

КАИНАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ – КЛЮЧ К ПОНИМАНИЮ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ, ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2017.9.4.28
УДК 577.352:612.821.6:616.831
Поступила 8.06.2017 г.



А.В. Попов, к.т.н., научный сотрудник лаборатории внесинаптической передачи НИИ нейронаук¹;
Л.А. Кушнирёва, студентка биологического факультета²;
М.С. Доронин, младший научный сотрудник лаборатории внесинаптической передачи НИИ нейронаук¹;
J.M. Henley, Professor of Molecular Neuroscience³

¹Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23;

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990, ул. Букирева, 15;

³School of Biochemistry, Centre for Synaptic Plasticity, Biomedical Sciences Building, University of Bristol, Bristol, BS8 1TD, United Kingdom

Глутаматергическая сигнализация — один из основных типов возбуждающей синаптической передачи в головном мозге. Ее роль является ключевой для нормального функционирования мозга и выполнения когнитивных функций, в то время как нарушения приводят к развитию ряда патологий, вследствие чего глутаматергическая синаптическая передача представляет собой важную мишень для терапевтических интервенций. Опосредуется глутаматергическая синаптическая передача активацией набора ионотропных и метаботропных рецепторов глутамата, важной частью которых являются каинатные рецепторы. Эти рецепторы, обладая как ионотропным, так и метаботропным действием, вовлечены в синаптическую передачу и выполняют модуляторную роль в поддержании баланса возбуждения и торможения. Модуляторное действие каинатных рецепторов осуществляется через ряд механизмов, воздействующих на пресинаптические и постсинаптические окончания, ритмическую активность нейронной сети, функционирование астроглиальной сети и нейрон-глиальное взаимодействие. Таким образом, дисфункция каинатных рецепторов может приводить к нарушениям в балансе возбуждения и торможения и развитию патологической активности нейрональных сетей, включая проявление эпилептиформной активности. В обзоре рассматриваются основные механизмы, посредством которых ионотропная и метаботропная активация каинатных рецепторов участвует в регуляции синаптической передачи, пластичности, а также в процессах обучения и памяти.

Ключевые слова: каинатные рецепторы; синаптическая передача; метаботропный эффект; G-белки; долговременная потенциация; мозговые ритмы; когнитивные функции; эпилепсия.

Как цитировать: Popov A.V., Kushnireva L.A., Doronin M.S., Henley J.M. Kainate receptors are the key to understanding synaptic plasticity, learning and memory (review). *Modern Technologies in Medicine* 2017; 9(4): 228–238, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.4.28>

English

Kainate Receptors are the Key to Understanding Synaptic Plasticity, Learning and Memory (Review)

A.V. Popov, PhD, Researcher, Laboratory of Extrasynaptic Transmission, Institute of Neuroscience¹;
L.A. Kushnireva, Student, Faculty of Biology²;
M.S. Doronin, Junior Researcher, Laboratory of Extrasynaptic Transmission, Institute of Neuroscience¹;
J.M. Henley, Professor of Molecular Neuroscience³

¹Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation;

²Perm State National Research University, 15 Bukireva St., Perm, 614990, Russian Federation;

³School of Biochemistry, Centre for Synaptic Plasticity, Biomedical Sciences Building, University of Bristol, Bristol, BS8 1TD, United Kingdom

Для контактов: Попов Александр Валерьевич, e-mail: popov@neuro.nnov.ru

Glutamatergic signaling is one of the main types of excitatory synaptic transmission in the brain. It plays a key role in the normal brain function and the cognitive performance. Glutamatergic signaling failure is associated with brain disorders; therefore this system is considered an essential target of therapeutic interventions. Glutamatergic synaptic transmission is mediated by a set of ionotropic and metabotropic glutamate receptors including the kainate receptors. These receptors (both ionotropic and metabotropic) are involved in the process of synaptic transmission by modulating the excitation/inhibition balance. The modulatory effect of kainate receptors is mediated by the mechanisms that involve the presynaptic and postsynaptic endings, the rhythmic activity of the neural network, the function of the astroglial network, and the neuron-glia interaction. Thus, a dysfunction of kainate receptors can lead to deviations in the balance between excitation and inhibition, disorders of the neuronal networks, and even epileptiform manifestations. The present report reviews the major mechanisms of ionotropic and metabotropic activation of kainate receptors involved in the regulation of synaptic transmission, plasticity, learning and memory.

Key words: kainate receptors; synaptic transmission; metabotropic effect; G-proteins; long-term potentiation; brain rhythms; cognitive functions; epilepsy.

На настоящий момент известно о существовании трех основных типов ионотропных рецепторов глутамата, названных в честь селективных агонистов — NMDA (N-methyl-D-aspartate), AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) и каинатные (kainate acid), — и трех групп метаботропных рецепторов (mGluR), сопряженных с G-белками (семейство GTP-аз), отличных по структуре и механизму действия. Ионотропные рецепторы глутамата опосредуют большинство возбуждающей нейротрансмиссии в ЦНС и играют одну из главных ролей в регуляции синаптической пластичности. Так как глутаматергическая сигнализация является одним из важнейших типов синаптической передачи, необходимой для нормального функционирования головного мозга и выполнения когнитивных функций, ее нарушения приводят к развитию ряда патологий. Изучение функционирования механизмов, опосредованных рецепторами глутамата, является одной из основных задач нейробиологии.

Каинатные рецепторы уникальны среди глутаматных рецепторов, они представляют как канонические ионотропные, так и неканонические метаботропные функции.

По сравнению с AMPA- и NMDA-рецепторами (AMPA и NMDAR) роль каинатных рецепторов (KAR) изучена в литературе недостаточно. Причина такова: каинатные рецепторы помимо ионотропного обладают также и метаботропным действием, что не характерно для этого семейства рецепторов. Затруднения вызывает и тот факт, что KAR и AMPAR проявляют некоторую перекрывающуюся чувствительность к большинству конкурирующих антагонистов, таких как CNQX и NBQX, к тому же селективный агонист AMPA может активировать каинатные рецепторы. Несмотря на то, что в последнее время разрабатываются новые селективные агонисты к KAR, не все они работают с должной аффинностью. Это затрудняет изучение полного спектра их функций.

Известно, что долговременная потенция (long-term potentiation) требует активации NMDA-рецепторов и включает увеличение поверхностной экспрессии AMPA-рецепторов на постсинаптической мембране и/

или увеличение размера дендритного шипика. Однако существует и NMDA-рецептор как независимый механизм, использующий метаботропные пути сигналинга, стимулирующий встраивание в мембрану AMPAR, активирующийся в ответ на аппликацию агониста KAR — каиновой кислоты.

Хорошим объектом для изучения пресинаптической роли каинатных рецепторов служат синапсы немиелинизированных аксонов, называемых мшистыми волокнами, образованных гранулярными клетками зубчатой фации гиппокампа, в которых наблюдается высокий уровень экспрессии субъединиц рецептора. Каинатные рецепторы участвуют в трансмиссии между клетками зубчатой фации и пирамидальными нейронами области СА3 гиппокампа, проявляя положительную обратную связь на высвобождение нейротрансмиттера из пресинаптической терминали, деполаризуя аксоны. Большая часть работ по изучению синапсов мшистых волокон в поле СА3 гиппокампа позвоночных посвящена пресинаптическим каинатным рецепторам, однако постсинаптические механизмы их функционирования менее изучены.

