

综述

水通道蛋白-4在突触可塑性及学习记忆中的作用

武鑫, 高剑峰*

河南中医药大学基础医学院生理学学科, 郑州 450008

摘要: 水通道蛋白-4 (aquaporin-4, AQP-4)作为水通道蛋白家族之一, 在中枢神经系统具有广泛的分布, 且在星形胶质细胞终足上高表达。研究表明, AQP-4可通过调节星形胶质细胞的功能在维持脑内水稳态、脑体积和神经元兴奋性等方面发挥重要的作用。但是AQP-4在突触可塑性、学习记忆及认知等方面所发挥的作用还不明了。突触功能可塑性的变化按其性质的不同可分为长时程增强(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD), 两者被公认为是学习记忆的神经生物学基础。海马区是调节学习记忆过程的核心脑区, 其突触可塑性与学习记忆有密切的关系。本文旨在综述AQP-4与海马区突触可塑性及相关学习记忆的关系研究进展, 并展望AQP-4作为新的靶点在认知功能障碍中的可能作用, 为临床治疗相关神经系统疾病提供新的思路与方向。

关键词: 水通道蛋白-4; 海马区; 突触可塑性; 学习记忆; 星形胶质细胞

中图分类号: R33

Involvement of aquaporin-4 in synaptic plasticity, learning and memory

WU Xin, GAO Jian-Feng*

Department of Physiology, School of Basic Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

Abstract: Aquaporin-4 (AQP-4) is the predominant water channel in the central nervous system (CNS) and primarily expressed in astrocytes. Astrocytes have been generally believed to play important roles in regulating synaptic plasticity and information processing. However, the role of AQP-4 in regulating synaptic plasticity, learning and memory, cognitive function is only beginning to be investigated. It is well known that synaptic plasticity is the prime candidate for mediating of learning and memory. Long term potentiation (LTP) and long term depression (LTD) are two forms of synaptic plasticity, and they share some but not all the properties and mechanisms. Hippocampus is a part of limbic system that is particularly important in regulation of learning and memory. This article is to review some research progresses of the function of AQP-4 in synaptic plasticity, learning and memory, and propose the possible role of AQP-4 as a new target in the treatment of cognitive dysfunction.

Key words: aquaporin-4; hippocampus; synaptic plasticity; learning and memory; astrocyte

1 引言

在中枢神经系统中, 大量神经元通过形成突触相互联系构成神经回路。脑内学习记忆的编码和储存, 需要突触在数量、结构以及功能上发生有序的变化, 这些变化被称为突触可塑性。长时程增强

(long term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long term depression, LTD) 均能选择性地增强或减弱突触连接功能, 从而储存大量的信息, 被公认为是学习记忆的神经生物学基础^[1-3]。虽然到目前为止, 有关突触可塑性机制和功能存在着不同的理论和观点, 但

Received 2016-11-16 Accepted 2016-12-12

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81373852), the Key Scientific Research Project of Colleges and Universities in Henan Province, China (No. 15A310019) and PhD Research Fund of Henan University of Chinese Medicine, China (No. BSJJ-201510).

*Corresponding author. Tel: +86-371-65686898; E-mail: jc.gjfeng@hotmail.com

这是并不妨碍其作为研究各种学习记忆行为模式的一种相当可靠的神经细胞模式。在突触传递效能的长时程变化过程中,在不同脑区的不同突触诱导 LTP 和 LTD 产生的模式、表现形式以及分子机制是不同的^[4-6]。而这些不同类型的突触可塑性 with 不同类型的学习记忆之间的关系,以及不同类型的突触可塑性的分子机制目前尚未完全清楚。值得指出的是,一些与认知功能障碍类和情感障碍类疾病相关的突变基因大多编码参与突触可塑性信号转导通路中的蛋白^[7]。因此深入研究突触可塑性机制将会为这一类的精神疾病的治疗提供新的靶点和思路。

2 海马区突触可塑性的分子机制

大脑边缘系统是参与调节学习记忆的核心脑区。海马区作为边缘系统的重要组成部分,被公认为与空间学习记忆、物体认知和情感恐惧记忆密切相关^[8,9]。因此,明确海马区突触可塑性的分子机制对相关学习记忆过程以及此类神经系统疾病的了解具有重要的意义。

中枢神经系统的兴奋性突触主要是以谷氨酸为递质。突触前受到高频刺激 (high-frequency stimulation, HFS) 可释放大量的谷氨酸进入突触间隙,谷氨酸作用于突触后的谷氨酸受体 (NMDA 和 AMPA 两种受体)。谷氨酸与 AMPA 受体结合使突触后产生去极化,与 NMDA 受体结合将突触前电信号转化为突触后 Ca^{2+} 信号,突触后 Ca^{2+} 浓度的升高对于 LTP 的产生至关重要^[10-12]。大量内流的 Ca^{2+} 可作为第二信使进一步激活胞内的生化级联反应, Ca^{2+} 可与结合在 NMDA 受体上的钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 结合,并与钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase-II, CaMK II) 形成复合物使之激活, CaMK II 与突触后 NMDA 受体结合促使 AMPA 受体磷酸化增加。 Ca^{2+} /CaM 还可以激活腺苷酸环化酶使 PKA 活化,最终使突触后膜上 AMPA 受体数量增加。活化的 CaMK II 亦能激活 Ras 鸟苷酸交换因子 (Ras guanine exchange factor, RasGEF),从而激活 Ras-ERK 通路,促进 LTP 的启动^[13]。此外, Ca^{2+} 激活的蛋白信号通路可将信号转移至细胞核内,激活胞核内的转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB),调节突触中维持 LTP 所需的蛋白质合成^[14,15]。而作为突触可塑性的另一种表现方式,经典的 LTD 是通过

