

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00437

## GluR2 缺失的 AMPARs 在突触可塑性机制中的研究进展

魏显招<sup>1</sup>, 王雪琦<sup>2\*</sup>

1. 第二军医大学长海临床医学院, 上海 200433

2. 第二军医大学长征医院肾内科, 解放军肾脏病研究所, 上海 200003

**[摘要]**  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异 唑-丙酸 (AMPA) 受体 (AMPA receptors, AMPARs) 是调节快速突触传递的兴奋性谷氨酸受体, 是由 GluR1、GluR2、GluR3 和 GluR4 四种亚基选择性组装构成同源或异源四聚物。GluR2 亚基对 AMPARs 的特性有重要影响, 含 GluR2 亚基的 AMPARs 对  $Ca^{2+}$  不通透, 中枢神经系统中大多数 AMPARs 为此类; 不含 GluR2 亚基的 AMPARs 对  $Ca^{2+}$  有较好的通透性, 这类 AMPARs 在限定的神经元或特定的生理或病理条件下表达。近年来的研究发现, GluR2 缺失的 AMPARs 对突触功能、突触可塑性、神经局部环路传导等有特殊的作用。本文对 GluR2 缺失的 AMPARs 及其对突触功能和可塑性的作用作一综述。

**[关键词]** AMPA 受体; GluR2 亚基; 突触可塑性

**[中图分类号]** R 741.02 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)04-0437-05

### Role of GluR2-lacking AMPAR in synaptic plasticity: recent progress

WEI Xian-zhao<sup>1</sup>, WANG Xue-qi<sup>2\*</sup>

1. College of Clinical Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Nephrology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, PLA Research Institute of Renal Diseases, Shanghai 200003

**[ABSTRACT]** AMPARs are excitatory glutamate receptors that mediate the fast synaptic transmission. AMPARs are homo- or hetero-tetramers composed of selective combinations of four subunits: GluR1, GluR2, GluR3 and GluR4. AMPARs containing GluR2 are mainly in the central nervous system and are  $Ca^{2+}$  impermeable. AMPARs-lacking GluR2 are  $Ca^{2+}$  permeable, and GluR2-lacking AMPARs are confined to certain neurons or certain physiological or pathological conditions. Recent research showed that GluR2-lacking AMPARs play special roles in the synaptic function and plasticity and transduction of local signal transduction. This paper reviews the GluR2-lacking AMPARs and their roles in the synaptic function and plasticity.

**[KEY WORDS]** AMPA receptors; GluR2 subunits; synaptic plasticity

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(4): 437-441]

突触的形态和功能可发生改变的特性称为突触的可塑性, 其表现形式包括长时程增强 (long-term potentiation, LTP)、长时程抑制 (long-term depression, LTD)、短时程增强 (short-term potentiation, STP) 等。 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异 唑-丙酸 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptor, AMPARs) 是一类重要的兴奋性氨基酸特异性受体, 在突触可塑性形成机制中具有重要作用, 近年来受到广泛的研究, 其在 LTP、LTD、STP 等中的作用渐渐被阐明。大多数 AMPARs 含有 GluR2 亚基, 对  $Ca^{2+}$  不通透, 对  $Na^+$ 、 $K^+$  有较高的通透性, 但研究发现哺乳动物中枢神经系统中存在一类不含 GluR2 亚基而对  $Ca^{2+}$  通透的 AMPARs, 且这类受体和一些机制特异的突触可塑性的形成有关。

### 1 GluR2 亚基缺失的 AMPARs 的结构及特性

AMPA 受体是由 GluR1、GluR2、GluR3、GluR4 四个亚基构成的四聚体, 相对分子质量为 95 000~105 000, 其亚基构成比例取决于不同的细胞类型和 4 种编码基因的表达水平。所有的 AMPARs 亚基蛋白都包含 1 个胞外的 N 端, 1 个胞内的 C 端, 4 个与膜紧密相联的疏水结构域 M1~M4, 其中 M2 形成双环型的离子通道, M1、M3 和 M4 组成跨膜结构。M3 和 M4 结构域的 N 末端和环路结构是细胞外的糖基化作用序列, 这 2 个结构域形成了受体的激动剂作用位点<sup>[1]</sup>。TARP 蛋白是 AMPARs 的调节蛋白, 作为一个辅助亚基与未成熟的 AMPARs 相结合, 对于 AMPARs 的成熟、运输和离子通道功能有重要作用<sup>[2]</sup>。

**[收稿日期]** 2008-08-16

**[接受日期]** 2008-09-17

**[基金项目]** 上海市重点学科建设项目 (B902). Supported by Shanghai Leading Academic Discipline Project (B902).

**[作者简介]** 魏显招, 第二军医大学临床医学八年制 2004 级学员, E-mail: weixianzhao@smmu.edu.cn

\* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871044-8706, E-mail: xueqiniu@hotmail.com

GluR2 亚基对 AMPARs 的生物物理特性具有重要影响,包括受体的动力学,信号通路转导、 $\text{Ca}^{2+}$  的通透性,以及决定受体是否能被内源性多胺阻断。GluR2 亚基的表达受到一系列特异性的调节,包括基因表达水平、RNA 编辑、受体组装及转运等。其中 RNA 编辑对于 AMPARs 类型的影响最为重要。成熟的 GluR2 亚基蛋白在 M2 膜环结构域 607 位点含有 1 个精氨酸残基,而原来 607 位点本应是由基因编码的谷氨酸, GluR2 前 mRNA 中 1 个腺嘌呤核苷碱基在腺嘌呤核苷脱氨酶 ADAR2 作用下被水解变为次黄嘌呤核苷,导致谷氨酸位点由精氨酸取代。哺乳动物出生后大脑中 95% 的 GluR2 mRNA 在转录翻译过程中受到 Q/R 编辑<sup>[3]</sup>。由于成熟 GluR2 亚基 M2 膜环结构域 607 位点含有带正电荷的精氨酸,阻止了包括钙离子和锌离子在内二价阳离子的通透,因此带有成熟 GluR2 亚基的 AMPARs 有线性的电流-电压关系<sup>[4]</sup>,表现相对低的信号通路转导;而不含成熟 GluR2 亚基的 AMPARs 对  $\text{Ca}^{2+}$  通透性较好,表现独特的快速动力学<sup>[5]</sup>,高信号通路转导,由于胞内内源性多胺的电压依赖的阻断而表现电流-电压依赖的内向整流。许多多胺衍生物和毒素可以作为 GluR2 缺失的 AMPARs 的阻断剂。多胺衍生物和毒素可在胞外阻断 GluR2 缺失的 AMPARs,相对于含 GluR2 的 AMPARs 有较好的选择性,因此可以用它们检测 AMPARs 中 GluR2 亚基的存在情况。GluR2 的存在与否影响 AMPARs 的通道动力学、传导性、组装,以及从内质网向前动输并锚定于突触,因此 GluR2 亚基表达量的改变可能对突触的效率和存活具有深远的影响。

## 2 GluR2 缺失的 AMPARs 在神经系统中的表达和分布

### 2.1 GluR2 缺失的 AMPARs 在神经系统中的分布

AMPARs 广泛表达于中枢神经系统的神经元和胶质细胞。成体中大多数大脑新皮层、海马、杏仁核和小脑的主要神经元中表达包含 GluR2 亚基的对  $\text{Ca}^{2+}$  不通透的 AMPARs<sup>[6-9]</sup>,但中枢神经系统中的无棘突神经元,包括大脑新皮层、海马、杏仁核 fast-spiking 中间神经元,小脑星形细胞、小脑的贝格曼神经胶质细胞和少突胶质祖细胞、背侧角中间神经元、纹状体胆碱能中经神经元、耳蜗神经核丛状分支和卫星细胞、脊髓丘脑的保护神经元等也表达 GluR2 缺失的  $\text{Ca}^{2+}$  通透的 AMPARs<sup>[10]</sup>。哺乳动物出生后早期发育阶段, GluR2 亚基的表达相对于 GluR1 少,但是出生后 1 周内快速增加<sup>[11]</sup>,与此一致, GluR2 缺失的 AMPARs 在限定的发育阶段能够在新生的 V 层锥体神经元和海马体外分离培养的早期被检测到<sup>[12]</sup>,提示 GluR2 缺失的 AMPARs 在发育的早期对于新生的突触功能有作用。GluR2 亚基 Q/R 位点的 RNA 编辑使得 AMPARs 对  $\text{Ca}^{2+}$  具有通透性, Whitney 等<sup>[13]</sup> 在人的神经祖细胞鉴别出对钙离子通透的 AMPARs,而神经祖细胞分化成神经元或胶质细胞后表达对钙离子不通透的 AMPARs,相应地, Q/R 未编辑的 GluR2 存在于胚胎形成时,而在发育的过程中, ADAR2 增加, GluR2 表现出 Q/R 位点编辑。Whitney 等<sup>[13]</sup> 研究认为对钙离子通透的 AMPARs 的激活可以诱导神经祖细胞分化为神经细胞系并在向神经元分化时促进树突的形成,这提示对钙离子通透的 AMPARs 诱

导神经形成的作用,可能在神经发育早期有重要作用。此外,大脑中的 GABA 能中间神经元表现出 GluR2 亚基的低表达,其中几个细胞亚群在所有发育阶段显著表达 GluR2 缺失的 AMPARs<sup>[14]</sup>。

AMPARs 的亚基构成和  $\text{Ca}^{2+}$  通透的 AMPARs 并不是静态存在的,而是在个体发育和神经元对外界的反应中按照细胞或突触特异方式受到动态的修饰,最近的研究表明这些变化的产生不仅是 AMPARs 的重分布或 AMPARs 亚基的动输,还和树突中活性依赖的局部 AMPARs 蛋白合成有关<sup>[15-16]</sup>。此外在损伤的神经元中,亚基和受体也受到修饰,比如在缺血损伤、兴奋毒性、脊髓损伤、阿尔茨海默病、侧索硬化症等。这些改变并不仅和 GluR2 表达水平的失控有关,还和 RNA 编辑<sup>[17]</sup> 和受体转运有关<sup>[6]</sup>。

### 2.2 GluR2 对神经系统 AMPARs 表达的影响

GluR2 对于 AMPARs 的组装和运输有重要作用。AMPARs 在内质网内合成,两亚基二聚化形成二聚体,二聚体再二聚化形成四聚体<sup>[18]</sup>。起始阶段两亚基主要通过亚基间 N 端结构域相互作用形成二聚体<sup>[19]</sup>。二聚体通过其配体、膜结构域结合的介导二聚化,这一步骤依赖于 GluR2 亚基 Q/R 位点的编辑,最后 N 端结构域的相互作用进一步促进四聚体的形成和稳定<sup>[20]</sup>。

特异的内在作用和 GluR2 的 Q/R、R/G 位点编辑影响 AMPARs 在内质网中的组装和释放<sup>[21]</sup>。细胞中 GluR2 亚基的高表达可促使含 GluR2 亚基的 AMPARs 的形成<sup>[22]</sup>,且更趋向于形成含有 GluR2 亚基的对称寡聚体<sup>[23]</sup>。高表达 GluR2 亚基的细胞如皮层锥体神经元的内质网释放出大量 GluR2 亚基,这可能是为保证大多数的 AMPARs 包含 GluR2 亚基。在一定的相对低表达 GluR2 亚基的细胞类型中,比如皮层 GABA 能中间神经元,由于 GluR2 亚基的表达受限制,细胞最终较显著的表达 GluR2 缺失的 AMPARs。值得注意的是,一些抑制性中间神经元亚群在同一个神经元中同时表达 GluR2 缺失的 AMPARs 和包含 GluR2 的 AMPARs,而这两类不同的受体可以分别定位到接受不同传入的突触上<sup>[24]</sup>。这提示这些神经元中存在某种机制来调节 GluR 亚基的合成和定位以控制 GluR2 亚基的作用。有证据表明,表达高水平 GluR2 亚基的神经元在一定条件下其细胞表面仍可表达功能相关的 AMPARs 群体<sup>[25-27]</sup>。这可能和局部树突合成 GluR1 亚基而形成同源 GluR1 四聚体有关<sup>[25,27]</sup>,提示局部树突中合成的 AMPA 亚基的有不同的组装和运输机制。而 Medvedev 等<sup>[28]</sup> 通过连续的三维重建电子显微照相研究发现, GluR2 的缺失对于齿状回的突触和树突棘的细胞构筑有重要影响。在 GluR2 基因敲除的小鼠中, GluR2 的缺失导致小鼠认知障碍,且小鼠突触显著的表现出磨菇样的棘减少而薄细的棘增加。树突和涉及 GluR2 的 AMPARs 的组装合成可能存在相互作用的关系。

目前,分布在突触后膜和树突的 GluR2 缺失的 AMPARs 受到的研究比较多,主要是基于其对突触可塑性机制作用的研究。有报道发现分布于前膜的 GluR2 缺失的 AMPARs,但对其分布表达情况及其相关作用机制的研究较少,关于突触前膜的 GluR2 缺失的 AMPARs 的表达分布及其作

用有待进一步确认。

### 3 GluR2 亚基缺失的 AMPARs 的功能

**3.1 短时程突触可塑性的特异机制和 GluR2 缺乏的 AMPARs 相关** 当对突触前神经末梢给予一串较大的高频率电刺激期间或于其后, 突触将出现数十毫秒到数十分钟的递质释放以及突触反应的增强或减弱, 称为短时程突触可塑性, 包括突触易化, 强直后增强和突触抑制等表现形式。Rozov 等<sup>[29]</sup> 和 Bowie 等<sup>[30]</sup> 的研究都发现, 一些突触的强直后增强和 GluR2 缺乏的 AMPARs 有关。GluR2 缺乏的 AMPARs 能够被胞内源性多胺所特异性阻断。对第二或三层新皮层锥体神经元到各中间神经元的突触进行高频刺激后, 发现突触后膜上原来被多胺阻断的 GluR2 缺乏的 AMPARs 重新开放, 多胺脱离 GluR2 缺乏的 AMPARs, 而突触后膜电流增加。尽管 GluR2 缺乏的 AMPARs 对  $Ca^{2+}$  通透, 但突触后的膜电流增加不需要  $Ca^{2+}$  的内流, 只和多胺从通道解离有关。多胺的解离和电流的增加是电压依赖、使用依赖的。电流的易化持续的时间很短, 在 GluR2 缺乏的 AMPARs 重新阻断前就消失。此外在表达 GluR2 缺乏的 AMPARs 的 medial septum 细胞和 Schaffer collateral-CA1 的突触也观察到了这类活性依赖的短时程突触可塑性<sup>[31-32]</sup>。

**3.2 长时程突触可塑性的特异机制和 GluR2 缺乏的 AMPARs 相关** 形式特异的长时程突触可塑性和 GluR2 缺乏的 AMPARs 之间的相关性最早由 Mahanty 等<sup>[33]</sup> 在对杏仁核中间神经元兴奋性突触传递的研究中发现。他们在实验中观察到, 表达 GluR2 缺失 AMPARs 的突触可以产生非 NMDA 受体依赖的 LTP, 且这种 LTP 的诱导需要突触后  $Ca^{2+}$  水平的升高, 他们推测这是由 GluR2 缺失的 AMPARs 对  $Ca^{2+}$  具有通透性所致。他们又在海马中间神经元发现, 在表达 GluR2 缺失 AMPARs 的传入突触中存在形式不同的各种长时程突触可塑性。后来的许多研究发现, 在表达 GluR2 缺失 AMPARs 的海马 CA3 区辐辏层和透明层突触中存在一种形式特异的 mGluR7 依赖的长时程抑制 LTD, 这种长时程抑制的产生需要  $Ca^{2+}$  经突触后 GluR2 缺失 AMPARs 内流<sup>[34-36]</sup>。此外, 在海马 oriens 层也发现一类表达 GluR2 缺失 AMPARs 的中间神经元兴奋性突触中存在非 NMDA 受体依赖的 LTP<sup>[37-38]</sup>, 这种形式的突触可塑性依赖于代谢型谷氨酸受体的功能, 在 mGluR1 基因敲除的小鼠不产生。这种可塑性仅发生在表达 GluR2 缺失 AMPARs 的突触上, 但是研究表明这种可塑性的诱导和表达并不需要  $Ca^{2+}$  经这些受体内流<sup>[39]</sup>。近来, Lamsa 等<sup>[40]</sup> 在表达 GluR2 缺失 AMPARs 的相同突触中发现这种受体对 LTP 一种特殊作用。NMDA 受体依赖的经典 LTP 通过电压依赖方式移走 NMDA 受体的  $Mg^{2+}$ , 打开通道引起  $Ca^{2+}$  内流, 产生 LTP。与此类似, Lamsa 等<sup>[40]</sup> 发现, 细胞膜电位的超极化可以增强表达 GluR2 缺失 AMPARs 的突触上的非 NMDA 受体依赖的 LTP, 相反当去极化时, 这种 LTP 消失。这有可能是因为超极化移去了阻塞在受体胞内孔道的多胺, 引起  $Ca^{2+}$  通过  $Ca^{2+}$  通透的 AMPARs 内流而诱导产生 LTP。但这种假说并不适用于所有表达 GluR2 缺失 AMPARs 的突

触, 研究发现在海马辐辏层的这类突触产生的 LTP 是 NMDA 受体依赖的并且可被超极化所阻断<sup>[34]</sup>。GluR2 缺乏的 AMPARs 赋予了 GABA 能神经元突触特异的生物学性质, 对局部抑制性神经环路具有重要作用。关于各种不同形式长时程突触可塑性的调控机制和 GluR2 缺乏的 AMPARs 之间的关系有待进一步研究。

**3.3 活性依赖的 AMPARs 亚型转换与 GluR2 缺失的 AMPARs  $Ca^{2+}$  通透的 AMPARs 介导的长时程突触可塑性** 不仅局限于突触传递效率或细胞膜兴奋性的变化, 还涉及活性依赖的 AMPARs 的亚基构成改变。这种形式的突触可塑性和自我调控机制有关: 神经元重复的兴奋可导致突触中  $Ca^{2+}$  不通透的 AMPARs 的整合以下调突触活性, 而对突触活性的抑制可使  $Ca^{2+}$  通透的 AMPARs 在突触中组装, 增强突触的效能。

**3.3.1 高频刺激引起的 AMPARs 亚型转换** 研究表明 GluR2 的突变可显著增加兴奋性突触后电流的内向整流, GluR2 缺失的情况下, 同时阻断 NMDA 受体和 L 型钙通道, 对小鼠脊髓背侧角神经元突触高频刺激可诱导 LTP, 表明 GluR2 缺失的 AMPARs 足够诱导的 LTP<sup>[41]</sup>。而平行纤维卫星细胞表达 GluR2 缺失的 AMPARs, 当突触重复兴奋时, 导致 AMPARs 由不含 GluR2 亚基向 GluR2 亚基类型的长持续转变<sup>[42]</sup>。谷氨酸在高频刺激下从平行纤维释放, 激活突触中的 AMPARs, 促发 AMPARs 介导的  $Ca^{2+}$  内流, 蛋白激酶 PKC 激活相应蛋白, 协助含有 GluR2 的 AMPARs 转运到突触位点, PKC 能够磷酸化 GluR3, 促进谷氨酸受体作用蛋白 GRIP 从 GluR2 缺失的 AMPARs 上分离, 并导致 GluR2 缺失的 AMPARs 从突触位点脱落<sup>[43-44]</sup>。NSF 和 GluR2 的结合干扰了 PICK1 和含有 GluR2 的 AMPARs 的作用, 使得新插入的含有 GluR2 的 AMPARs 与 GRIP 的结合并在突触锚定。因为含有 GluR2 亚基的 AMPARs 表现出对  $Ca^{2+}$  不通透, 因此 AMPARs 亚型的转换可以改变卫星细胞的电位变化, 这种改变认为是对从星形细胞到浦肯野细胞抑制性突触传递效能的修饰<sup>[42]</sup>。

**3.3.2 活性阻断引起的 AMPARs 亚型转换** 突触后神经元依赖突触传入而保持突触功能的稳定称为维持稳态的突触可塑性, 这种可塑性可通过慢性阻断体外培养的神经元的活性或谷氨酸能传导被诱导<sup>[45]</sup>。近来的研究表明, GluR2 缺乏的 AMPARs 在维持突触功能稳态的突触可塑性中有特异作用。若选择性阻断 NMDA 受体而抑制神经元活性, 则神经元可代偿性的增加微小突触后电位的幅度, 但是这种作用可被多胺类似物特异性阻断<sup>[46-47]</sup>, 提示 GluR2 缺乏的 AMPARs 可能选择性的在这些神经元突触中整合。而在这些相应的神经元中检测到 GluR1 亚基表达增高, GluR1 亚基表达的增加被认为是神经元在树突中选择性合成 GluR1 亚基所引起<sup>[46-47]</sup>。研究表明, 特殊情况下 NMDA 受体被激活时可抑制树突 GluR1 亚基的合成, 进而抑制同源 GluR1 四聚体的组装。Sutton 等<sup>[47]</sup> 选择性阻断 NMDA 受体 1 h 以抑制神经元活性, 神经元微小突触后电位的幅度增加, 但他们同时发现 GluR1 亚基合成增加并且突触上 GluR1 同源聚合物表达增加, 而这些 GluR2 缺乏的 AMPARs 在 12 h 后慢慢被包

含 GluR2 的 AMPARs 所取代,突触的功能随包含 GluR2 的 AMPARs 的取代而增强。Hou 等<sup>[48]</sup> 在培养的海马神经元中也发现,AMPA 的亚型在单个受慢性抑制的突触中选择性的积累增加,而周围的正常突触并未受影响,他们认为这种突触特异性的稳态调节决定于突触活性的不同,是由 GluR2 缺失的 AMPARs 所介导的,并且和 PI3 激酶信号通路有关。尽管有观点认为最终结果是由 GluR2 缺乏的 AMPARs 导致  $Ca^{2+}$  内流引起,但对于 GluR2 缺乏的 AMPARs 的在其中的确切作用机制还不清楚。此外还有研究认为维持突触稳态的突触可塑性及 GluR2 缺乏的 AMPARs 在突触的插入和精氨酸<sup>[49]</sup>、细胶质细胞释放的 TNF- $\alpha$ <sup>[50]</sup> 等有关,精氨酸、TNF- $\alpha$  等对 GluR2 亚基缺失的 AMPARs 表达的调控机制还不明确。

#### 4 结 语

与活性依赖的突触的 AMPARs 数目改变不同,活性依赖的 AMPARs 亚基的修饰引起  $Ca^{2+}$  信号转导的改变,通道传导和动力学的改变,使突触产生了不仅量而且是质的改变。一些重要的问题仍然需要进一步研究,如为何抑制性中间神经元和无棘突神经元中 AMPARs 的 GluR2 亚基低表达;GluR2 亚基在活性依赖的细胞特异的改变的是什么机制;除了受体受到调节运输外,另一个重要的未解决的问题是 AMPARs 介导的  $Ca^{2+}$  内流有什么特殊功能,有力的证据的表明  $Ca^{2+}$  内流可以激发 LTP,然而关于  $Ca^{2+}$  在突触后的靶向目标却很少了解。因此关于 GluR2 缺失的 AMPARs 与突触可塑性的相关特异机制仍有待进一步研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis S F. The glutamate receptor ion channels[J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51:7-61.
- [2] Ziff E B. TARPs and the AMPA receptor trafficking paradox [J]. *Neuron*, 2007, 53:627-633.
- [3] Higuchi M, Single F N, Köhler M, Sommer B, Sprengel R, Seeburg P H. RNA editing of AMPA receptor subunit GluR-B: a base-paired intron-exon structure determines position and efficiency[J]. *Cell*, 1993, 75:1361-1370.
- [4] Swanson G T, Kamboj S K, Cull-Candy S G. Single-channel properties of recombinant AMPA receptors depend on RNA editing, splice variation, and subunit composition[J]. *J Neurosci*, 1997, 17: 58-69.
- [5] Verdoorn T A, Burnashev N, Monyer H, Seeburg P H, Sakmann B. Structural determinants of ion flow through recombinant glutamate receptor channels [J]. *Science*, 1991, 252 (5013):1715-1718.
- [6] Geiger J R, Melcher T, Koh D S, Sakmann B, Seeburg P H, Jonas P, et al. Relative abundance of subunit mRNAs determines gating and  $Ca^{2+}$  permeability of AMPA receptors in principal neurons and interneurons in rat CNS[J]. *Neuron*, 1995, 15:193-204.
- [7] Bochet P, Audinat E, Lambolez B, Crépel F, Rossier J, Iino M, et al. Subunit composition at the single-cell level explains functional properties of a glutamate-gated channel[J]. *Neuron*, 1994, 12:383-388.
- [8] Lambolez B, Ropert N, Perrais D, Rossier J, Hestrin S. Correlation between kinetics and RNA splicing of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors in neocortical neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 1797-1802.
- [9] Jonas P, Racca C, Sakmann B, Seeburg P H, Monyer H. Differences in  $Ca^{2+}$  permeability of AMPA-type glutamate receptor channels in neocortical neurons caused by differential GluR-B subunit expression[J]. *Neuron*, 1994, 12:1281-1289.
- [10] Goldberg J H, Tamas G, Aronov D, Yuste R. Calcium microdomains in aspiny dendrites[J]. *Neuron*, 2003, 40: 807-821.
- [11] Wisden W, Seeburg P H. Mammalian ionotropic glutamate receptors[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1993, 3:291-298.
- [12] Kumar S S, Bacci A, Kharazia V, Huguenard J R. A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons[J]. *J Neurosci*, 2002, 22:3005-3015.
- [13] Whitney N P, Peng H, Erdmann N B, Tian C, Monaghan D T, Zheng J C. Calcium-permeable AMPA receptors containing Q/R-unedited GluR2 direct human neural progenitor cell differentiation to neurons[J]. *FASEB J*, 2008, 22:2888-2900.
- [14] Liu B, Liao M, Mielke J G, Ning K, Chen Y, Li L, et al. Ischemic insults direct glutamate receptor subunit 2-lacking AMPA receptors to synaptic sites[J]. *J Neurosci*, 2006, 26:5309-5319.
- [15] Grooms S Y, Noh K M, Regis R, Bassell G J, Bryan M K, Carroll R C, et al. Activity bidirectionally regulates AMPA receptor mRNA abundance in dendrites of hippocampal neurons [J]. *J Neurosci*, 2006, 26: 8339-8351.
- [16] Sutton M A, Ito H T, Cressy P, Kempf C, Woo J C, Schuman E M. Miniature neurotransmission stabilizes synaptic function *via* tonic suppression of local dendritic protein synthesis[J]. *Cell*, 2006, 125:785-799.
- [17] Kwak S, Weiss J H. Calcium-permeable AMPA channels in neurodegenerative disease and ischemia[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2006, 16:281-287.
- [18] Mayer M L. Glutamate receptors at atomic resolution[J]. *Nature*, 2006, 440(7083): 456-462.
- [19] Ayalon G, Stern-Bach Y. Functional assembly of AMPA and kainite receptors is mediated by several discrete protein-protein interactions[J]. *Neuron*, 2001, 31:103-113.
- [20] Greger I H, khatri L, Kong X, Ziff E B. AMPA receptor tetramerization is mediated by Q/R editing[J]. *Neuron*, 2003, 40: 763-774.
- [21] Brorson J R, Li D, Suzuki T. Selective expression of heteromeric AMPA receptors driven by flip-flop differences [J]. *J Neurosci*, 2004, 24:3461-3470.
- [22] Wenthold R J, Petralia R S, Blahos, J II, Niedzielski A S. Evidence for multiple AMPA receptor complexes in hippocampal CA1/CA2 neurons[J]. *J Neurosci*, 1996, 16:1982-1989.
- [23] Mansour M, Nagarajan N, Nehring R B, Clements J D,

- Rosenmund C. Heteromeric AMPA receptors assemble with a preferred subunit stoichiometry and spatial arrangement[J]. *Neuron*, 2001, 32:841-853.
- [24] Tóth K, McBain C J. Afferent-specific innervation of two distinct AMPA receptor subtypes on single hippocampal interneurons[J]. *Nat Neurosci*, 1998, 1:572-578.
- [25] Clem R L, Barth A. Pathway-specific trafficking of native AMPARs by *in vivo* experience[J]. *Neuron*, 2006, 49:663-670.
- [26] Ju W, Morishita W, Tsui J, Gaietta G, Deerinck T J, Adams S R, et al. Activity-dependent regulation of dendritic synthesis and trafficking of AMPA receptors[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7: 244-253.
- [27] Plant K, Pelkey K A, Bortolotto Z A, Morita D, Terashima A, McBain C J, et al. Transient incorporation of native GluR2-lacking AMPA receptors during hippocampal long-term potentiation[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9:602-604.
- [28] Medvedev N I, Rodriguez-Arellano J J, Popov V I, Davies H A, Tigaret C M, Schoepfer R, et al. The glutamate receptor 2 subunit controls post-synaptic density complexity and spine shape in the dentate gyrus[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27:315-325.
- [29] Rozov A, Zilberter Y, Wollmuth L P, Burnashev N. Facilitation of currents through rat Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptor channels by activity-dependent relief from polyamine block[J]. *J Physiol*, 1998, 511(Pt 2):361-377.
- [30] Bowie D, Lange G D, Mayer M L. Activity-dependent modulation of glutamate receptors by polyamines[J]. *J Neurosci*, 1998, 18:8175-8185.
- [31] Armstrong J N, MacVicar B A. Theta-frequency facilitation of AMPA receptor-mediated synaptic currents in the principal cells of the medial septum[J]. *J Neurophysiol*, 2001, 85: 1709-1718.
- [32] Bagal A A, Kao J P, Tang C M, Thompson S M. Long-term potentiation of exogenous glutamate responses at single dendritic spines[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:14434-14439.
- [33] Mahanty N K, Sah P. Calcium-permeable AMPA receptors mediate long-term potentiation in interneurons in the amygdala[J]. *Nature*, 1998, 394(6694): 683-687.
- [34] Laezza F, Doherty J J, Dingledine R. Long-term depression in hippocampal interneurons: joint requirement for pre- and postsynaptic events[J]. *Science*, 1999, 285(5432):1411-1414.
- [35] Pelkey K A, Lavezzi G, Racca C, Roche K W, McBain C J. mGluR7 is a metaplastic switch controlling bidirectional plasticity of feedforward inhibition[J]. *Neuron*, 2005, 46:89-102.
- [36] Toth K, Soares G, Lawrence J J, Phillips-Tansey E, McBain C J. Differential mechanisms of transmission at three types of mossy fiber synapse[J]. *J Neurosci*, 2000, 20:8279-8289.
- [37] Lapointe V, Morin F, Ratte S, Croce A, Conquet F, Lacaille J C. Synapse specific mGluR1-dependent long-term potentiation in interneurons regulates mouse hippocampal inhibition[J]. *J Physiol*, 2004, 555(Pt 1):125-135.
- [38] Perez Y, Morin F, Lacaille J C. A hebbian form of long-term potentiation dependent on mGluR1a in hippocampal inhibitory interneurons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 9401-9406.
- [39] Topolnik L, Congar P, Lacaille J C. Differential regulation of metabotropic glutamate receptor- and AMPA receptor-mediated dendritic Ca<sup>2+</sup> signals by presynaptic and postsynaptic activity in hippocampal interneurons[J]. *J Neurosci*, 2005, 25: 990-1001.
- [40] Lamsa K P, Heeroma J H, Somogyi P, Rusakov D A, Kullmann D M. Anti-Hebbian long-term potentiation in the hippocampal feedback inhibitory circuit[J]. *Science*, 2007, 315 (5816): 1262-1266.
- [41] Youn D H, Royle G, Kolaj M, Vissel B, Randic M. Enhanced LTP of primary afferent neurotransmission in AMPA receptor GluR2-deficient mice[J]. *Pain*, 2008, 136:158-167.
- [42] Liu S Q, Cull-Candy S G. Synaptic activity at calcium-permeable AMPA receptors induces a switch in receptor subtype[J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 454-458.
- [43] Liu S J, Cull-Candy S G. Subunit interaction with PICK and GRIP controls Ca<sup>2+</sup> permeability of AMPARs at cerebellar synapses[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8:768-775.
- [44] Gardner S M, Takamiya K, Xia J, Suh J G, Johnson R, Yu S, et al. Calcium-permeable AMPA receptor plasticity is mediated by subunit-specific interactions with PICK1 and NSF[J]. *Neuron*, 2005, 45:903-915.
- [45] Turrigiano G G, Nelson S B. Homeostatic plasticity in the developing nervous system[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5: 97-107.
- [46] Ju W, Morishita W, Tsui J, Gaietta G, Deerinck T J, Adams S R, et al. Activity-dependent regulation of dendritic synthesis and trafficking of AMPA receptors[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7: 244-253.
- [47] Sutton M A, Ito H T, Cressy P, Kempf C, Woo J C, Schuman E M. Miniature neurotransmission stabilizes synaptic function via tonic suppression of local dendritic protein synthesis[J]. *Cell*, 2006, 125:785-799.
- [48] Hou Q, Zhang D, Jarzylo L, Haganir R L, Man H Y. Homeostatic regulation of AMPA receptor expression at single hippocampal synapses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 775-780.
- [49] Tzingounis A V, Nicoll R A. Arc/Arg3.1: linking gene expression to synaptic plasticity and memory[J]. *Neuron*, 2006, 52: 403-407.
- [50] Stellwagen D, Malenka R C. Synaptic scaling mediated by glial TNF-alpha[J]. *Nature*, 2006, 440(7087):1054-1059.