По типу распространения KAR наиболее широко представлены в определенных областях ЦНС, преимущественно в нейрональных клетках. Однако и в глиальных клетках подтверждено наличие всех субъединиц этого рецептора на уровне мРНК или белка, часто в коэкспрессии с субъединицами рецептора AMPA. В астроцитах субъединицы рецептора расположены по всему телу клетки, тогда как в олигодендроцитах они, в основном ограничены сомой. При этом индуцируемый глутаматом мембранный ток в олигодендроцитах полностью генерируется AMPA- и каинатными рецепторами как в культуре, так и в срезах мозга.

Модуляторное действие каинатных рецепторов осуществляется через ряд механизмов, воздействующих на пресинаптическое и постсинаптическое окончания, ритмическую активность нейронной сети, функционирование астроглиальной сети и нейрон-глиальные взаимодействия. Таким образом, дисфункция каинатных рецепторов может приводить к нарушениям в балансе возбуждения и торможения и развитию па-

тологической активности в ЦНС, включая появление эпилептиформной активности.

Классификация и функционирование ионотропных рецепторов глутамата

Существует три основных типа ионотропных рецепторов глутамата (iGluRs), названных в честь селективных агонистов: NMDA, AMPA и каинатных [1]. Эти рецепторы опосредуют большую часть возбуждающей нейротрансмиссии по всей ЦНС и играют одну из главных ролей для синаптической пластичности. Еще один тип рецепторов — δ -рецепторы — также отнесены к iGluRs, так как обладают долей гомологичных последовательностей с субъединицами NMDAR, AMPAR и KAR, хотя и не связывают глутамат, а эндогенные лиганды для них еще не идентифицированы [2].

AMPA-рецепторы представляют собой тетрамерные ионные каналы, которые в основном проводят ионы Na^+ и K^+ , хотя в зависимости от состава субъединиц они также могут быть проницаемыми для Ca^{2+} [3]. NMDA-рецепторы являются тетрамерными комплексами, каждый из которых представляет собой одновременно потенциалзависимый и лигандзависимый ионный канал [4]. Каинатные рецепторы формируются из комбинации пяти субъединиц GluK1–5 [5] в тетрамерные ионные каналы, которые в основном проницаемы для Na^+ и K^+ [6]. Проницаемость KAR для Ca^{2+} обычно очень незначительна и зависит от субъединичного состава индивидуального рецепторного комплекса, который определяет различные свойства KAR [7]. Субъединицы KAR сходны с субъединицами AMPAR и NMDAR [8], но имеют более ограниченное распределение в ЦНС. Проводимость канала KAR аналогична проводимости канала AMPAR, составляющего около 20 пс, однако время нарастания и затухания постсинаптических потенциалов, генерируемых KAR, медленнее, чем для AMPAR [9].

Для активации KAR [10–12] используются каиновая и домоевая кислоты — сильные и высокоаффинные агонисты, которые также являются агонистами для AMPAR [13]. Высокие концентрации каината вызывают рецидивирующие прогрессивные лимбические судороги у грызунов, которые по своему проявлению напоминают эпилепсию височной доли человека [14], поведенческие изменения, митохондриальную дисфункцию, дегенерацию отдельных популяций нейронов и могут привести к летальному исходу [11, 15]. Такое действие каиновой кислоты, являющейся неразлагающимся аналогом глутамата и в 30 раз превышающей его по уровню нейротоксичности, называется эксайтотоксичностью [15].

Применение каиновой кислоты вызывает деполяризацию практически всех типов нейронов в мозге млекопитающих за счет активации каинатных рецепторов и AMPAR, выраженной в зависимости от концентрации. Токи, вызванные высокими концентрациями каиновой кислоты (>100 мкмоль), будут возникать

в основном через AMPAR, поскольку эти рецепторы имеют тенденцию присутствовать в большей плотности на нейронных мембранах по сравнению с рецепторами каината [10]. Также KAR и AMPAR проявляют некоторую перекрывающуюся чувствительность и к большинству конкурирующих антагонистов, таких как CNQX и NBQX [16]. Кроме того, агонист AMPAR — AMPA — может активировать различные KAR [8]. Отсутствие специфических антител к различным субъединицам KAR долгое время затрудняло изучение распределения этих рецепторов. Специфические антисыворотки против субъединиц KAR — GluK2, 3 и GluK5 — доступны с недавнего времени, хотя и не все из них проявляют достаточную селективность [8]. Низкоаффинные субъединицы GluK1–3, имеющие более низкое сродство к каиновой кислоте, могут собираться в функциональные гомомерные рецепторы, тогда как высокоаффинные субъединицы GluK4, 5 должны сочетаться с GluK1–3 с образованием функциональных гетеромерных рецепторов [16–18]. Субъединица GluK1 в основном экспрессируется в гиппокампальных и корковых интернейронах, а субъединица GluK2 — в основном в пирамидальных клетках гиппокампа, мозжечка и корковых пирамидальных клетках [19]. Субъединицы GluK1 и GluK2 подвергаются редактированию на уровне мРНК. Наиболее часто встречающийся характер замены — глутамин на аргинин — ведет к почти полной утрате способности рецептора, содержащего одну из таких субъединиц, пропускать ионы Ca^{2+} [20]. GluK3 представлена реже, появляется в IV слое неокортекса и в зубчатой извилине гиппокампа [21]. GluK4 в основном экспрессируется в пирамидальных нейронах области CA3 гиппокампа, зубчатой извилине, неокортексе и клетках Пуркинье, тогда как GluK5 экспрессируется по всему мозгу в избытке [22].

Каинатные рецепторы ответственны за тонкую настройку баланса между возбуждением и торможением в ЦНС [12]. Они участвуют в синаптической передаче как на пресинаптических [23, 24], так и на постсинаптических сайтах [25, 26], модулируя возбуждающую и тормозную синаптическую передачу [27–29]. Несмотря на широкий спектр регулирования функций нейронов, ингибирование каинатных рецепторов (или генетическая абляция одной либо нескольких субъединиц) не оказывает критического влияния на активность мозга, наблюдаемого при ингибировании рецепторов AMPA [30–32].

Роль пресинаптических каинатных рецепторов в синаптической передаче

Пресинаптические KAR играют решающую роль в качестве регуляторов высвобождения нейротрансмиттера [33–34]. Экзогенные агонисты KAR регулируют высвобождение нейротрансмиттера как в возбуждающем, так и в ингибирующем синапсах в бифазном режиме, в зависимости от типа синапса и концент-

рации агониста [35–37]. Они модулируют передачу между гранулярными клетками зубчатой фасции и пирамидальными нейронами области СА3 гиппокампа. Гранулярные нейроны зубчатой фасции получают информацию из неокортекса и передают ее в гиппокамп через свои аксоны — мшистые волокна. Пучки этих немиелинизированных аксонов следуют вдоль слоя апикальных дендритов пирамидных нейронов поля СА3 и образуют на них синаптические комплексы [38]. Данные синаптические комплексы регулируются посредством KAR с высоким сродством, которые активируются высвобождением глутамата из аксонов, так что эти пресинаптические рецепторы могут сами деполяризовать пресинаптические бутоны или аксоны, проявляя положительную обратную связь на высвобождение нейротрансмиттера [39–42]. Подобный эффект может быть вызван высокочастотной стимуляцией (25–100 Гц) мшистых волокон. Такой механизм положительной обратной связи, который приводит к усиленной активации KAR и высвобождению глутамата, индуцируется без необходимости активации NMDA-рецептора [43]. Установлено, что пресинаптические KAR на мшистых волокнах являются проницаемыми для Ca^{2+} и что именно приток Ca^{2+} через эти рецепторы облегчает высвобождение глутамата из пресинаптической терминали, включая выделение Ca^{2+} из внутренних кальциевых запасников [44]. Выделившийся глутамат связывается с глутаматными рецепторами на постсинаптической мембране, инициируя высвобождение ионов Mg^{2+} , блокирующих NMDA-рецепторы. Приток Ca^{2+} через каналы NMDAR инициирует цепочку событий, которые могут привести к долговременной потенциации [45]. Однако проницаемость пресинаптических KAR для Ca^{2+} не была подтверждена, и к тому же, если при низкой концентрации Ca^{2+} синаптическая передача восприимчива к блокаде антагонистами KAR, то в условиях высоких концентраций Ca^{2+} блок этих процессов преодолевается, что указывает на наличие альтернативного пути для поступления Ca^{2+} в пресинаптический бутон [43]. Аналогичная Ca^{2+} -зависимость наблюдается при опосредованной каиноматом рецепторной регуляции ингибирующей синаптической передачи в медиальной префронтальной коре [46].

В области СА1 гиппокампа пресинаптические KAR, которые активируются внешним глутаматом или глутаматом, высвобожденным из коллатералей Шаффера, способствуют выделению тормозного медиатора ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Эндогенный глутамат оказывает только стимулирующее действие на тормозные постсинаптические токи (ТПСТ), тогда как экзогенные агонисты могут либо облегчать, либо подавлять передачу в зависимости от их концентрации [32, 47]. Установлено, что при деполяризации интернейронов аппликацией каиновой кислоты пресинаптические KAR могут повышать внеклеточную концентрацию ГАМК. Это уже вторично приводит к снижению эффективности ГАМКергического тормо-

жения пирамидальных клеток путем отрицательной обратной связи [48–52].

Было изучено влияние эффектов активации пресинаптических рецепторов на глутаматергические возбуждающие постсинаптические токи (ВПСТ), вызванные стимуляцией мшистых волокон [29, 53, 54]. Применение высоких концентраций каиновой кислоты вызывает депрессию синаптической передачи [55–57]. Низкие концентрации, напротив, усиливают синаптическую передачу как AMPAR, так и NMDAR [58]. Данный эффект был заблокирован применением антагонистов KAR, что указывает на их участие в таком двунаправленном механизме [59]. По некоторым данным, применение аппликаций каиновой кислоты увеличивает частоту спонтанных ТПСТ в пирамидальных клетках гиппокампа [35, 50–52, 60–61], что объясняется деполяризацией интернейронов [35, 50, 51] или повышенной аксональной возбудимостью [61]. Некоторые исследования, напротив, показывают снижение амплитуды вызванных ТПСТ в пирамидальных нейронах гиппокампа [28, 61], однако оспариваются другими исследователями [61, 62], которые не наблюдали снижения уровня вызванных ТПСТ [38].

Таким образом, исследования взаимодействий клеток синаптически связанных пар (интернейрон–интернейрон и интернейрон–пирамидальный нейрон/клетка зубчатой фасции) в областях СА1, СА3 и зубчатой извилине гиппокампа показали, что степень влияния эффекта активации KAR на тормозную синаптическую передачу в гиппокампе зависит от типа пред- и постсинаптических клеток, концентрации агониста, типа синапса, экспрессии субъединиц и механизма действия рецептора [38].

Неклассическая метаботропная активация каинатных рецепторов

Известно, что долговременная потенциация требует активации NMDA-рецепторов [63] и может включать как зависимое от рециркуляции увеличение поверхностной экспрессии AMPAR на постсинаптической мембране, так и увеличение размера дендритного шипика [64]. Однако существует и NMDAR-независимый механизм, который стимулирует встраивание рецепторов AMPA [65, 66] в мембрану и опосредован метаботропным действием KAR в ответ на аппликацию каиновой кислоты. Эта особенность KAR сигнализировать через G-белки, в частности через семейство Go и другие вторичные мессенджеры, выделяет KAR из семейства глутаматнаправленных ионных каналов [67]. Механизм этой сигнализации недостаточно изучен, так как KAR имеют типичную топологию лиганд-зависимых ионных каналов, не содержащих обычных мотивов на C-концевых доменах, которые бы поддерживали прямое связывание с G-белками. Это указывает на существование дополнительных промежуточных белков-посредников, которые действуют как преобра-

зователи в комплексе сигнализации рецептор–G-белок [9]. Такой неклассический путь включает в себя активацию протеинкиназы C и фосфолипазы C, индуцируя NMDAR-независимую гиппокампальную долговременную потенциацию, вызывая структурные изменения в шипиках нейронов области CA1 гиппокампа, такие как увеличение размера и изменение формы [65]. Также существует опосредованная KAR NMDAR-независимая долговременная депрессия, которая может быть вызвана длительной низкочастотной стимуляцией или постсинаптической деполяризацией [66]. Такой вид синаптической пластичности, не зависящий от активации NMDAR, существует и в других областях ЦНС, что свидетельствует о значимости такой неклассической сигнализации. Эта способность демонстрирует, что KAR имеют множество механизмов для точной настройки активности нейронов, поэтому исследование физиологической роли этой метаболитической сигнализации KAR необходимо для полного понимания их роли в ЦНС [67–69].

Роль постсинаптических каинатных рецепторов в синаптической передаче

Постсинаптические каинатные рецепторы были обнаружены в ряде областей ЦНС, включая гиппокамп [27, 70], спинной мозг [71], соматосенсорную кору [72], мозжечок [73] и медиальную энторинальную кору [74].

Исследования на диссоциированных культурах нейронов демонстрируют, что активация постсинаптических рецепторов каината вызывает увеличение поверхностной экспрессии рецепторов, содержащих субъединицу GluK2 [74], и это стимулирует развитие филоподий, аксональный и дендритный рост [75–77]. Это происходит в том числе с помощью метаболитической сигнализации, которая способствует рециркуляции KAR в шипиках с помощью Rab11-зависимого высвобождения рециркулирующих эндосом к голове шипика. Эти эндосомы представляют собой связанные с микротрубочками трубчатые мембранные структуры, которые опосредуют рециркуляцию в дендритных шипиках [78, 79], а их мембрана определяется наличием небольшого белка Rab11 из семейства GTP-аз [80, 81]. Этот неканонический метаболитический путь опосредует систему положительной обратной связи, которая приводит к увеличению уровней поверхностно-выраженных постсинаптических GluK2-содержащих KAR, что представляет собой ранее не подозреваемый ауторегуляторный путь. Данный путь обеспечивает дополнительную гибкость синаптическому регулированию и, вероятно, будет иметь важные физиологические и патофизиологические последствия для контроля возбудимости нейронов и синаптической передачи. Небольшая аппликация каиновой кислоты вызывает экстернализацию KAR, тогда как более продолжительная стимуляция при более высоких уровнях аппликации — эндоцитоз и

деградацию рецепторов [75, 82]. Таким образом, эта двунаправленная система обратной связи представляет собой элегантный механизм масштабирования для увеличения KAR на слабоактивных синапсах и уменьшения — при высокоактивных. Низкая или умеренная активация каината увеличивает эндосомную рециркуляцию в шипике через метаболитический путь, который требует активации протеинкиназы C, G-белка и Rab11 [74].

Метаболитическое действие постсинаптических KAR также индуцирует NMDA-независимую долговременную потенциацию. Это может происходить через усиление активности потенциалзависимых кальциевых каналов, приток внеклеточного Ca^{2+} , что, в свою очередь, вызывает повышение уровня выделения кальция из кальциевого депо [83, 84]. Также известно, что метаболитический эффект постсинаптических KAR повышает возбудимость нейронов, ингибируя гиперполяризацию, вызванную током калия в пирамидальных клетках области CA1 гиппокампа [85].