NMDA 受体介导的^[16,17]。研究显示,在给予持续的低频刺激 (0.5~5 Hz) 的条件下,海马 CA1 区突触后激活的 NMDA 受体会造成 Ca^{2+} 内流,但在这种刺激条件下所诱发的 Ca^{2+} 内流要比 LTP 诱发过程低的多, Ca^{2+} 与高亲和性的磷脂酶 PP1 结合,致使 CaMK II、PKC 和 PKA 磷酸化的 AMPA 受体去磷酸化,突触后膜上的 AMPA 受体数量减少,造成突触传递效能的下降^[18-20]。NMDA 受体亚单位 NR2B 可与突触后膜 Ras 的 GTP 酶激活蛋白 (RasGAP) 结合,调节 Rap/P38 MAPK 通路,使 AMPA 受体内吞,产生 LTD。Hippocalin 是存在于中枢神经系统中高亲和性的 Ca^{2+} 结合蛋白,并且在海马 CA1 区锥体细胞中最为富集,在 LTD 产生过程中,它作为 Ca^{2+} 的传感器,可通过直接与接头蛋白结合,调节 AMPA 受体的内吞^[21]。但是,在 LTD 诱发过程中 AMPA 受体的内化机制还尚不清楚。

近年来随着对突触可塑性机制的深入,人们发现突触后 NMDA 受体的数量以及亚单位的变化均可以影响 LTP 和 LTD 的诱发^[22,23]。突触后的 NMDA 受体与多种信号转导通路之间有着精密、复杂的结构联系,使其可以精细地调控 LTP 和 LTD 的诱发产生。应用 NMDA 受体亚单位的专一性阻断剂的研究显示 NR2A 亚单位主要调节 LTP 的诱发^[24]。在成熟的海马神经元, NMDA 受体以 NR2A 亚单位为主, NR2A 通过 CaMK II 和 RasGEF 调节通路诱发突触的 LTP。在出生至第 7 天的鼠海马区神经元中, NMDA 受体以 NR2B 亚单位为主, NR2B 亚单位也可以通过激活 Ras-ERK 通路调节 LTP 的产生^[25]。同时,在突触后膜存在着异源性的 NMDA 受体如 NR1/NR2A/NR2B,它们也可以与 CaMK II 结合诱发 LTP^[26,27]。虽然以上研究结果还存在着相互矛盾之处,这可能是实验条件和实验选用的神经元存在着差异性导致,但可以肯定的是,突触后的 NR2A-NMDA 受体的激活可以诱发 LTP,而 NR2B-NMDA 受体激活诱导的 AMPA 上膜是诱发 LTP 的关键所在^[12]。而在皮层和海马区神经元中 NMDA 受体的 NR2B 亚单位可以和突触后膜的 RasGAP 形成复合物并主要定位于突触外的胞膜上,如果抑制突触前释放的谷氨酸的摄取,使突触间隙谷氨酸浓度升高并外溢,突触外膜上的 NR2B-NMDA 受体被激活,并通过 RasGAP/Rap/P38 MAPK 通路使 AMPA 受体内吞,诱发产生 LTD^[19,28]。而突触上主要表达的 NR2A-NMDA 受体是通过 Ras-ERK

通路促进 AMPA 受体的上膜而诱发 LTP^[19, 29, 30]。

3 水通道蛋白-4 (aquaporin-4, AQP-4)

AQP-4 是水通道蛋白家族中的一种,在中枢神经系统广泛分布,并对水分子具有选择性的双向转运作用^[31]。到目前为止共发现水通道蛋白 13 种亚型即 AQP-0~AQP-12。依据功能的不同将水通道蛋白分为两类或是三类:第一类为仅对水分子具有通透性的水通道蛋白,包括 AQP-0、AQP-1、AQP-2 和 AQP-4 等;第二类为对水分子和一些大分子化合物(如甘油、尿素等)具有通透性的水通道蛋白,包括 AQP-3、AQP-7 和 AQP-8 等;第三类为能通透中性溶质的水通道蛋白,包括 AQP-9 和 AQP-10。水通道蛋白在体内具有非常广泛的分布,其功能主要是调节水电解质平衡、维持细胞微环境稳态与平衡等,并在脑水肿、脑卒中、癫痫等一些疾病的病理过程中发挥作用^[32]。

3.1 AQP-4的结构

AQP-4 为单一拷贝基因,由 4 个外显子和 3 个内含子组成,较大的第一外显子编码氨基端,而较小的外显子编码羧基端^[33]。水通道蛋白具有相似的基本结构,其一级结构是由六个跨膜单肽链构成,其中氨基和羧基端均位于细胞内。该结构含三个胞外环(A、C 和 E)和两个胞内环(B 和 D)。AQP-4 的基本结构为前后两部分在序列上形似的镜像结构,即连接在 B 环和 E 环上的天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸序列(Asn-Pro-Ala, NPA),该序列被认为是决定水分子选择性通透的重要结构。B 环和 E 环中心部分折叠形成狭窄的孔道,该孔道仅允许一个水分子通过,此结构被称为沙漏模式。AQP-4 的四级结构是由独立的亚单位组成的四聚体,每个亚单位都含有一个独立的通道,并且在功能上可以作为一个独立的水通道。四聚体在细胞膜上的组成是维持 AQP-4 功能性和稳定性的必要条件。在水通道家族中,AQP-4 仅对水分子具有通透性,并且不被汞离子抑制,因此被称为汞离子不敏感性水通道^[34]。AQP-4 单体有两种亚型即 M1 和 M23, M1 含有 323 个氨基酸残基, M23 含有 301 个氨基酸残基,两种亚型均在中枢神经系统中广泛表达,其中 M23 含量较 M1 丰富^[35]。研究表明, M1 和 M23 在调节细胞生长、水稳态以及细胞形态等方面发挥着不同的作用:过表达 M23 导致细胞体积增加,而过表达 M1 则使细胞体积明显缩小;此外由 M23 所组成

的 AQP-4 的水通透性远远大于由 M1 组成的 AQP-4^[35]。有关两者在功能上的区别目前仍在研究之中。

3.2 AQP-4在中枢神经系统中的分布与表达

AQP-4 在脑内具有广泛的分布,是中枢神经系统最早发现的水通道。AQP-4 主要分布在中枢胶质界膜、海马齿状回、小脑、下丘脑视上核、室管膜和脑血管表面。在脊髓中,AQP-4 除了高表达于血管表面外,在灰质和神经元胞体以及突触接触的胶质细胞上也有丰富的表达^[36]。AQP-4 在与血管、软脑膜和室管膜直接接触的星形胶质细胞及其终足上的高表达被称为极性分布,这是其在中枢神经系统分布的显著特点^[37, 38]。胶质界膜和血管周围的星形胶质细胞是水分子流动的主要部位,AQP-4 在上述水转运位点的极性分布提示其在脑中主要参与胶质细胞、血液和脑脊液间水、电解质的平衡(见图 1A)。

AQP-4 在血管周围的星形胶质细胞足突上极性表达主要受抗肌萎缩蛋白复合物(dystrophin-glycoprotein complex, DGC)的调节^[39]。研究显示,DGC 对 AQP-4 的定位具有锚定作用,但不是 AQP-4 特异性的锚定蛋白。在星形胶质细胞膜上存在一种内向整流钾离子通道 4.1 (inward rectifying potassium channel 4.1, Kir4.1)。AQP-4 和 Kir4.1 在 DGC 的作用下共表达于星形胶质细胞膜上,共同参与星形胶质细胞钾离子平衡的调节,有助于星形胶质细胞对中枢神经系统内环境稳态的调节^[40]。

3.3 AQP-4在中枢神经系统中的功能

AQP-4 在星形胶质细胞上的极性分布为星形胶质细胞提供了一个快速的水转运通道,实现了其在脑内水、电解质平衡中的重要调节作用。AQP-4 作为在星形胶质细胞上高表达的水通道蛋白,其表达机制和生理功能是研究众多中枢神经系统疾病的关键^[41, 42]。人们利用 AQP-4 基因敲除动物模型和 DGC 缺失模型进行研究,结果显示 AQP-4 的缺失使星形胶质细胞对水分子的通透性下降 50%,而 AQP-4 作为双向水通道不仅可以快速转运水进入脑组织,同时也使水离开脑组织,因此其表达的异常参与脑水肿的病理过程^[41]。此外,星形胶质细胞还可以通过 AQP-4 对钾离子的调节来维持水、电解质的平衡。在神经元活动时,大量的钾离子释放到细胞外,AQP-4 通过对水分子的快速转运促进星形胶质细胞对钾离子的摄取,以保证细胞外钾离子水平的平衡,从而维持神经元静息电位的稳定。AQP-4 表达的下调或是功能的下降都会影响 Kir4.1

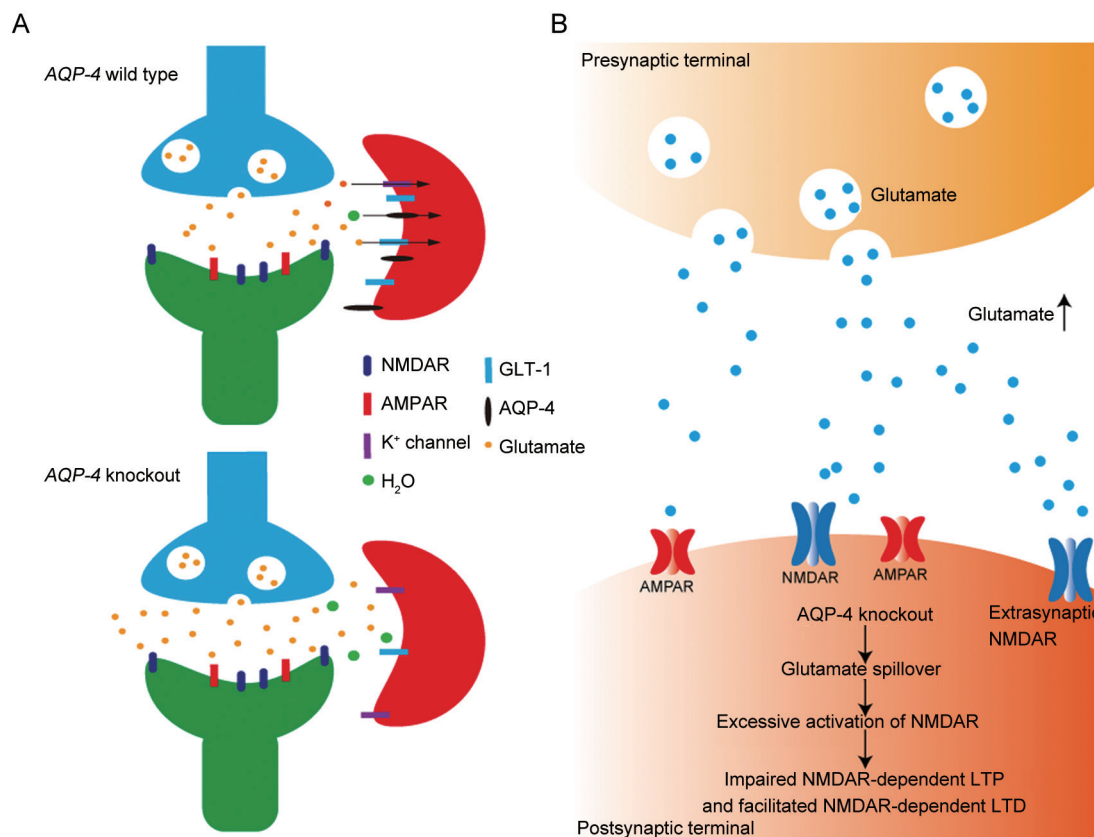


图 1. 水通道蛋白-4 (AQP-4)在突触可塑性中的作用及机制

Fig. 1. Role of aquaporin-4 (AQP-4) in synaptic plasticity and the mechanism. *A*: The release of transmitters in *AQP-4* wild type and knockout mice. *B*: *AQP-4* knockout excessively activated NMDAR in postsynaptic terminal. GLT-1, glutamate transporter-1.

对钾离子浓度变化的缓冲作用, 进而影响神经元正常的静息膜电位, 这为癫痫发病过程中神经元的异常放电提供了重要的分子水平理论依据^[43]。在内耳Corti器附近的上皮细胞也发现有AQP-4的表达, 提示其在听觉冲动传导中的作用。研究结果显示, 在CD1基因背景下, *AQP-4*敲除鼠的听觉脑干反应的阈值较野生型增加了20 db以上, 原因也可能与上皮细胞快速渗透平衡有关^[44]。AQP-4作为分布在细胞膜上的通道蛋白, 不仅在调节稳态中发挥极其重要的作用, 而且它是一种信号转导、收集的功能蛋白分子, 对其功能的研究将为认识、理解中枢神经系统疾病提供一种思路和研究靶点。

3.4 AQP-4对突触可塑性和学习记忆的调节作用

星形胶质细胞与神经元之间存在着结构和功能上紧密联系。研究显示星形胶质细胞除了可以为神经元提供保障和支持作用外, 也参与神经元功能如突触可塑性、学习记忆等过程^[45]。AQP-4在星形胶质细胞终足的极性分布提示其可通过星形胶质细胞参与调节脑内水、电解质稳态以及神经元活性和突

触可塑性等功能^[46,47]。Vanessa等和Fan等的电生理研究均显示, *AQP-4*敲除鼠和野生型在海马区神经元兴奋性突触后电位(field excitatory postsynaptic potentials, fEPSP)的诱发幅度、双脉冲易化(paired-pulse facilitation, PPF)等方面没有显著性差异, 说明*AQP-4*敲除不影响神经元的基础突触传递^[48, 49](见图2C~F)。此外, Li等的研究显示, 在另一与学习记忆密切相关的核区——杏仁核, *AQP-4*敲除也不影响该核团的突触传递功能^[50]。需要指出的是上述实验均是离体实验结果, 而活体脑区在体记录可能会为揭示AQP-4对突触可塑性的调节作用提供更多的参考依据。

有研究已经证明AQP-4参与调节LTP和LTD的诱发过程, 但是不同的诱发刺激模式的结果存在着区别。其中, 利用离体脑片的研究显示, *AQP-4*敲除导致海马区θ波刺激(theta-burst stimulation, TBS)诱导的LTP受损, 而HFS诱导的LTP则不影响^[48, 49]。在杏仁核区, 研究显示*AQP-4*敲除导致HFS诱导的LTP受损, 而β-内酰胺类抗生素头孢

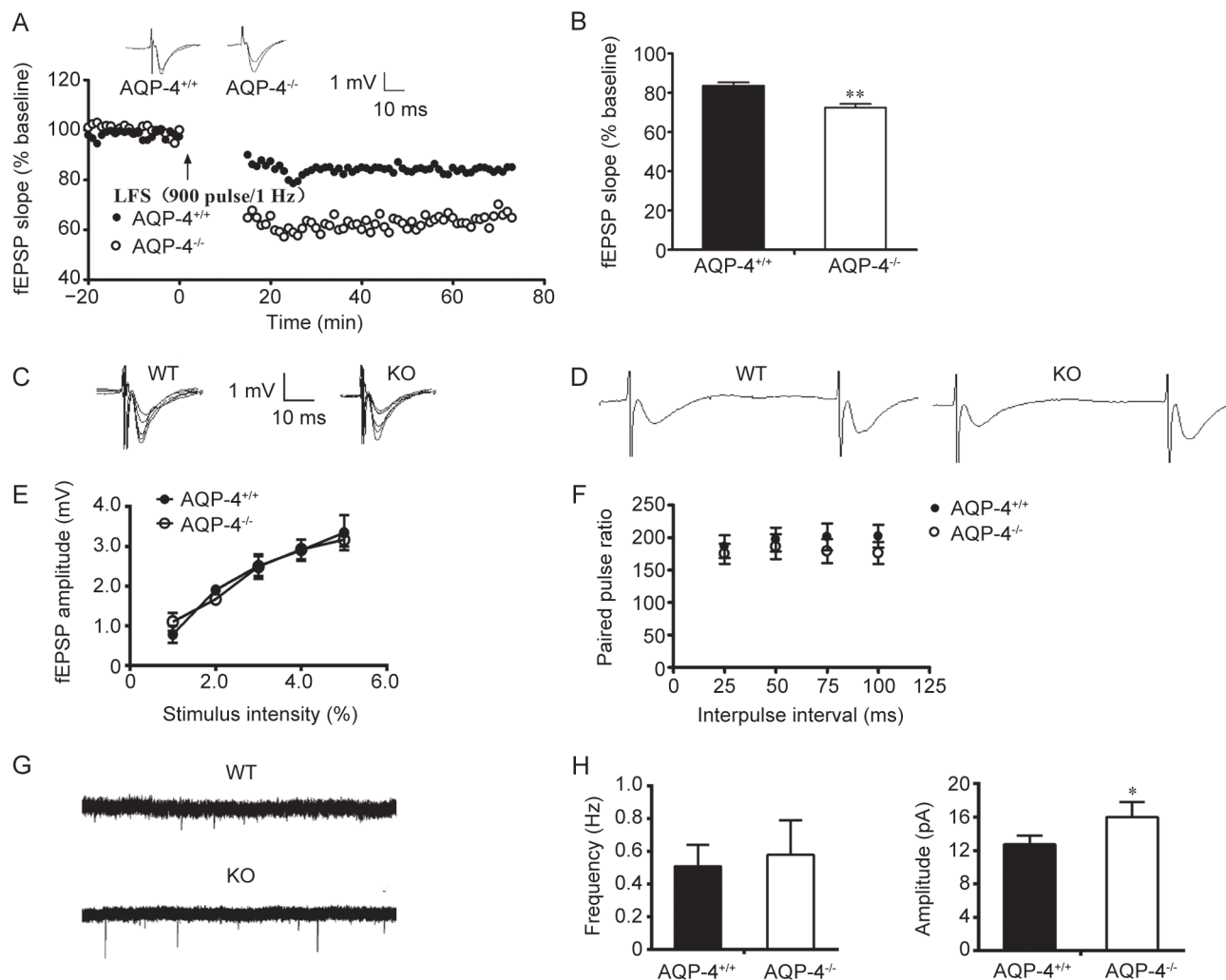


图 2. *AQP-4*野生型与敲除型小鼠的突触可塑性

Fig. 2. Synaptic plasticity of wild type (WT) and *AQP-4* knockout (KO) mice (reproduced from reference [52]). *A*: Time course of the fEPSPs evoked by stimulation of CA3 inputs recorded in hippocampus slices from WT and *AQP-4* KO mice. *B*: The histogram showing the level of LTD after the LFS in the CA3-CA1 pathway in hippocampus of WT and KO mice. ** $P < 0.01$ vs *AQP-4*^{+/+}. *C*: Typical fEPSP recorded in the CA3-CA1 pathway in WT and *AQP-4* KO mice with gradually increased stimulation intensity. *D*: Typical fEPSP recorded in the CA3-CA1 pathway from individual experiment 25 ms interpulse interval. *E*: Input-output curves in the CA3-CA1 pathway showed the relationship between the stimulation intensity and evoked response for fEPSP recorded in hippocampus slices from WT and KO mice. *F*: Paired pulse facilitation in the CA3-CA1 pathway was measured by varying the intervals (25, 50, 75, 100 ms) between pairs of stimulation. *G*: Typical mEPSP recorded in the CA3-CA1 pathway from individual slice from WT and KO mice. *H*: The amplitude and frequency of mEPSP recorded from WT and KO mice. * $P < 0.05$ vs *AQP-4*^{+/+}.

曲松可逆转上述损伤^[50, 51]。Wu 等通过电生理实验观察到 *AQP-4* 敲除可易化海马区低频诱导的 LTD 的幅度, 且该 LTD 为 NMDA 受体依赖性的^[52]。因为 *AQP-4* 敲除对突触基础传递及突触前递质释放无明显的影响作用^[48, 49], 所以推测上述现象的分子机制可能与 *AQP-4* 敲除导致胞外谷氨酸浓度上调, 过度激活突触后功能有关。在星形胶质细胞表面, *AQP-4* 与谷氨酸转运体 1 (glutamate transporter-1,

GLT-1) 可通过超分子结构共同表达。已有研究显示, *AQP-4* 的缺失可下调 GLT-1 的表达和功能, 减少星形胶质细胞对谷氨酸的回摄, 突触间隙谷氨酸浓度增加并导致外溢, 引起突触传递功能的过度激活, 突触可塑性受到损伤, 并最终损伤相关学习记忆行为^[53]。Wu 等研究显示, 与野生型小鼠比较, *AQP-4* 敲除型 NMDA 受体介导的兴奋性突触后电流 (NMDAR-mediated excitatory postsynaptic currents,

NMDAR-EPSCs) 的幅度明显增加, 而对 AMPAR-EPSCs 没有影响, *AQP-4* 敲除可致 NB2B 受体介导的突触后电流增加, 其机制主要依赖于突触外 NR2B 受体过度激活^[52] (图 3)。也有研究显示仅敲除 *GLT-1* 也可以增加 NMDAR-EPSC 的幅度^[51]。在突触后膜上, 除了突触后膜上的 NMDA 受体外, 突触后膜外表达的 NMDA 受体在突触可塑性中也发挥了重要的作用。*AQP-4* 敲除使胞外谷氨酸浓度升高导致外溢, 还可以过度激活突触外的 NMDA 受体, 从而使 LTD 的诱发易化^[52] (图 3)。因此, 上述研究均证明 *AQP-4* 敲除可通过下调 GLT-1 的表达和功能, 过度激活突触后膜的 NMDA 受体, 从而致使 NMDA 受体依赖性的 LTP 诱发受损, 并使 LTD 诱发易化 (图 1B)。此外, *AQP-4* 的缺失还

可以下调 Kir4.1 的功能, 降低星形胶质细胞对钾离子的缓冲作用, 诱导神经元异常放电, 导致 *AQP-4* 敲除小鼠的癫痫诱发时间明显缩短, 诱发阈值下降, 癫痫发作程度也显著增强^[43]。因此可以明确的是, *AQP-4* 可通过与 GLT-1 以及 Kir4.1 共同作用维持神经元胞外环境的稳定性, 并在突触可塑性的形成过程中发挥调节作用。

突触可塑性是学习记忆的分子基础, LTP 和 LTD 诱发的改变必然会引起整体行为学的变化。在行为学方面, Fan 等采用新物体认知实验, 发现 *AQP-4* 敲除可使海马依赖性的认知功能受损, 具体表现为对新事物探索时间短, 新物体认知指数降低; Morris 水迷宫实验表明 *AQP-4* 敲除导致海马依赖性空间学习记忆巩固过程受损, 具体表现为 *AQP-4* 敲

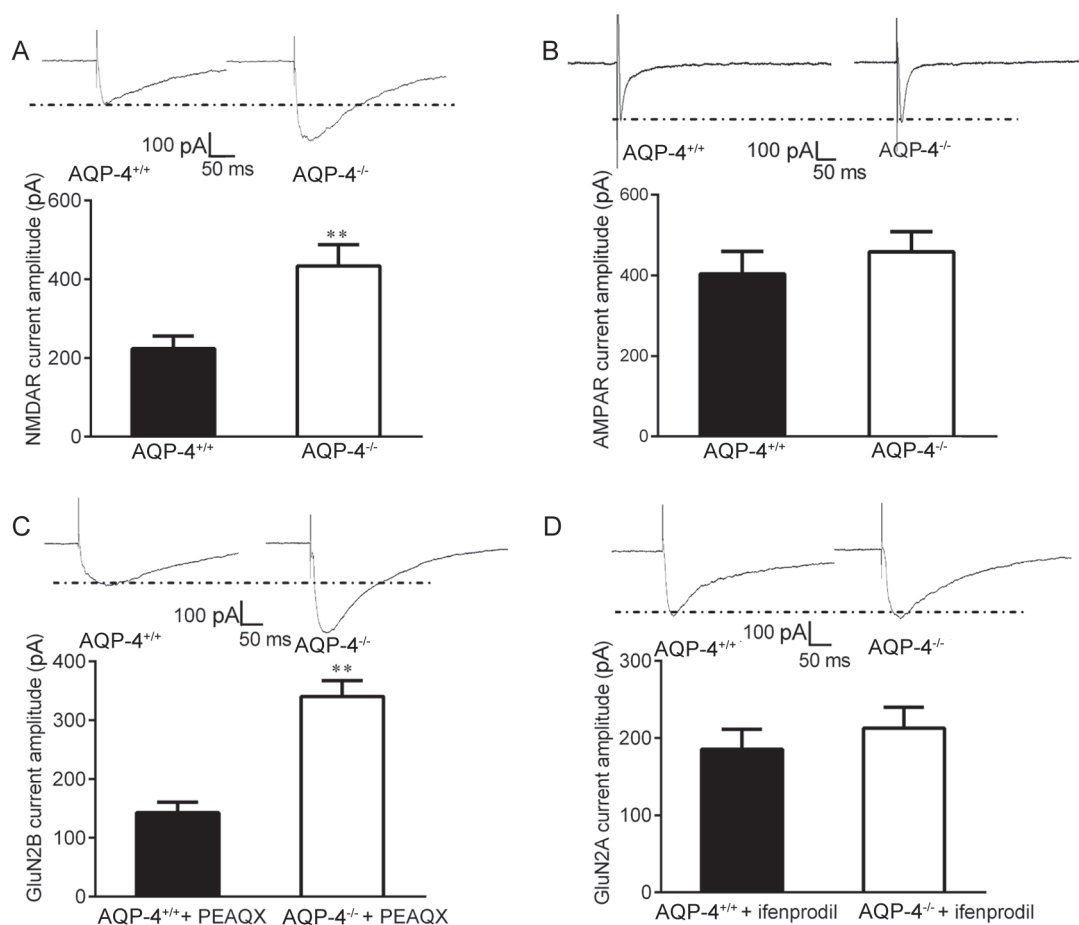


图 3. *AQP-4* 野生型与敲除型小鼠的突触后电流

Fig. 3. Postsynaptic currents in wild type (WT) and *AQP-4* knockout (KO) mice (reproduced from reference^[52]). A: The summary histogram of NMDAR-mediated EPSCs amplitude in WT and KO mice. ** $P < 0.01$ vs *AQP-4*^{+/+}. B: The summary histogram of AMPAR-mediated EPSCs amplitude in WT and KO mice. C: The summary histogram of the NR2B-NMDAR-mediated EPSCs amplitude in hippocampus slices from WT and KO mice. ** $P < 0.01$ vs *AQP-4*^{+/+}. D: The summary histogram for the NR2A-NMDAR-mediated EPSCs amplitude in hippocampus slices from WT and KO mice.

除型寻找平台潜伏期增加,在目的象限的停留时间缩短^[49,54]。此外,杏仁核是参与调节情绪相关记忆——恐惧记忆过程的“中枢”核团,Wu等用条件恐惧记忆实验对AQP-4在恐惧记忆过程的作用进行了初步的探索,结果显示AQP-4敲除促进了杏仁核依赖性情景性恐惧记忆的消散过程,而对在恐惧记忆的获得过程没有明显影响^[52]。LTD被认为是学习记忆遗忘的分子基础,结合Wu等之前发现的AQP-4敲除易化LTD的诱发以及对谷氨酸转运体的影响,推测上述现象可能是由于AQP-4敲除下调GLT-1的表达与功能,导致胞外谷氨酸含量上升、外溢并过度激活突触外的NMDA受体所引起的,并且进一步利用NMDA受体的特异性拮抗剂验证了这一假设^[52]。上述研究结果都证明了AQP-4可通过调节星形胶质细胞的功能,在突触可塑性以及学习记忆过程中发挥重要的调节作用。

4 结语

综上所述,AQP-4在中枢神经系统广泛分布并在星形胶质细胞上极性表达,除了在维持水和离子平衡方面的重要作用外,在突触可塑性和学习记忆方面也具有特殊的调节功能。AQP-4通过改变星形胶质细胞上相关转运体及通道蛋白的功能,调节突触可塑性及学习记忆的过程,但具体作用机制仍需要进一步的探索与发现。水通道蛋白的发现与鉴定使我们进一步了解脑的高级功能,随着对AQP-4研究的不断深入,不仅可以为我们全面理解其生理功能提供理论支持,也为治疗相关疾病提供新的研究思路和作用靶点。

参考文献

- 1 Stevens CF. A million dollar question: does LTP = memory? *Neuron* 1998; 20: 1–2.
- 2 Whitlock JR, Heynen AJ. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006; 313: 1093–1097.
- 3 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: 215–227.
- 4 Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: An embarrassment of riches. *Neuron* 2004; 44: 5–21.
- 5 Massey PV, Bashir ZI. Long-term depression: multiple forms and implications for brain function. *Trends Neurosci* 2007; 30(4): 176–184.
- 6 Sweatt JD. Neural plasticity and behavior - sixty years of conceptual advances. *J Neurochem* 2016; 139 Suppl 2: 179–199.
- 7 Yang YJ, Zhao Y, Yu B, Xu GG, Wang W, Zhan JQ, Tang ZY, Wang T, Wei B. GluN2B-containing NMDA receptors contribute to the beneficial effects of hydrogen sulfide on cognitive and synaptic plasticity deficits in APP/PS1 transgenic mice. *Neuroscience* 2016; 335: 170–183.
- 8 Shema R, Sacktor TC, Dudai Y. Rapid erasure of long-term memory associations in the cortex by an inhibitor of PKM zeta. *Science* 2007; 317: 951–953.
- 9 Ponce JC. Hippocampal long term potentiation: silent synapses and beyond. *J Physiol Paris* 2003; 97: 415–422.
- 10 Hell JW. How Ca^{2+} -permeable AMPA receptors, the kinase PKA, and the phosphatase PP2B are intertwined in synaptic LTP and LTD. *Sci Signal* 2016; 9(425): pe2.
- 11 McCormack SG, Stornetta RT, Zhu JJ. Synaptic AMPA receptor exchange maintains bidirectional plasticity. *Neuron* 2006; 50: 75–88.
- 12 Volianskis A, France G, Jensen MS, Bortolotto ZA, Jane DE, Collingridge GL. Long-term potentiation and the role of *N*-methyl-*D*-aspartate receptors. *Brain Res* 2015; 1621: 5–16.
- 13 Ferreira JS, Schmidt J, Rio P, Águas R, Rooyackers A, Li KW, Smit AB, Craig AM, Carvalho AL. GluN2B-containing NMDA receptors regulate AMPA receptor traffic through anchoring of the synaptic proteasome. *J Neurosci* 2015; 35(22): 8462–8479.
- 14 Cole AJ. Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation. *Nature* 1989; 340: 474–476.
- 15 Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Tsien JZ. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 1999; 401: 63–69.
- 16 Carter BC, Jahr CE. Postsynaptic, not presynaptic NMDA receptors are required for spike-timing-dependent LTD induction. *Nat Neurosci* 2016; 19(9): 1218–1224.
- 17 Hendricson AW, Miao CL, Lippmann MJ, Morrisett RA. Ifenprodil and ethanol enhance NMDA receptor-dependent long-term depression. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 938–944.
- 18 Brown TC, Tran IC. NMDA receptor-dependent activation of the small GTPase Rab5 drives the removal of synaptic AMPA receptors during hippocampal LTD. *Neuron* 2005; 5: 81–94.
- 19 Hu XD, Huang Q, Yang X, Xia H. Differential regulation of AMPA receptor trafficking by neurabin-targeted synaptic protein phosphatase-1 in synaptic transmission and long-term depression in hippocampus. *J Neurosci* 2007; 27(17): 4674–4686.

- 20 Krapivinsky G, Medina I, Krapivinsky L. SynGAP-MUPP1-CaMKII synaptic complexes regulate p38 MAP kinase activity and NMDA receptor-dependent synaptic AMPA receptor potentiation. *Neuron* 2004; 43: 563–574.
- 21 Jo J, Son GH, Winters BL, Kim MJ, Whitcomb DJ, Dickinson BA, Lee YB, Futai K, Amici M, Sheng M, Collingridge GL, Cho K. Muscarinic receptors induce LTD of NMDA EPSCs via a mechanism involving hippocalcin, AP2 and PSD-95. *Nat Neurosci* 2010; 13(10): 1216–1224.
- 22 Williams JM, Guevremont D, Kennard JT, Mason-Parker SE, Tate WP, Abraham WC. Long-term regulation *N*-methyl-*D*-aspartate receptor subunits and associated synaptic proteins following hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience* 2003; 118: 1003–1013.
- 23 Cui Z, Feng R, Jacobs S, Duan Y, Wang H, Cao X, Tsien JZ. Increased NR2A:NR2B ratio compresses long-term depression and constrains long-term memory. *Sci Rep* 2013; 3: 1036.
- 24 Massey PV, Johnson BE, Moulton PR. Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 2004; 24: 7821–7828.
- 25 Shipton OA, Paulsen O. GluN2A and GluN2B subunit-containing NMDA receptors in hippocampal plasticity. *Phil Trans R Soc* 2013; 369(1633): 20130163.
- 26 Mallon AP, Auberson YP, Stone TW. Selective subunit antagonists suggest an inhibitory relationship between NR2B and NR2A-subunit containing *N*-methyl-*D*-aspartate receptors in hippocampal slices. *Exp Brain Res* 2005; 162: 374–383.
- 27 Neyton J, Paoletti P. Relating NMDA receptor function to receptor subunit composition: limitations of the pharmacological approach. *J Neurosci* 2006; 26: 1331–1333.
- 28 Liu DD, Yang Q, Li ST. Activation of extrasynaptic NMDA receptors induces LTD in rat hippocampal CA1 neurons. *Brain Res Bull* 2013; 93: 10–16.
- 29 Kim MJ, Dunah AW, Wang YT, Sheng M. Different roles of NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in Ras-ERK signaling and AMPA receptor trafficking. *Neuron* 2005; 46(5): 745–760.
- 30 Jin SX, Feig LA. Long-term potentiation in the CA1 hippocampus induced by NR2A subunit-containing NMDA glutamate receptors is mediated by Ras-GRF2/Erk map kinase signaling. *PLoS One* 2010; 5(7): e11732.
- 31 Verkman AS. Aquaporins at a glance. *J Cell Sci* 2011; 124: 2107–2112.
- 32 Yu LS, Fan YY, Ye G, Li J, Feng XP, Lin K, Dong M, Wang Z. Curcumin alleviates brain edema by lowering AQP4 expression levels in a rat model of hypoxia-hypercapnia-induced brain damage. *Exp Ther Med* 2016; 11(3): 709–716.
- 33 Han Z, Wax MB, Patil RV. Regulation of aquaporin-4 water channels by phorbol ester-dependent protein phosphorylation. *J Biol Chem* 1998; 273: 6001–6004.
- 34 Ho JD, Yeh R, Sandstrom A, Chorny I, Harries WE, Robbins RA, Mieske LJ, Stroud RM. Crystal structure of human aquaporin 4 at 1.8 Å and its mechanism of conductance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(18): 7437–7442.
- 35 Furman CS, Gorelick-Feldman DA, Davidson KGV, Yasumura T, Neely JD, Agre P, Rash JE. Aquaporin-4 square array assembly: opposing actions of M1 and M23 isoforms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13609–13614.
- 36 Morishima T, Aoyama M, Lida Y, Yamamoto N, Hirate H, Arima H, Fujita Y, Sasano H, Tsuda T, Katsuya H, Asai K, Sobue K. Lactic acid increase aquaporin 4 expression on the cell membrane of culture rat astrocytes. *Neurosci Res* 2008; 61(1): 18–26.
- 37 Masato Y. Regulation, structure and function of brain aquaporin. *Rinsho Shikagaku* 2009; 49(11): 786–788 (in Japanese with English abstract).
- 38 Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev* 2013; 93: 1543–1562.
- 39 Connors NC, Adams ME, Froehner SC. The potassium channel Kir4.1 associates with the dystrophin-glycoprotein complex via alpha-syntrophin in glia. *J Biol Chem* 2004; 279: 28387–28392.
- 40 Lassalle S, Valamanesh F, Klein C, Hicks D, Abitbol M, Versaux-Botteri C. