptors
[12] α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
[13] Kainate
[14] Signaling
[15] Nicotinic acetylcholine receptors
[16] Gamma-aminobutyric acid
[17] Tropomyosin receptor kinase B
[18] Protein kinase A
[19] Mitogen-activated protein kinase
[20] cAMP response element-binding protein

## نقش و اهمیت گیرنده‌های یونوتروپیک وابسته به گلوتامات در ایجاد LTP

با اگزوسیتوز وزیکول‌های سیناپسی از ناحیهٔ پیش‌سیناپس و متعاقب آن رها شدن ناقلین عصبی در فضای سیناپسی، ناقلین عصبی آزاد شده در فضای سیناپسی منتشر می‌شوند و با رسیدن به غشای پس‌سیناپسی به گیرنده‌های اختصاصی خود متصل می‌شوند (۲۵). گیرنده‌های یونوتروپیک واقع در این ناحیه، کانال‌های یونی دریچه‌دار وابسته به لیگاندی هستند که در پاسخ به ناقلین عصبی آزاد شده از ناحیهٔ پیش‌سیناپس فعال می‌شوند (۲۶). معمول‌ترین ناقل عصبی تحریک کننده‌ای که در سیناپس‌های تحریکی عمل می‌کند گلوتامات می‌باشد (۲۷)، درحالی‌که در سیناپس‌های مهاری، GABA به‌عنوان ناقل عصبی مهاری عمل می‌کند (۲۸). گیرنده‌های وابسته به گلوتامات نوع NMDA (۲۹)، AMPA (۳۰) و کائنات (۳۱) از جمله گیرنده‌های غشایی یونوتروپیک هستند که در ایجاد پلاستیسیتهٔ سیناپسی در سیناپس‌های تحریکی نقش دارند (تصویر ۲). هر سه گیرندهٔ کانال‌های یونی هستند که نسبت به سدیم و پتاسیم نفوذپذیر هستند. فعال شدن گیرنده‌های یونوتروپیک NMDA و AMPA منجر به جریان شدید رو به داخل سدیم و کلسیم و جریان ضعیف رو به خارج پتاسیم توسط این گیرنده‌ها می‌شود که نتیجهٔ نهایی آن دپلاریزاسیون نورون‌های پس‌سیناپسی است (۳۲، ۳۳).

در طول چندین دهه است که نقش و اهمیت گیرنده‌های AMPA در انتقالات سیناپس‌های تحریکی شناخته شده است و مشخص شده است که تنظیم فعالیت گیرنده‌های AMPA نقش قابل ملاحظه‌ای در بیان LTP دارد. گیرنده‌های AMPA توسط چهار ژن (GRIA1[21] تا GRIA4) کد می‌شوند. هر گیرندهٔ AMPA از چهار زیرواحد تشکیل شده است که می‌تواند ترکیبی هترودایمر یا هومودایمر از چهار زیرواحد GRIA1 تا GRIA4 باشد. اغلب APMAR ها حداقل دارای یک زیرواحد GRIA2 می‌باشند (۳۵، ۳۴). ورود کلسیم از طریق گیرنده‌های AMPA توسط زیرواحد GRIA2 تنظیم می‌شود، به‌طوری که بیان زیاد mRNA این زیر واحد سبب کاهش ورود کلیسم می‌شود؛ بنابراین گیرنده‌های AMPA هایی که از تجمع زیرواحدهای GRIA2 تشکیل شده‌اند در مقایسه با آن‌هایی که از زیرواحدهای GRIA1، GRIA3 و GRIA4 تشکیل شده‌اند، نسبت به یون‌های کلسیم نفوذ ناپذیر می‌باشند (نظیر گیرنده‌های AMPA که در بسیاری از نورون‌های گابائرژیگ بیان می‌شوند). تحقیقات نشان داده است که LTP در موش‌های موتانت GRIA2 افزایش می‌یابد (۳۳).

گیرندهٔ NMDA هتروتترامری متشکل از دو زیر واحد GluN1 و GluN2 است که در میان آن جایگاهی برای اتصال منیزیم وجود دارد (۳۶). ارتباط بین تغییرات جریان ولتاژ و گیرنده‌های NMDA نشان داده است، زمانی که پتانسیل غشاء منفی است (نزدیک به پتانسیل استراحت)، یون‌های منیزیم وارد منافذ گیرندهٔ NMDA می‌شوند و از عبور یون‌های دیگر ممانعت می‌کنند.گیرنده‌های NMDA بعد از رها شدن گلوتامات از پیش‌سیناپس، بیش از چند صد میلی‌ثانیه باز باقی می‌مانند که این مدت زمان طولانی‌تر از مدت زمان باز ماندن گیرنده‌های AMPA (چند میلی ثانیه) می‌باشد. گیرنده‌های NMDA سرعت کمتری نسبت به گیرنده‌های AMPA دارند، به‌طوری که بعد از آزاد شدن گلوتامات به فضای سیناپسی،گیرنده‌های NMDA نسبت به گیرنده‌های AMPA کندتر فعال می‌شوند. در پتانسیل مثبت غشاء گیرنده‌های NMDA دارای بیشترین میزان نفوذپذیری می‌باشند.

لازم به ذکر است که گیرنده‌های NMDA تنها زمانی در هدایت جریان نقش دارند که گلوتامات به آن‌ها متصل شده باشد و نورون‌های پس‌سیناپس نیز دپلاریزه شده باشند، به عبارت دیگر باز شدن گیرنده‌های NMDA وابسته به فعال شدن هر دو نورون پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی می‌باشد؛ بنابراین گیرنده‌های NMDA در ایجاد اشکال مختلف پلاستیسیتهٔ سیناپس نقش ضروری دارند (۳۳). لذا طی فرایند دپلاریزاسیون، یون‌های منیزیم از منافذ این گیرنده‌ها خارج می‌شوند و بدین ترتیب به یون‌های سدیم، پتاسیم و کلسیم اجازهٔ عبور داده می‌شود. افزایش غلظت کلسیم در سلول‌های پس‌سیناپسی در نتیجهٔ فعال شدن گیرنده‌های NMDA، یک عامل مهم در القاء LTP می‌باشد. یکی از اولین نتایج حاصل از افزایش کلسیم سلولی در پایین دست این مسیر، این است که ورود کلسیم در ناحیهٔ پس‌سیناپسی منجر به فعال شدن CaMKII[22] می‌شود (۳۷، ۱۱). اگرچه این پروتئین به صورت پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی بیان می‌شود، بیان آن به‌خصوص در ناحیهٔ پس‌سیناپسی بسیار بالا است (۳۸). به نظر می‌رسد CaMKII در نورون‌ها احتمالاً به‌عنوان رابطی بین افزایش کلسیم داخل سلولی و پلاستیسیتهٔ نورونی عمل می‌کند (۱۱).

در سال ۱۹۸۹ دو گروه مختلف گزارش کردند که مهارکننده‌های CaMKII از ایجاد فرایند LTP در ناحیهٔ CA1 ممانعت به عمل می‌آورند (۴۰، ۳۹). فعالسازی CaMKII از طریق اتوفسفریلاسیون ریشهٔ ترئونین ۲۸۶ آن رخ می‌دهد (۴۲، ۴۱). تحقیقات نشان داده است که موتاسیون در این کیناز (در نتیجهٔ جایگزینی ترئونین با آلانین) از انجام فرایند اتوفسفریلاسیون آن ممانعت به عمل می‌آورد و در این شرایط ایجاد فرایند LTP تضعیف می‌شود (۴۳)؛ بنابراین یافته‌های حاصل نشان می‌دهد که فعالسازی CaMKII برای بیان LTP ضروری می‌باشد. فعال شدن CaMKII می‌تواند آبشارهای پیام‌رسانی مختلفی را به راه بیاندازد. در یکی از مهمترین این مسیرها CaMKII از طریق فسفریلاسیون گیرنده‌های AMPA سبب افزایش انتقال یون‌ها از این کانال‌های یونی می‌شود. از طرف دیگر افزایش فعالیت CaMKII در افزایش الحاق گیرنده‌های AMPA به غشاء سلول‌های عصبی نیز نقش دارد (۴۴).

مطالعات متعددی نیز نشان داده‌اند که LTP وابسته به یکسری آبشارهای پیام‌رسانی سلولی می‌باشد که با افزایش غلظت داخل سلولی cAMP تحریک می‌شود؛ این امر منجر

[21] Glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 1
[22] Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II
[23] Kainate receptors

به فعالسازی PKA می‌شود و در نهایت سبب فعالسازی فاکتور رونویسی CREB می‌شود. البته تحقیقات انجام گرفته روی فاز اولیهٔ LTP نشان داده است که در این فاز، فرایند LTP با استفاده از مهارکننده‌های CaMKII مهار می‌شود اما تحت تأثیر مهارکننده‌های PKA قرار نمی‌گیرد، درحالی‌که در فاز دوم LTP، این فرایند در اثر مهارکننده‌های PKA نیز مهار می‌شود (۴۵، ۲۲). البته در این مورد یافته‌های متناقضی وجود دارد؛ به‌طوری که یکسری از گروه‌های تحقیقاتی دیگر نشان داده‌اند که مهارکننده‌های PKA در فاز اولیهٔ LTP هم می‌توانند فرایند LTP را مهار کنند؛ بنابراین در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که فرایند LTP در ناحیهٔ پیش‌سیناپس و پس‌سیناپس می‌تواند منجر به فعال شدن PKA شود و مهار پروتئین کیناز PKA سبب مهار LTP می‌شود (۴۵).

گیرنده‌های یونوتروپیک کائنات (KARs)[۲۳]، کانال‌های یونی پنتامری هستند که در هر دو غشاء پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی یافت می‌شوند و با اتصال به گلوتامات آزاد شده در فضای سیناپسی به انتقال یون‌های سدیم و کلسیم به داخل سلول کمک می‌کنند و بدین ترتیب در نواحی هیپوکامپ و سیستم تالاموکورتیکال در حافظه و یادگیری نقش دارند. (۴۶).

از جمله گیرنده‌های یونی دیگری که در فرایند یادگیری و LTP نقش دارند می‌توان به گیرنده‌های نیکوتینیک اسید استیل کولین (nAChRs) [۲۴] و گیرنده‌های GABA اشاره کرد (۴۸، ۴۷). گیرنده‌های nACh کانال‌های یونی پنتامریکی هستند که لیگاندهای آن شامل نیکوتین و استیل کولین می‌باشند. این گیرنده‌های یونوتروپیک نسبت به سدیم و پتاسیم و تا حدودی نسبت به کلسیم نفوذپذیر هستند (۴۹). این گیرنده‌ها در ناحیهٔ هیپوکامپ و در دو غشاء پیش‌سیناپس و پس‌سیناپس یافت می‌شوند و نقش مهم آن‌ها در حافظه و یادگیری توسط چندین گروه تحقیقاتی نشان داده شده است اما مکانسیم‌های ملکولی دخیل در آن شناخته نشده است. البته به نظر می‌رسد که فعالیت گیرندهٔ nACh در غشاء پس‌سیناپسی در برداشته شدن Mg از گیرنده‌های NMDA و بدین ترتیب در تسهیل فرایند LTP می‌باشد (۵۰).

گیرندهٔ یونوتروپیک GABA در سیناپس‌های ناحیهٔ هیپوکامپ (نورون‌های پس‌سیناپسی) واقع شده است و در واقع یک کانال یونی نفوذ پذیر به کلر می‌باشد که لیگاند آن GABA است (۵۱). GABA یک ناقل عصبی مهاری است که به دو گیرندهٔ یونی GABA-A و GABA-B متصل می‌شود (۵۳، ۵۲). کانال‌های یونی GABA-A به یون‌های کلر نفوذپذیر می‌باشند و بدین ترتیب در هیپرپلاریزه کردن نورون‌های پس‌سیناپسی واقع در ناحیهٔ CA1-CA3 هیپوکامپ نقش ایفاء می‌کنند (۴۸). مطالعات انجام گرفته حاکی از آن است که با افزایش بیان ناقل عصبی GABA، این ناقل عصبی می‌تواند با اتصال به کانال‌های یونی GABA-A و متعاقب آن سرکوب فعالیت تحریکی نورون‌های پس‌سیناپسی سبب جلوگیری از القاء فرایند LTP شود؛ بنابراین گیرندهٔ یونی GABA-A واقع در هیپوکامپ بدین ترتیب نقش خود را در تنظیم پلاستیسیتهٔ سیناپسی و حافظه و یادگیری ایفاء می‌کند (۵۴).

## نقش گیرنده‌های متابوتروپیک وابسته به گلوتامات در ایجاد LTP

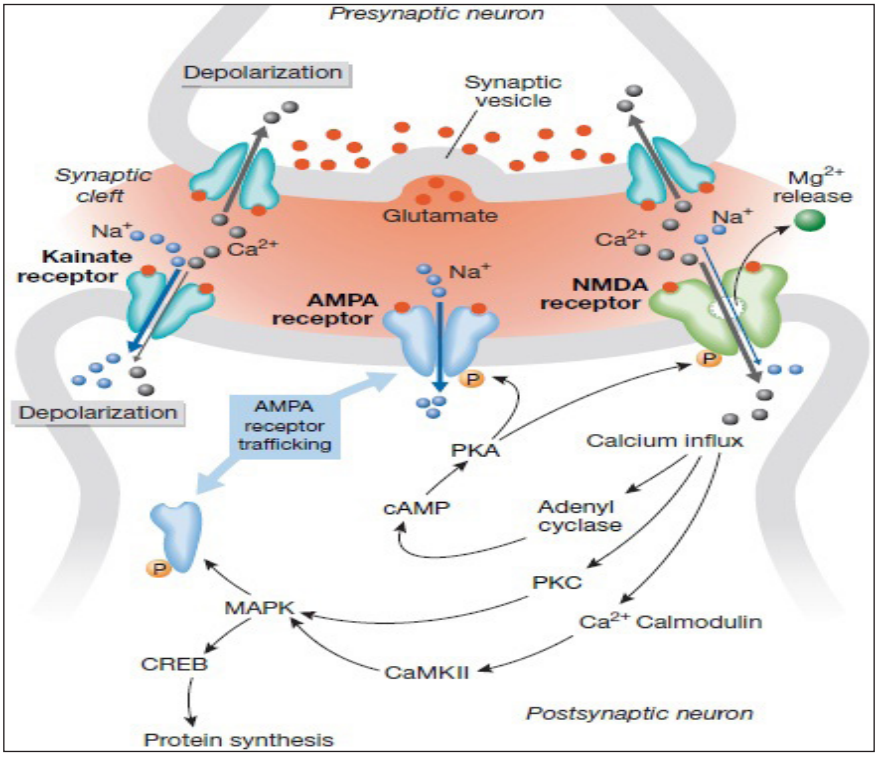
اولین سرنخ از نقش احتمالی گیرنده‌های متابوتروپیک وابسته به گلوتامات در LTP در سال ۱۹۹۱ با مشاهدهٔ نقش آگونیست mGluR[۲۵]، با نام ۱ و ۳-سیکلو پنتان دی‌کربوکسیلیک اسید (ACPD)[۲۶]، در افزایش این فرایند مشاهده شد (۵۶). نتایج حاصل از این مطالعه متعاقباً توسط گروه‌های دیگر نیز مورد تکرار و تأیید قرار گرفت. تحقیقات انجام گرفته نشان داده است که ACPD سبب القاء LTP در پاسخ‌های سیناپسی نواحی CA1 هیپوکامپ می‌شود (۵۷) که این اثرات متکی به تغییرات وابسته به کلسیم و اثر آن روی پروتئین کیناز C می‌باشد (۵۹، ۵۸). اگرچه گزارش شده است که مهار mGluR سبب ممانعت از انجام فرایند LTP می‌شود اما در این مورد تناقض وجود دارد، به‌طوری که گروه‌های تحقیقاتی دیگری نشان داده‌اند که مهار mGluR سبب تضعیف فرایند LTP در ناحیهٔ CA1 نمی‌شود (۶۰).

از طرفی گزارش شده است که در موش‌های موتانت فاقد mGluR فرایند القاء LTP در ناحیهٔ CA1 تضعیف و در سیناپس‌های ناحیهٔ CA3 تغییر خاصی نمی‌کند. تحقیقات نشان داده‌اند که در موش‌های موتانت فاقد mGluR5 فرایند LTP در نواحی CA1 و شکاف دندانه‌دار تضعیف می‌شود اما در فیبرهای خزه مانند سیناپس‌های CA3 تغییر نمی‌کند (۵۴). این مسئله منجر به این شده است که محققین پیشنهاد کنند که اثرات تنظیمی فعالسازی mGluR5 روی LTP در مسیرهای وابسته به NMDA و غیر وابسته به NMDA متفاوت است. متعاقباً تحقیقات نشان داده است که در موش‌های موتانت فاقد mGluR5 پتانسیل پاسخ گیرنده‌های NMDA از بین می‌رود درحالی‌که پتانسیل پاسخ گیرنده‌های AMPA حفظ می‌شود (۶۱). این یافته‌ها حاکی از آن است که فعالسازی mGluR5 نقش مهمی در LTP وابسته به گیرنده‌های NMDA دارد (۶۲).

## نقش کانال‌های کلسیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ در ایجاد LTP

کانال‌های کلسیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ (VGCCs)[۲۷] گروه متنوعی از کانال‌های یونی هستند که به شش کلاس L، N، P، Q، R و T طبقه بندی می‌شوند (۶۳). VGCC ها نقش مهمی در انتقال پیام بین نورون‌ها دارند و بدین ترتیب در حفظ پلاستیسیتیهٔ سیناپس‌ها نقش ایفا می‌کنند. مطالعات انجام گرفته روی کانال‌های کلسیمی نوع L واقع در بین

[24] Nicotinic acetylcholine receptors
[25] Metabotropic glutamate receptors
[26] 1-Amino-1,3-dicarboxycyclopentane
[27] Voltage-gated calcium channel




**تصویـــر ۲**- مکانیســم عملکــرد گیرنده‌هــای یونوتروپیــک وابســته بــه گلوتامــات در تشــکیل LTP (۵۵). اتصــال گلوتامــات بــه گیرنده‌هــای AMPA و کاتنــات در غشــای ایــن نورون‌هــا ســبب افزایــش ورود یون‌هــای ســدیم از ایــن گیرنده‌هــا و بنابرایــن دپلاریزاســیون نورون‌هــای پس‌سیناپســی می‌شــود. دپلاریزاســیون حاصــل، ســبب خــروج Mg از منافــذ گیرنــدهٔ NMDA می‌شــود کــه ایــن امــر ســبب افزایــش ورود یون‌هــای کلســیم از ایــن کانال‌هــا و تجمــع کلســیم در ایــن ناحیــه شــود؛ بنابرایــن افزایــش کلســیم در نورون‌هــای پس‌سیناپســی عامــل اصلــی در راه‌انــدازی مســیرهای پیام‌رســانی دخیــل در ایجــاد LTP می‌باشــد کــه ایــن فراینــد را از طریــق فعالســازی PKA، CaMkII، کلســیم/کالمودولین و PKC در مســیرهای مختلــف القــاء می‌کنــد. نتیجــهٔ نهایــی فعالســازی مســیرهای ذکــر شــده فعــال شــدن فاکتــور رونویســی CREB می‌باشــد کــه ایــن فاکتــور از طریــق اتصــال بــه جایــگاه خــود بــر روی DNA (CRE) ســبب رونویســی ژن‌هــای دخیــل در ایجــاد LTP می‌شــود. البتــه PKA می‌توانــد در مســیر دیگــری کــه در شــکل هــم نشــان داده شــده اســت بــا فسفریلاســیون گیرنده‌هــای AMPA و NMDA ســبب افزایــش ورود یون‌هــای ســدیم بــه داخــل فضــای پس‌سیناپســی و متعاقــب آن القــاء فراینــد LTP شــود.

سیناپس‌های فیبرهای mossy و نورون‌های هرمی[28] CA3 نشان داده است که وجود این کانال‌ها برای ایجاد LTP غیر وابسته به گیرنده‌های NMDA ضروری می‌باشد. از جمله سایر VGCC ها که در پلاستیسیتهٔ سیناپسی نقش دارند می‌توان به کانال‌های کلسیمی نوع N، P، Q و R اشاره کرد چرا که این کانال‌ها نیز می‌توانند رهایی ناقلین عصبی را در سیستم اعصاب مرکزی تحت تأثیر قرار دهند و بدین ترتیب در حافظه و یادگیری نقش ایفاء می‌کنند (۶۵، ۶۴).

کانال‌های کلسیمی نوع P و Q در رهاسازی ناقلین عصبی بسیار مؤثرتر عمل می‌کنند؛ اگرچه به نظر می‌رسد که کانال‌های نوع R هدایت جریان یک سوم از کل کلسیم ورودی به فضای پیش سیناپسی را در طی پتانسیل عمل بر عهده دارند که این مقادیر کلسیم نقش به‌سزایی در ایجاد پلاستیسیتهٔ سیناپسی بر عهده دارد. لذا فعالیت کانال‌های کلسیمی نوع R در القاء تشکیل LTP بسیار حائز اهمیت است؛ بنابراین کنترل کانال‌های VGCCs نیز می‌تواند از جمله مکانسیم‌های دخیل در تنظیم اشکال خاصی از پلاستیسیتهٔ سیناپسی باشد (۶۶).

## نقش کانال‌های پتاسیمی در ایجاد LTP

کانال‌های پتاسیمی متنوع‌ترین کانال‌های یونی هستند که انواع خاصی از آن‌ها در ایجاد پلاستیسیتهٔ سیناپسی حائز اهمیت هستند. کانال‌های پتاسیمی فعال شده توسط کلسیم Small conductance (SKs)[29] دسته‌ای از کانال‌های پتاسیمی هستند که توزیع گسترده‌ای در سیستم عصبی دارند (۵۵، ۶۷). این کانال‌ها در نورون‌های پس‌سیناپسی ناحیهٔ هیپوکامپ نیز یافت می‌شوند و نقش مهمی در خاموش کردن پتانسیل‌های پس‌سیناپسی دارند (۶۸). لذا این کانال‌های پتاسیمی با ایجاد یک فیدبک منفی در تضعیف انتقالات سیناپتیک نقش دارند به‌طوری که بلوکه کردن این کانال‌ها در ناحیهٔ هیپوکامپ سبب افزایش فرایند LTP می‌شود و بالعکس (۱۶). کانال‌های پتاسیمی فعال شده توسط کلسیم Large-conductance (BKs)[30] نیز کانال‌هایی هستند که در نورون‌های پیش‌سیناپس ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ وجود دارند و بدین ترتیب پلاستیسیتهٔ سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و در فرایند حافظه و یادگیری نقش دارند (۶۹).

[28] Pyramidal
[29] Small-conductance calcium-activated potassium channels
[30] Big-conductance calcium-activated potassium channels

### نقش گیرندهٔ TrkB در ایجاد LTP

گیرندهٔ تیروزین کینازی TrKB عضوی از خانوادهٔ گیرنده‌های نوروتروفین تیروزین کینازی است که تحت عنوان NTRK2[31] هم نامیده می‌شود. در سال‌های اخیر نقش و اهمیت این گیرنده و لیگاند آن با نام فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)[32] در ایجاد LTP مشخص شده است (۷۰، ۷۱). گیرندهٔ TrkB بعد از اتصال به لیگاندش چندین آبشار پیام‌رسانی داخل سلولی را فعال می‌سازد (۱۷). لیگاندهای این گیرنده شامل نوروتروفین ۴ (NT4)[33] و BDNF می‌باشند؛ بنابراین اتصال این لیگاندها به گیرندهٔ TrKB سبب القاء دایمریزاسیون و فسفوریلاسیون دمین[34] تیروزین کینازی داخل سلولی این گیرنده و متعاقب آن فعالسازی آبشارهای پیام‌رسانی داخل سلولی می‌شود.

سه آبشار پیام‌رسانی داخل سلولی مهمی که توسط گیرندهٔ TrKB فعال می‌شوند عبارتند از: مسیر MAPK، مسیر PI3K-Akt و مسیر $PLC_{\gamma}$-$Ca^{2+}$ (۷۲). بعد از اتصال لیگاند به گیرندهٔ TrkB، فراخوانی و فسفریلاسیون پروتئین‌های آداپتور Shc سبب اتصال فاکتورهای پروتئینی GRB2[35] و یا SOS[36] و متعاقب آن فعالسازی Ras می‌شود (۷۳). Ras نیز می‌تواند از طریق فعالسازی دو مسیر MAPK و PI3K-Akt سبب شروع رشد و تمایز و بقاء سلول‌های عصبی شود. از طرف دیگر فاکتور پروتئینی FRS2[37] که دارای چندین جایگاه اتصالی برای فراخوانی GRB2 می‌باشد نیز می‌تواند از طریق اتصال به پروتئین آداپتور Shc سبب فعالسازی این دو آبشار پیام‌رسانی شود (۷۴-۷۶).

در مسیر دیگر، اتصال لیگاند به گیرندهٔ TrkB می‌تواند از طریق فسفریلاسیون ریشهٔ تیروزین ۸۱۶ گیرندهٔ TrKB سبب فراخوانی و فسفریلاسیون $PLC_{\gamma}$ ۱ شود. $PLC_{\gamma}$ ۱ فعال شده از طریق هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ بیس فسفات (PIP2)[38] سبب تولید دو محصول اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری فسفات (IP3)[39] و دی آسیل گلیسرول (DAG)[40] می‌شود. IP3 با اتصال به گیرنده‌های خود روی غشاء شبکهٔ آندوپلاسمی سبب رهاسازی ذخایر کلسیم داخل سلول می‌شود که این امر سبب فعالسازی پروتئین کینازهای وابسته به کالمودلین/کلسیم و متعاقب آن فعالسازی پروتئین کینازهای CaMKII و CaMKIV می‌شود (۷۷).

### ارتباط بین مسیر پیام‌رسانی TrKB و گیرندهٔ NMDA

با اتصال فاکتور نوروتروفیک BDNF به گیرندهٔ TrKB در نورون‌های پس‌سیناپسی و فعال شدن آن، پروتئین تیروزین کیناز Fyn با اتصال به این گیرنده فعال می‌شود و بدین ترتیب این پروتئین به‌عنوان واسطه‌ای برای اتصال و فعالسازی گیرندهٔ NMDA عمل می‌کند و احتمال باز شدن این کانال یونی را افزایش می‌دهد (۷۸). به‌علاوه، مسیر پیام‌رسانی BDNF-TrKB می‌تواند از طریق القاء جریان کاتیون‌های سدیم و کلسیم از طریق کانال‌های TRPC[41] سبب تسهیل ورود کلسیم از طریق کانال‌های دریچه‌دار وابسته به ولتاژ NMDA می‌شود و بدین ترتیب نقش خود را در ایجاد LTP ایفاء می‌کند (۷۹، ۸۰).

### مکانیسم ملکولی مسیرهای پیام‌رسانی TrKB و ارتباط آن با گیرنده‌های NMDA در ایجاد LTP

فسفوریلاسیون ریشه‌های آمینواسیدی مختلف در دمین داخل سیتوپلاسمی گیرندهٔ TrKB می‌تواند سبب راه اندازی سه مسیر پیام‌رسانی MAPK، PI3K-Akt و $PLC_{\gamma}$-$Ca^{2+}$ شود. مسیر پیام‌رسانی MAPK با فعالسازی فاکتور پروتئینی Ras راه‌اندازی می‌شود. این فاکتور رونویسی، نیز با فعالسازی پروتئین کینازهای Raf[42]، MEK[43]، ERK[44] و RSK[45] نقش خود را انجام می‌دهد و با تنظیم فرایند رونویسی سبب کنترل رشد، بقاء و تمایز نورون‌ها می‌شود. Ras می‌تواند در راه اندازی مسیر پیام‌رسانی PI3K-Akt نیز نقش داشته باشد. مسیر پیام‌رسانی PI3K-Akt نیز سبب رشد و بقاء نورون‌ها و ایجاد پلاستیسیتهٔ سیناپسی می‌شود. این مسیر پیام‌رسانی نیز از طریق فعالسازی فاکتورهای پروتئینی PDPK1[46] و AKT[47] نقش خود را ایفاء می‌کند.

در مسیر دیگر اتصال لیگاند به گیرندهٔ TrkB می‌تواند سبب فراخوانی و فسفریلاسیون $PLC_{\gamma}$ ۱ شود. $PLC_{\gamma}$ ۱ نیز می‌تواند طی مسیرهای مختلف با فعالسازی PKC، CaMKII و CREB سبب ایجاد پلاستیسیتهٔ سیناپسی و LTP شود. قابل توجه است که $PLC_{\gamma}$ ۱ در مسیر دیگری نیز می‌تواند از طریق فعالسازی فاکتور پروتئینی GAB1 در راه اندازی دو آبشار پیام‌رسانی MAPK و PI3K-Akt نیز نقش داشته باشد (۱۷، ۷۹، ۸۰).

### نتیجه‌گیری

اگرچه فهم و درک فرایند LTP رو به پیشرفت است اما هنوز سؤالات بسیاری در این زمینه وجود دارد. مطالعات انجام گرفته در سال‌های اخیر حاکی از نقش و اهمیت مسیرهای پیام‌رسانی ملکولی در ایجاد حافظه و یادگیری می‌باشد. با توجه به اینکه بسیاری از این مسیرهای پیام‌رسانی شناسایی شده‌اند اما هنوز مکانیسم‌های دخیل در ثبت و ذخیرهٔ این اطلاعات مشخص نشده‌اند. همان‌طور که می‌دانیم سیستم عصبی شبکهٔ پیچیده‌ای متشکل از سلول‌های عصبی و گلیال‌ها می‌باشد که این سلول‌ها با یکدیگر در ارتباط‌اند. لذا بررسی ارتباطات پیوستهٔ ملکولی بین این سلول‌ها نیز نیاز به مطالعات بیشتر و گسترده‌تری دارد.

[31] Neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 2
[32] Brain-derived neurotrophic factor
[33] Neurotrophin- 4
[34] Domain
[35] Growth factor receptor-bound protein 2
[36] Son of sevenless
[37] Fibroblast growth factor receptor substrate 2
[38] Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
[39] Inositol 1,4,5-trisphosphate
[40] Diacylglycerol
[41] Canonical transient receotor potential
[42] Rapidly accelerated fibrosarcoma
[43] Mitogen-activated protein kinase kinase
[44] Extracellular signal-regulated kinases
[45] Ribosomal protein S6 kinase
[46] 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1
[47] Protein kinase B (PKB, also known as Akt

در مطالعات انجام گرفته بیشتر به نقش و اهمیت نورون‌های پس‌سیناپسی در ایجاد حافظه و یادگیری پرداخته شده است درحالی‌که نقش و اهمیت مسیرهای ذکر شده در نورون‌های پیش سیناپسی و ارتباط آن‌ها نیز قابل تأمل است. در مطالعهٔ حاضر به مرور و بررسی مهمترین گیرنده‌ها و کانال‌های دخیل در ایجاد LTP پرداخته شده است. با این حال می‌توان به‌منظور دستیابی به نتایج بیشتر جهت بررسی بهتر نقش و ارتباطات این مسیرهای پیام‌رسانی، به مطالعهٔ نقش و عملکرد گیرنده‌ها و کانال‌های یونی دیگر و همین‌طور مکانیسم‌های ملکولی تنظیم کنندهٔ مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در ایجاد فرایند LTP نیز پرداخت.

## منابع

1. Konorski J. Conditioned reflexes and neuron organization. Cambridge University Press. 1948.

2. El-Gaby M, Shipton OA, Paulsen O. Synaptic plasticity and memory new insights from hippocampal left–right asymmetries. Neuroscientist. 2015; 21(5): 490-502.

3. Fink CC, Meyer T. Molecular mechanisms of CaMKII activation in neuronal plasticity. Curr Opin Neurobiol. 2002; 12(3): 293-9.

4. Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation-a decade of progress? Science. 1999; 285(5435): 1870-4.

5. Sigurdsson T, Doyere V, Cain CK, LeDoux JE. Long-term potentiation in the amygdala: a cellular mechanism of fear learning and memory. Neuropharmacology. 2007; 52(1): 215-27.

6. Fox K. Anatomical pathways and molecular mechanisms for plasticity in the barrel cortex. Neuroscience. 2002; 111(4): 799-814.

7. Lovinger DM. Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. Neuropharmacology. 2010; 58(7): 951-61.

8. Lev-Ram V, Wong ST, Storm DR, Tsien RY. A new form of cerebellar long-term potentiation is postsynaptic and depends on nitric oxide but not cAMP. PNAS. 2002; 99(12): 8389-93.

9. Schotanus SM, Chergui K. Long-term potentiation in the nucleus accumbens requires both NR2A-and NR2B-containing N-methyl-d-aspartate receptors. Eur J Neurosci. 2008; 27(8): 1957-64.

10. Santini E, Muller RU, Quirk GJ. Consolidation of extinction learning involves transfer from NMDA-independent to NMDA-dependent memory. J Neurosci. 2001; 21(22): 9009-9017.

11. Sweatt JD. Toward a molecular explanation for long-term potentiation. Learn Mem. 1999; 6(5): 399-416.

12. Neves G, Cooke SF, Bliss TV. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat Rev Neurosci. 2008; 9(1): 65-75.

13. Ranieri F, Podda MV, Riccardi E, Frisullo G, Dileone M, Profice P, et al. Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. J Neurophysiol. 2012; 107(7): 1868-80.

14. Lisman J, Yasuda R, Raghavachari S. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. Nat Rev Neurosci. 2012; 13(3): 169-82.

15. Kapur A, Yeckel MF, Gray R, Johnston D. L-type calcium channels are required for one form of hippocampal mossy fiber LTP. J Neurophysiol. 1998; 79(4): 2181-90.

16. Hammond RS, Bond CT, Strassmaier T, Ngo-Anh TJ, Adelman JP, Maylie J, et al. Small-conductance Ca2+-activated K+ channel type 2 (SK2) modulates hippocampal learning, memory, and synaptic plasticity. J Neurosci. 2006; 26(6): 1844-53.

17. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. Nat Rev Neurosci. 2009;10(12): 850-60.

18. Nguyen PV, Abel T, Kandel ER. Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. Science. 1994; 265(5175): 1104-7.

19. Frey U, Huang Y, Kandel E. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. Science. 1993; 260(5114): 1661-4.

20. Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. Nature. 1999; 399(6731): 66-70.

21. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science. 2001; 294(5544): 1030-8.

22. Roberson ED, Sweatt JD. Transient activation of cyclic AMP-dependent protein kinase during hippocampal long-term potentiation. J Biol Chem. 1996; 271(48): 30436-41.

23. Bourtchuladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva AJ. Deficient long-term memory in

mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. Cell. 1994; 79(1): 59-68.

24. Hallows KR, Alzamora R, Li H, Gong F, Smolak C, Neumann D, et al. AMP-activated protein kinase inhibits alkaline pH-and PKA-induced apical vacuolar H+-ATPase accumulation in epididymal clear cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2009; 296(4): C672-C81.

25. Castillo PE. Presynaptic LTP and LTD of excitatory and inhibitory synapses. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012; 4(2): doi: 10.1101/cshperspect.a005728.

26. MacDermott AB, Role LW, Siegelbaum SA. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. Annu Rev Neurosci. 1999; 22(1): 443-85.

27. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. J Nutr. 2000; 130(4): 1007S-15S.

28. McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. J Neurophysiol. 1989; 62(5): 1018-27.

29. Huganir RL, Nicoll RA. AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years. Neuron. 2013; 80(3): 704-17.

30. Hunt DL, Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. Curr Opin Neurobiol. 2012; 22(3): 496-508.

31. Pinheiro PS, Lanore F, Veran J, Artinian J, Blanchet C, Crepel V, et al. Selective block of postsynaptic kainate receptors reveals their function at hippocampal mossy fiber synapses. Cereb Cortex. 2013; 23(2): 323-31.

32. Erreger K, Chen PE, Wyllie DJ, Traynelis SF. Glutamate receptor gating. Crit Rev Neurobiol. 2004; 16(3): 187-224.

33. Luscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012; 4(6): doi: 10.1101/cshperspect.a005710.

34. Jensen V, Kaiser KM, Borchardt T, Adelmann G, Rozov A, Burnashev N, et al. A juvenile form of postsynaptic hippocampal long-term potentiation in mice deficient for the AMPA receptor subunit GluR-A. J Physiol. 2003; 553(3): 843-56.

35. Ozawa S. Ca2+-permeable AMPA receptors in central neurons. J Physiol. 2009; 587(9): 1861-2.

36. Wyllie D, Livesey M, Hardingham G. Influence of GluN2 subunit identity on NMDA receptor function. Neuropharmacology. 2013; 74: 4-17.

37. Chao LH, Stratton MM, Lee I-H, Rosenberg OS, Levitz J, Mandell DJ, et al. A mechanism for tunable autoinhibition in the structure of a human Ca 2+/calmodulin-dependent kinase II holoenzyme. Cell. 2011; 146(5): 732-45.

38. Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. Nat Rev Neurosci. 2002; 3(3): 175-90.

39. Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ, Mauk MD, Kelly PT, Nicoll RA, et al. An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. Nature. 1989; 340(6234): 554-7.

40. Malinow R, Schulman H, Tsien RW. Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. Science. 1989; 245(4920): 862-6.

41. Fukunaga K, Stoppini L, Miyamoto E, Muller D. Long-term potentiation is associated with an increased activity of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II. J Biol Chem. 1993; 268(11): 7863-7.

42. Ouyang Y, Kantor D, Harris KM, Schuman EM, Kennedy MB. Visualization of the distribution of autophosphorylated calcium/calmodulin-dependent protein kinase II after tetanic stimulation in the CA1 area of the hippocampus. J Neurosci. 1997; 17(14): 5416-27.

43. Giese KP, Fedorov NB, Filipkowski RK, Silva AJ. Autophosphorylation at Thr286 of the α calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. Science. 1998; 279(5352): 870-3.

44. Luscher C, Xia H, Beattie EC, Carroll RC, von Zastrow M, Malenka RC, et al. Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. Neuron. 1999; 24(3): 649-58.

45. Huang Y-Y, Kandel ER. Recruitment of long-lasting and protein kinase A-dependent long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus requires repeated tetanization. Learn Mem. 1994; 1(1): 74-82.

46. Lauri SE, Bortolotto ZA, Nistico R, Bleakman D, Ornstein PL, Lodge D, et al. A role for Ca 2+ stores in kainate receptor-dependent synaptic facilitation and LTP at mossy fiber synapses in the hippocampus. Neuron. 2003; 39(2): 327-41.

47. Ji D, Lape R, Dani JA. Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity. Neuron. 2001; 31(1): 131-41.

48. Collinson N, Kuenzi FM, Jarolimek W, Maubach

KA, Cothliff R, Sur C, et al. Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the α5 subunit of the GABAA receptor. J Neurosci. 2002; 22(13): 5572-80.

49. Hogg R, Raggenbass M, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2003; 147: 1-46.

50. Seeger T, Fedorova I, Zheng F, Miyakawa T, Koustova E, Gomeza J, et al. M2 muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice show deficits in behavioral flexibility, working memory, and hippocampal plasticity. J Neurosci. 2004; 24(45): 10117-27.

51. Lamsa K, Heeroma JH, Kullmann DM. Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. Nat Neurosci. 2005; 8(7): 916-24.

52. Baumann SW, Baur R, Sigel E. Subunit arrangement of γ-aminobutyric acid type A receptors. J Biol Chem. 2001; 276(39): 36275-80.

53. Bowery N, Hudson A, Price G. GABA A and GABA B receptor site distribution in the rat central nervous system. Neuroscience. 1987; 20(2): 365-83.

54. Lu Y-M, Jia Z, Janus C, Henderson JT, Gerlai R, Wojtowicz JM, et al. Mice lacking metabotropic glutamate receptor 5 show impaired learning and reduced CA1 long-term potentiation (LTP) but normal CA3 LTP. J Neurosci. 1997; 17(13): 5196.

55. Voglis G, Tavernarakis N. The role of synaptic ion channels in synaptic plasticity. EMBO Reports. 2006; 7(11): 1104-10.

56. Mcguinwess N, Anwyl R, Rowan M. Trans-ACPD enhances long-term potentiation in the hippocampus. Eur J Pharmacol. 1991; 197(2-3): 231-2.

57. O'Connor JJ, Rowan MJ, Anwyl R. Tetanically induced LTP involves a similar increase in the AMPA and NMDA receptor components of the excitatory postsynaptic current: investigations of the involvement of mGlu receptors. J Neurosci. 1995; 15(3): 2013-20.

58. Manahan-Vaughan D. Group 1 and 2 metabotropic glutamate receptors play differential roles in hippocampal long-term depression and long-term potentiation in freely moving rats. J Neurosci. 1997; 17(9): 3303-11.

59. Bortolotto Z, Collingridge G. Involvement of calcium/calmodulin-dependent protein kinases in the setting of a molecular switch involved in hippocampal LTP. Neuropharmacology. 1998; 37(4): 535-44.

60. Anwyl R. Metabotropic glutamate receptors: electrophysiological properties and role in plasticity. Brain Res Rev. 1999; 29(1): 83-120.

61. Jia Z, Lu Y, Henderson J, Taverna F, Romano C, Abramow-Newerly W, et al. Selective abolition of the NMDA component of long-term potentiation in mice lacking mGluR5. Learn Mem. 1998; 5(4): 331-43.

62. Bliss T, Errington M, Fransen E, Godfraind J-M, Kauer JA, Kooy RF, et al. Long-term potentiation in mice lacking the neural cell adhesion molecule L1. Curr Biol. 2000; 10(24): 1607-10.

63. Reuter H. Diversity and function of presynaptic calcium channels in the brain. Curr Opin Neurobiol. 1996; 6(3): 331-7.

64. Wu L-G, Westenbroek RE, Borst JGG, Catterall WA, Sakmann B. Calcium channel types with distinct presynaptic localization couple differentially to transmitter release in single calyx-type synapses. J Neurosci. 1999; 19(2): 726-36.

65. Dietrich D, Kirschstein T, Kukley M, Pereverzev A, Von Der Brelie C, Schneider T, et al. Functional specialization of presynaptic Ca v 2.3 Ca 2+ channels. Neuron. 2003; 39(3): 483-96.

66. Engel JE, Wu C-F. Genetic dissection of functional contributions of specific potassium channel subunits in habituation of an escape circuit in drosophila. J Neurosci. 1998; 18(6): 2254-67.

67. Bond CT, Maylie J, Adelman JP. SK channels in excitability, pacemaking and synaptic integration. Curr Opin Neurobiol. 2005; 15(3): 305-11.

68. Ngo-Anh TJ, Bloodgood BL, Lin M, Sabatini BL, Maylie J, Adelman JP. SK channels and NMDA receptors form a Ca2+-mediated feedback loop in dendritic spines. Nat Neurosci. 2005; 8(5): 642-9.

69. Hu H, Shao L-R, Chavoshy S, Gu N, Trieb M, Behrens R, et al. Presynaptic Ca2+-activated K+ channels in glutamatergic hippocampal terminals and their role in spike repolarization and regulation of transmitter release. J Neurosci. 2001; 21(24): 9585-97.

70. Schinder AF, Poo M-m. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. Trends Neurosci. 2000; 23(12): 639-45.

71. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term

memory? Neurobiol Learn Mem. 2008; 89(3): 312-23.

72. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. Curr Opin Neurobiol. 2000; 10(3): 381-91.

73. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. Annu Rev Biochem. 2003; 72(1): 609-42.

74. Kouhara H, Hadari Y, Spivak-Kroizman T, Schilling J, Bar-Sagi D, Lax I, et al. A lipid-anchored Grb2-binding protein that links FGF-receptor activation to the Ras/MAPK signaling pathway. Cell. 1997; 89(5): 693-702.

75. Wright J, Drueckes P, Bartoe J, Zhao Z, Shen S, Krebs E. A role for the SHP-2 tyrosine phosphatase in nerve growth-induced PC12 cell differentiation. Mol Biol Cell. 1997; 8(8): 1575-85.

76. Hadari Y, Kouhara H, Lax I, Schlessinger J. Binding of Shp2 tyrosine phosphatase to FRS2 is essential for fibroblast growth factor-induced PC12 cell differentiation. Mol Cell Biol. 1998; 18(7): 3966-73.

77. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2006; 361(1473): 1545-64.

78. Levine ES, Crozier RA, Black IB, Plummer MR. Brain-derived neurotrophic factor modulates hippocampal synaptic transmission by increasing N-methyl-D-aspartic acid receptor activity. PNAS. 1998; 95(17): 10235-9.

79. Li H-S, Xu X-ZS, Montell C. Activation of a TRPC3-dependent cation current through the neurotrophin BDNF. Neuron. 1999; 24(1): 261-73.

80. Amaral MD, Pozzo-Miller L. TRPC3 channels are necessary for brain-derived neurotrophic factor to activate a nonselective cationic current and to induce dendritic spine formation. J Neurosci. 2007; 27(19): 5179-89.