Каинатные рецепторы имеют широкий функциональный спектр постсинаптической генерации возбуждающих внутренних токов [86] в гиппокампе. Показано, что кратковременная высокочастотная стимуляция мшистых волокон вызывает медленные ВПСТ, опосредуемые постсинаптическими высокоаффинными каинатными рецепторами в нейронах области CA3 [87, 88]. Некоторые исследователи предполагают, что субъединица GluK1 лежит в основе модуляции данных ВПСТ, так как применение антагониста GluK1 уменьшало амплитуду этих ВПСТ. Подобно ВПСТ, связанным с пре-синаптическими KAR, увеличенные концентрации каиновой кислоты здесь также приводили к уменьшению амплитуды ВПСТ [85]. ВПСТ, опосредуемые постсинаптическими KAR, были обнаружены в пирамидальных и быстроспецифических клетках во втором, третьем и пятом слоях моторной коры крыс [89], таламокортикальных синапсах и в пирамидальных нейронах пятого слоя неокортекса [90, 91].

Влияние каинатных рецепторов на функционирование астроглии

Иммуногистохимические исследования свидетельствуют о наличии всех субъединиц каинатного рецептора в глиальных клетках на уровне мРНК или белка и их коэкспрессии с субъединицами рецептора AMPA [92–94]. Субъединицы GluK1-3 и GluK5 присутствуют в 50% астроцитов и 40% олигодендроцитов. В астроцитах субъединицы расположены по всему телу клетки, тогда как в олигодендроцитах они в основном ограничены сомой. Сообщалось, что индуцируемый глутаматом мембранный ток в олигодендроцитах полностью генерируется AMPA и каинатными рецепторами, как в культуре [95, 96, 38], так и в срезах мозга [97, 98]. К тому же идентифицированные в олигодендроцитах каинатные рецепторы могут опосредовать эксайтотоксичность глутамата

[99, 100]. Рецепторы каината с субъединицей GluK1 важны для передачи сигналов астроглия–нейрон в гиппокампе, где глутамат, высвобожденный из астроглии, подает сигнал на ингибирующие нейроны именно за счет активации нейрональных рецепторов каината [101, 102]. Такое дополнение глутаматных сенсоров, экспрессируемых в глиальных клеточных мембранах, позволяет глии расшифровывать активность нейронов, синхронизировать и интегрировать нейрональные, нейрон-глиальные и глиа-глиальные взаимодействия [103–105].

Влияние каинатных рецепторов на ритмическую активность нейрональных сетей

Установлено, что KAR способствуют синхронной ритмической электрической активности. Примером таковой в здоровом мозге являются гамма-колебания (20–80 Гц) в гиппокампальных и неокортикальных сетях, которые играют важную роль в обучении и памяти. При патологиях мозга могут наблюдаться эпилептиформные электрографические судороги, пред-

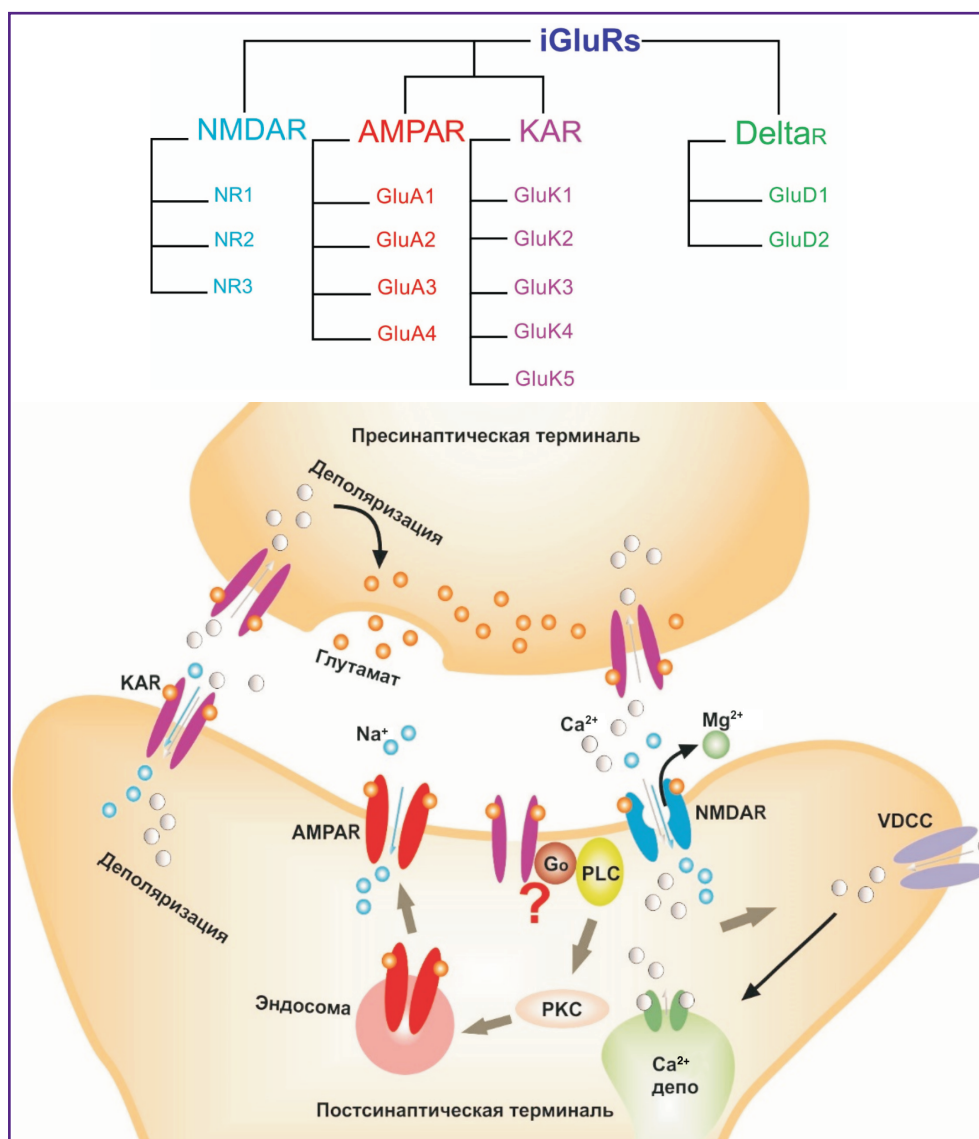


Схема семейства ионотропных рецепторов глутамата с субъединицами (вверху); механизмы действия каинатных рецепторов (внизу):

Приток Ca^{2+} через KAR на пресинаптической терминали стимулирует выделение глутамата в синаптическую щель, где он связывается с глутаматными рецепторами на постсинаптической мембране, инициируя высвобождение ионов Mg^{2+} , блокирующих NMDA-рецепторы, и вызывая деполаризацию; приток Ca^{2+} через каналы NMDAR инициирует цепочку событий, которые могут привести к долговременной потенциации [45]

Здесь: PKC — протеинкиназа C; PLC — фосфолипаза C; VDCC — потенциал-зависимый кальциевый канал

ставляющие собой периодические высокочастотные высокоамплитудные осцилляции. Индукция ритмической активности путем химической активации каинатных рецепторов приводит к генерации устойчивых гамма-колебаний [106, 107], не зависящих от NMDAR, mGluRs или AMPAR [108], а инъекции каината, индуцирующие эпилептогенные всплески, используются в качестве устойчивой модели для эпилептогенеза животных [109].

Известно, что субъединицы KAR GluK1 и GluK2 играют важную роль в генерации гамма-колебаний и эпилептиформных всплесков и что небольшие изменения общей активности в области СА3 гиппокампа могут изменять баланс между возбуждением и торможением, заставляя нейронную сеть переключаться с гамма-колебаний на эпилептиформную активность [108, 110]. В экспериментах с отсутствием субъединиц GluK1 или GluK2 продемонстрированы отчетливые фенотипы гамма-осцилляций: повышенная восприимчивость к эпилептиформным всплескам в отсутствие GluK1, тогда как при абляции GluK2 не индуцировались ни гамма-колебания, ни эпилептиформные всплески. Эти фенотипы предполагают, что субъединицы GluK1 и GluK2 играют дифференциальную роль в индуцированной каинатом ритмической активности (см. рисунок) [110–113].

Заключение

Каинатные рецепторы выделяются среди глутаматных рецепторов, поскольку обладают как ионотропным, так и метаболитным действием. Они выполняют ряд важных функций, таких как опосредование и модуляция синаптической передачи через поддержание баланса возбуждения и торможения. Модуляторное действие каинатных рецепторов осуществляется благодаря ряду механизмов, направленных на нейрональную активность и на функционирование глиальных клеток. Каинатные рецепторы широко представлены в ЦНС, преимущественно в нейронах, а также и в глиальных клетках. Каинатные рецепторы воздействуют на пресинаптические и постсинаптические окончания нейронов, регулируя возбуждающую и тормозную синаптическую передачу и функционирование глии.

Пресинаптические каинатные рецепторы участвуют в регуляции высвобождения тормозных и возбуждающих нейротрансмиттеров в бифазном режиме в зависимости от концентрации, представляя собой гомеостатический механизм. Они имеют множество механизмов для тонкой настройки активности нейронов, в том числе неклассическое метаболитное воздействие на синаптическую передачу через G-белки, индуцируя NMDAR-независимую долговременную потенциацию. Также каинатные рецепторы способствуют морфологической пластичности и стимуляции экспрессии в дендритных шипиках рецепторов, содержащих GluK2-субъединицу. Каинатные

рецепторы глиальных клеток чувствительны к глутамату и могут служить сенсорами его избыточных концентраций, запуская в ответ высвобождение нейроактивных веществ для интеграции активности нейронов и опосредования глия-глиальных взаимодействий. На сетевом уровне активация каинатных рецепторов способна синхронизировать нейроны, вызывая гамма-осцилляции и/или эпилептиформную активность. Дисфункция каинатных рецепторов может приводить к нарушениям в балансе возбуждения и торможения и развитию патологической активности нейронных сетей. Таким образом, каинатные рецепторы участвуют в модуляции ритмической активности нейронных сетей, а также в нейрон-глиальном взаимодействии.

Однако по сравнению с другими рецепторами глутамата, такими как AMPA и NMDA, роль каинатных рецепторов изучена в литературе недостаточно и требует дальнейшего исследования. Поскольку неклассическая метаболитная сигнализация каинатных рецепторов участвует в регуляции синаптической передачи, пластичности, а также в процессах обучения и памяти, особенно важно исследовать структурно-функциональные отношения и физиологическую роль для более полного понимания их значения в ЦНС в норме и при патологиях. Это позволит перейти к исследованию нового класса фармакологических мишеней для лечения таких патологических состояний, как эпилепсия, и других. Поэтому изучение механизмов, опосредованных каинатными рецепторами глутамата, является одной из основных задач нейробиологии на сегодняшний день.

Финансирование исследования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-14-00201).

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Watkins J.C., Jane D.E. The glutamate story. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl 1): S100–S108, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706444>.
2. Lomeli H., Sprengel R., Laurie D.J., Köhr G., Herb A., Seeburg P.H., Wisden W. The rat delta-1 and delta-2 subunits extend the excitatory amino acid receptor family. *FEBS Lett* 1993; 315(3): 318–322, [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)81186-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)81186-4).
3. Gouaux E. Structure and function of AMPA receptors. *J Physiol* 2004; 554(2): 249–253, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.054320>.
4. Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S.F. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 1999; 51(1): 7–61.
5. Collingridge G.L., Olsen R.W., Peters J., Spedding M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* 2009; 56(1): 2–5, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.063>.
6. Ferrer-Montiel A.V., Montal M. Pentameric subunit stoichiometry of a neuronal glutamate receptor. *Proc Natl Acad*

- Sci USA* 1996; 93(7): 2741–2744, <https://doi.org/10.1073/pnas.93.7.2741>.
7. Atlason P.T., Scholefield C.L., Eaves R.J., Mayo-Martin M.B., Jane D.E., Molnár E. Mapping the ligand binding sites of kainate receptors: molecular determinants of subunit-selective binding of the antagonist [3H]UBP310. *Mol Pharmacol* 2010; 78(6): 1036–1045, <https://doi.org/10.1124/mol.110.067934>.
8. Lerma J., Marques J.M. Kainate receptors in health and disease. *Neuron* 2013; 80(2): 292–311, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.045>.
9. Contractor A., Mulle C., Swanson G.T. Kainate receptors coming of age: milestones of two decades of research. *Trends Neurosci* 2011; 34(3): 154–163, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.12.002>.
10. Nadler J.V. Kainic acid: neurophysiological and neurotoxic actions. *Life Sci* 1979; 24(4): 289–299, [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(79\)90325-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(79)90325-4).
11. Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: Mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1985; 14(2): 375–403, [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90299-4](https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90299-4).
12. Swanson G.T., Sakai R. Ligands for ionotropic glutamate receptors. *Prog Mol Subcell Biol* 2009; 46: 123–157, https://doi.org/10.1007/978-3-540-87895-7_5.
13. Hollmann M., Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17(1): 31–108, <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.17.030194.000335>.
14. Ben-Ari Y., Cossart R. Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress. *Trends Neurosci* 2000; 23(11): 580–587, [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01659-3](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01659-3).
15. Zhang X.M., Zhu J. Kainic acid-induced neurotoxicity: targeting glial responses and glia-derived cytokines. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9(2): 388–398, <https://doi.org/10.2174/157015911795596540>.
16. Jane D.E., Lodge D., Collingridge G.L. Kainate receptors: pharmacology, function and therapeutic potential. *Neuropharmacology* 2009; 56(1): 90–113, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.08.023>.
17. Egebjerg J., Bettler B., Hermans-Borgmeyer I., Heinemann S. Cloning of a cDNA for a glutamate receptor subunit activated by kainate but not AMPA. *Nature* 1991; 351(6329): 745–748, <https://doi.org/10.1038/351745a0>.
18. Herb A., Burnashev N., Werner P., Sakmann B., Wisden W., Seeburg P.H. The KA-2 subunit of excitatory amino acid receptors shows widespread expression in brain and forms ion channels with distantly related subunits. *Neuron* 1992; 8(4): 775–785, [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90098-x](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90098-x).
19. Ren Z., Riley N.J., Garcia E.P., Sanders J.M., Swanson G.T., Marshall J. Multiple trafficking signals regulate kainate receptor KA2 subunit surface expression. *J Neurosci* 2003; 23(16): 6608–6616.
20. Rozas J.L., Paternain A.V., Lerma J. Noncanonical signaling by ionotropic kainate receptors. *Neuron* 2003; 39(3): 543–553, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00436-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00436-7).
21. Köhler M., Burnashev N., Sakmann B., Seeburg P.H. Determinants of Ca²⁺ permeability in both TM1 and TM2 of high affinity kainate receptor channels: diversity by RNA editing. *Neuron* 1993; 10(3): 491–500, [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90336-p](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90336-p).
22. Wisden W., Seeburg P.H. A complex mosaic of high-affinity kainate receptors in rat brain. *J Neurosci* 1993; 13(8): 3582–3598.
23. Bahn S., Volk B., Wisden W. Kainate receptor gene expression in the developing rat brain. *J Neurosci* 1994; 14(9): 5525–5547.
24. Lauri S.E., Delany C., J Clarke V.R., Bortolotto Z.A., Ornstein P.L., Isaac J.T.R., Collingridge G.L. Synaptic activation of a presynaptic kainate receptor facilitates AMPA receptor-mediated synaptic transmission at hippocampal mossy fibre synapses. *Neuropharmacology* 2001; 41(8): 907–915, [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(01\)00152-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(01)00152-6).
25. Kullmann M. Presynaptic kainate receptors in the hippocampus: slowly emerging from obscurity. *Neuron* 2001; 32(4): 561–564, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00507-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00507-4).
26. Castillo P.E., Malenka R.C., Nicoll R.A. Kainate receptors mediate a slow postsynaptic current in hippocampal CA3 neurons. *Nature* 1997; 388(6638): 182–186, <https://doi.org/10.1038/40645>.
27. Vignes M., Collingridge G.L. The synaptic activation of kainate receptors. *Nature* 1997; 388(6638): 179–182, <https://doi.org/10.1038/40639>.
28. Rodríguez-Moreno A., Herreras O., Lerma J. Kainate receptors presynaptically downregulate GABAergic inhibition in the rat hippocampus. *Neuron* 1997; 19(4): 893–901, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80970-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80970-8).
29. Contractor A., Swanson G.T., Sailer A., O’Gorman S., Heinemann S.F. Identification of the kainate receptor subunits underlying modulation of excitatory synaptic transmission in the CA3 region of the hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20(22): 8269–8278.
30. Mulle C., Sailer A., Pérez-Otaño I., Dickinson-Anson H., Castillo P.E., Bureau I., Maron C., Gage F.H., Mann J.R., Bettler B., Heinemann S.F. Altered synaptic physiology and reduced susceptibility to kainate-induced seizures in GluR6-deficient mice. *Nature* 1998; 392(6676): 601–605, <https://doi.org/10.1038/33408>.
31. Simmons R.M., Li D.L., Hoo K.H., Deverill M., Ornstein P.L., Iyengar S. Kainate GluR5 receptor subtype mediates the nociceptive response to formalin in the rat. *Neuropharmacology* 1998; 37(1): 25–36, [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(97\)00188-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(97)00188-3).
32. Alt A., Weiss B., Ornstein P.L., Gleason S.D., Bleakman D., Stratford R.E. Jr., Witkin J.M. Anxiolytic-like effects through a GLUK5 kainate receptor mechanism. *Neuropharmacology* 2007; 52(7): 1482–1487, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.02.005>.
33. Pinheiro P.S., Mulle C. Presynaptic glutamate receptors: physiological functions and mechanisms of action. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(6): 423–436, <https://doi.org/10.1038/nrn2379>.
34. Contractor A., Swanson G.T. Kainate receptors. In: Gereau R.W., Swanson G.T. (editors). *The glutamate receptors*. Humana Press; 2008; p. 99–158.
35. Jiang L., Xu J., Nedergaard M., Kang J. A kainate receptor increases the efficacy of GABAergic synapses. *Neuron* 2001; 30(2): 503–513.
36. Lerma J. Kainate receptor physiology. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6(1): 89–97, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.08.004>.
37. Huettner J.E. Kainate receptors and synaptic transmission. *Prog Neurobiol* 2003; 70(5): 387–407, [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00122-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00122-9).
38. Campbell S.L., Mathew S.S., Hablitz J.J. Pre- and

- postsynaptic effects of kainate on layer II/III pyramidal cells in rat neocortex. *Neuropharmacology* 2007; 53(1): 37–47, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.04.008>.
39. Contractor A., Swanson G., Heinemann SF. Kainate receptors are involved in short- and long-term plasticity at mossy fiber synapses in the hippocampus. *Neuron* 2001; 29(1): 209–216, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00191-x).
40. Bortolotto Z.A., Clarke V.R., Delany C.M., Parry M.C., Smolders I., Vignes M., Ho K.H., Miu P., Brinton B.T., Fantaske R., Ogden A., Gates M., Ornstein P.L., Lodge D., Bleakman D., Collingridge G.L. Kainate receptors are involved in synaptic plasticity. *Nature* 1999; 402(6759): 297–301, <https://doi.org/10.1038/46290>.
41. Lauri S.E., Bortolotto Z.A., Bleakman D., Ornstein P.L., Lodge D., Isaac J.T., Collingridge G.L. A critical role of a facilitatory presynaptic kainate receptor in mossy fiber LTP. *Neuron* 2001; 32(4): 697–709, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00511-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00511-6).
42. Schmitz D., Mellor J., Nicoll R.A. Presynaptic kainate receptor mediation of frequency facilitation at hippocampal mossy fiber synapses. *Science* 2001; 291(5510): 1972–1976, <https://doi.org/10.1126/science.1057105>.
43. Lauri S.E., Bortolotto Z.A., Nistico R., Bleakman D., Ornstein P.L., Lodge D., Isaac J.T., Collingridge G.L. A role for Ca²⁺ stores in kainate receptor-dependent synaptic facilitation and LTP at mossy fiber synapses in the hippocampus. *Neuron* 2003; 39(2): 327–341, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00369-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00369-6).
44. Scott R., Lalic T., Kullmann D.M., Capogna M., Rusakov D.A. Target-cell specificity of kainate autoreceptor and Ca²⁺-store dependent short-term plasticity at hippocampal mossy fiber synapses. *J Neurosci* 2008; 28(49): 13139–13149, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2932-08.2008>.
45. Voglis G., Tavernarakis N. The role of synaptic ion channels in synaptic plasticity. *EMBO Rep* 2006; 7(11): 1104–1110, <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400830>.
46. Mathew S.S., Pozzo-Miller L., Hablitz J.J. Kainate modulates presynaptic GABA release from two vesicle pools. *J Neurosci* 2008; 28(3): 725–731, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3625-07.2008>.
47. Min M.Y., Melyan Z., Kullmann D.M. Synaptically released glutamate reduces gamma-aminobutyric acid (GABA) ergic inhibition in the hippocampus via kainate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(17): 9932–9937, <https://doi.org/10.1073/pnas.96.17.9932>.
48. Kerchner G.A., Wang G.D., Qiu C.S., Huettner J.E., Zhuo M. Direct presynaptic regulation of GABA/glycine release by kainate receptors in the dorsal horn: an ionotropic mechanism. *Neuron* 2001; 32(3): 477–488, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00479-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00479-2).
49. Frerking M., Petersen C.C., Nicoll R.A. Mechanisms underlying kainate receptor-mediated disinhibition in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(22): 12917–12922, <https://doi.org/10.1073/pnas.96.22.12917>.
50. Cossart R., Esclapez M., Hirsch J.C., Bernard C., Ben-Ari Y. GluR5 kainate receptor activation in interneurons increases tonic inhibition of pyramidal cells. *Nat Neurosci* 1998; 1(6): 470–478, <https://doi.org/10.1038/2185>.
51. Frerking M., Malenka R.C., Nicoll R.A. Synaptic activation of kainate receptors on hippocampal interneurons. *Nat Neurosci* 1998; 1(6): 479–486, <https://doi.org/10.1038/2194>.
52. Semyanov A., Kullmann D.M. Kainate receptor-dependent axonal depolarization and action potential initiation in interneurons. *Nat Neurosci* 2001; 4(7): 718–723, <https://doi.org/10.1038/89506>.
53. Kamiya H., Ozawa S. Kainate receptor-mediated presynaptic inhibition at the mouse hippocampal mossy fibre synapse. *J Physiol* 2000; 523(Pt 3): 653–665, <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00653.x>.
54. Schmitz D., Frerking M., Nicoll R.A. synaptic activation of presynaptic kainate receptors on hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 2000; 27(2): 327–238, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00040-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00040-4).
55. Vignes M., Clarke V.R., Parry M.J., Bleakman D., Lodge D., Ornstein P.L., Collingridge G.L. The GluR5 subtype of kainate receptor regulates excitatory synaptic transmission in areas CA1 and CA3 of the rat hippocampus. *Neuropharmacology* 1998; 37(10–11): 1269–1277, [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00148-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00148-8).
56. Chittajallu R., Vignes M., Dev K.K., Barnes J.M., Collingridge G.L., Henley J.M. Regulation of glutamate release by presynaptic kainate receptors in the hippocampus. *Nature* 1996; 379(6560): 78–81, <https://doi.org/10.1038/379078a0>.
57. Kamiya H., Ozawa S. Kainate receptor-mediated inhibition of presynaptic Ca²⁺ influx and EPSP in area CA1 of the rat hippocampus. *J Physiol* 1998; 509(Pt 3): 833–845, <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.833bm.x>.
58. Kerchner G.A., Wilding T.J., Li P., Zhuo M., Huettner J.E. Presynaptic kainate receptors regulate spinal sensory transmission. *J Neurosci* 2001; 21(1): 59–66.
59. Rodríguez-Moreno A., Sihra T.S. Presynaptic kainate receptor-mediated facilitation of glutamate release involves Ca²⁺-calmodulin and PKA in cerebrocortical synaptosomes. *FEBS Lett* 2013; 587(6): 788–792, <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.01.071>.
60. Fisahn A., Yamada M., Duttaray A., Gan J.W., Deng C.X., McBain C.J., Wess J. Muscarinic induction of hippocampal gamma oscillations requires coupling of the M1 receptor to two mixed cation currents. *Neuron* 2002; 33(4): 615–624, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00587-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00587-1).
61. Maingret F., Lauri S.E., Taira T., Isaac J.T. Profound regulation of neonatal CA1 rat hippocampal GABAergic transmission by functionally distinct kainate receptor populations. *J Physiol* 2005; 567(Pt 1): 131–142, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.089474>.
62. Rodríguez-Moreno A., López-García J.C., Lerma J. Two populations of kainate receptors with separate signaling mechanisms in hippocampal interneurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(3): 1293–1298, <https://doi.org/10.1073/pnas.97.3.1293>.
63. Schmitz D., Mellor J., Frerking M., Nicoll R.A. Presynaptic kainate receptors at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(20): 11003–11008, <https://doi.org/10.1073/pnas.191351498>.
64. Malenka R.C., Bear M.F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004; 44(1): 5–21, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>.
65. Park M., Penick E.C., Edwards J.G., Kauer J.A., Ehlers M.D. Recycling endosomes supply AMPA receptors for LTP. *Science* 2004; 305(5692): 1972–1975, <https://doi.org/10.1126/science.1102026>.
66. Selak S., Paternain A.V., Aller M.I., Picó E., Rivera R., Lerma J. A role for SNAP25 in internalization of kainate receptors and synaptic plasticity. *Neuron* 2009; 63(3): 357–371, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.017>.

67. Petrovic M.M., Viana da Silva S., Clement J.P., Vyklicky L., Mülle C., González-González I.M., Henley J.M. Metabotropic action of postsynaptic kainate receptors triggers hippocampal long-term potentiation. *Nat Neurosci* 2017; 20(4): 529–539, <https://doi.org/10.1038/nn.4505>.
68. Rodrigues R.J., Lerma J. Metabotropic signaling by kainate receptors. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling* 2012; 1(4): 399–410, <https://doi.org/10.1002/wmts.35>.
69. Nicoll R.A., Mellor J., Frerking M., Schmitz D. Kainate receptors and synaptic plasticity. *Nature* 2000; 406(6799): 957, <https://doi.org/10.1038/35023075>.
70. Li P., Wilding T.J., Kim S.J., Calejesan A.A., Huettner J.E., Zhuo M. Kainate-receptor-mediated sensory synaptic transmission in mammalian spinal cord. *Nature* 1999; 397(6715): 161–164, <https://doi.org/10.1038/16469>.
71. Kidd F.L., Isaac J.T. Developmental and activity-dependent regulation of kainate receptors at thalamocortical synapses. *Nature* 1999; 400(6744): 569–573, <https://doi.org/10.1038/23040>.
72. Bureau I., Dieudonne S., Coussen F., Mülle C. Kainate receptor-mediated synaptic currents in cerebellar Golgi cells are not shaped by diffusion of glutamate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(12): 6838–6843, <https://doi.org/10.1073/pnas.97.12.6838>.
73. West P.J., Dalpé-Charron A., Wilcox K.S. Differential contribution of kainate receptors to excitatory postsynaptic currents in superficial layer neurons of the rat medial entorhinal cortex. *Neuroscience* 2007; 146(3): 1000–1012, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.02.035>.
74. González-González I.M., Henley J.M. Postsynaptic kainate receptor recycling and surface expression are regulated by metabotropic autoreceptor signalling. *Traffic* 2013; 14(7): 810–822, <https://doi.org/10.1111/tra.12071>.
75. Tashiro A., Dunaevsky A., Blazeski R., Mason C.A., Yuste R. Bidirectional regulation of hippocampal mossy fiber filopodial motility by kainate receptors: a two-step model of synaptogenesis. *Neuron* 2003; 38(5): 773–784, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00299-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00299-x).
76. Martin S., Bouschet T., Jenkins E.L., Nishimune A., Henley J.M. Bidirectional regulation of kainate receptor surface expression in hippocampal neurons. *J Biol Chem* 2008; 283(52): 36435–36440, <https://doi.org/10.1074/jbc.m806447200>.
77. Suzuki F., Makiura Y., Guilhem D., Sørensen J.C., Onteniente B. Correlated axonal sprouting and dendritic spine formation during kainate-induced neuronal morphogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *Exp Neurol* 1997; 145(1): 203–213, <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6469>.
78. Prekeris R., Foletti D.L., Scheller R.H. Dynamics of tubulovesicular recycling endosomes in hippocampal neurons. *J Neurosci* 1999; 19(23): 10324–10337.
79. Cooney J.R., Hurlburt J.L., Selig D.K., Harris K.M., Fiala J.C. Endosomal compartments serve multiple hippocampal dendritic spines from a widespread rather than a local store of recycling membrane. *J Neurosci* 2002; 22(6): 2215–2224.
80. Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(8): 513–525, <https://doi.org/10.1038/nrm2728>.
81. Hutagalung A.H., Novick P.J. Role of Rab GTPases in membrane traffic and cell physiology. *Physiol Rev* 2011; 91(1): 119–149, <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2009>.
82. Martin S., Henley J.M. Activity-dependent endocytic sorting of kainate receptors to recycling or degradation pathways. *EMBO J* 2004; 23(24): 4749–4759, <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600483>.
83. Miyazaki K., Ross W.N. Ca²⁺ sparks and puffs are generated and interact in rat hippocampal CA1 pyramidal neuron dendrites. *J Neurosci* 2013; 33(45): 17777–17788, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2735-13.2013>.
84. Rose C.R., Konnerth A. Stores not just for storage. *Neuron* 2001; 31(4): 519–522, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00402-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00402-0).
85. Melyan Z., Wheal H.V., Lancaster B. Metabotropic-mediated kainate receptor regulation of IaAHP and excitability in pyramidal cells. *Neuron* 2002; 34(1): 107–114, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00624-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00624-4).
86. Bortolotto Z.A., Nistico R., More J.C., Jane D.E., Collingridge G.L. Kainate receptors and mossy fiber LTP. *Neurotoxicology* 2005; 26(5): 769–777, <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.02.004>.
87. Li H., Rogawski M.A. GluR5 kainate receptor mediated synaptic transmission in rat basolateral amygdala in vitro. *Neuropharmacology* 1998; 37(10–11): 1279–1286, [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00109-9](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00109-9).
88. Yeckel M.F., Kapur A., Johnston D. Multiple forms of LTP in hippocampal CA3 neurons use a common postsynaptic mechanism. *Nat Neurosci* 1999; 2(7): 625–633, <http://dx.doi.org/10.1038/10180>.
89. Ali A.B. Involvement of post-synaptic kainate receptors during synaptic transmission between unitary connections in rat neocortex. *Eur J Neurosci* 2003; 17(11): 2344–2350, <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02677.x>.
90. Eder M., Becker K., Rammes G., Schierloh A., Azad S.C., Zieglgänsberger W., Dodt H.U. Distribution and properties of functional postsynaptic kainate receptors on neocortical layer V pyramidal neurons. *J Neurosci* 2003; 23(16): 6660–6670.
91. Beed P.S., Salmen B., Schmitz D. GluK2-mediated excitability within the superficial layers of the entorhinal cortex. *PLoS One* 2009; 4(5): e5576, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005576>.
92. Brand-Schieber E., Lowery S.L., Werner P. Select ionotropic glutamate AMPA/kainate receptors are expressed at the astrocyte-vessel interface. *Brain Res* 2004; 1007(1–2): 178–182, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.12.051>.
93. Gutiérrez-Igarza K., Fogarty D.J., Pérez-Cerdá F, Doñate-Oliver F., Albus K., Matute C. Localization of AMPA-selective glutamate receptor subunits in the adult cat visual cortex. *Vis Neurosci* 1996; 13(1): 61–72, <https://doi.org/10.1017/s0952523800007136>.
94. Vargas J.R., Takahashi D.K., Thomson K.E., Wilcox K.S. The expression of kainate receptor subunits in hippocampal astrocytes after experimentally induced status epilepticus. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72(10): 919–932, <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e3182a4b266>.
95. Berger T., Walz W., Schnitzer J., Kettenmann H. GABA- and glutamate-activated currents in glial cells of the mouse corpus callosum slice. *J Neurosci Res* 1992; 31(1): 21–27, <https://doi.org/10.1002/jnr.490310104>.
96. García-Barcina J.M., Matute C. Expression of kainate-selective glutamate receptor subunits in glial cells of the adult bovine white matter. *Eur J Neurosci* 1996; 8(11): 2379–2387, <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01201.x>.
97. Barres B.A., Korshetz W.J., Swartz K.J., Chun L.L.,

Corey D.P. Ion channel expression by white matter glia: the O-2A glial progenitor cell. *Neuron* 1990; 4(4): 507–524, [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90109-s](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90109-s).

98. Tekkök S.B., Faddis B.T., Goldberg M.P. AMPA/kainate receptors mediate axonal morphological disruption in hypoxic white matter. *Neurosci Lett* 2005; 382(3): 275–279, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.03.054>.

99. Borges K., Kettenmann H. Blockade of K⁺ channels induced by AMPA/kainate receptor activation in mouse oligodendrocyte precursor cells is mediated by Na⁺ entry. *J Neurosci Res* 1995; 42(4): 579–593, <https://doi.org/10.1002/jnr.490420416>.

100. Alberdi E., Sánchez-Gómez M.V., Matute C. Calcium and glial cell death. *Cell Calcium* 2005; 38(3–4): 417–425, <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2005.06.020>.

101. Alberdi E., Sánchez-Gómez M.V., Torre I., Domercq M., Pérez-Samartín A., Pérez-Cerdá F., Matute C. Activation of kainate receptors sensitizes oligodendrocytes to complement attack. *J Neurosci* 2006; 26(12): 3220–3228, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3780-05.2006>.

102. Frerking M. When astrocytes signal, kainate receptors respond. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(9): 2649–2650, <https://doi.org/10.1073/pnas.0400474101>.

103. Liu Q.S., Xu Q., Arcuino G., Kang J., Nedergaard M. Astrocyte-mediated activation of neuronal kainate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(9): 3172–3177, <https://doi.org/10.1073/pnas.0306731101>.

104. Verkhatsky A., Kirchhoff F. Glutamate-mediated neuronal-glia transmission. *J Anat* 2007; 210(6): 651–660, <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00734.x>.

105. Gallo V., Zhou J.M., McBain C.J., Wright P., Knutson P.L., Armstrong R.C. Oligodendrocyte progenitor cell proliferation and lineage progression are regulated by glutamate receptor-mediated K⁺ channel block. *J Neurosci* 1996; 16(8): 2659–2670.

106. Buhl E.H., Tamás G., Fisahn A. Cholinergic activation and tonic excitation induce persistent gamma oscillations in mouse somatosensory cortex in vitro. *J Physiol* 1998; 513(Pt 1): 117–126, <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.117by.x>.

107. Hormuzdi S.G., Pais I., LeBeau F.E., Towers S.K., Rozov A., Buhl E.H., Whittington M.A., Monyer H. Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron* 2001; 31(3): 487–495, [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00387-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00387-7).

108. Fisahn A., Contractor A., Traub R.D., Buhl E.H., Heinemann S.F., McBain C.J. Distinct roles for the kainate receptor subunits GluR5 and GluR6 in kainate-induced hippocampal gamma oscillations. *J Neurosci* 2004; 24(43): 9658–9668, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2973-04.2004>.

109. Nadler J.V. Minireview. Kainic acid as a tool for the study of temporal lobe epilepsy. *Life Sci* 1981; 29(20): 2031–2042, [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(81\)90659-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(81)90659-7).

110. Stanger H.L., Alford R., Jane D.E., Cunningham M.O. The role of containing kainate receptors in entorhinal cortex gamma frequency oscillations. *Neural Plast* 2008; 2008: 1–12, <https://doi.org/10.1155/2008/401645>.

111. Sander T., Hildmann T., Kretz R., Fürst R., Sailer U., Bauer G., Schmitz B., Beck-Mannagetta G., Wienker T.F., Janz D. Allelic association of juvenile absence epilepsy with a GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) polymorphism. *Am J Med Genet* 1997; 4(74): 416–421, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19970725\)74:4<416::aid-ajmg13>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19970725)74:4<416::aid-ajmg13>3.0.co;2-l).

112. Khalilov I., Hirsch J., Cossart R., Ben-Ari Y. Paradoxical anti-epileptic effects of a GluR5 agonist of kainate receptors. *J Neurophysiol* 2002; 1(88): 523–527.

113. Izzi C., Barbon A., Kretz R., Sander T., Barlati S. Sequencing of the GRIK1 gene in patients with juvenile absence epilepsy does not reveal mutations affecting receptor structure. *Am J Med Genet* 2002; 3(114): 354–359, <https://doi.org/10.1002/ajmg.10254>.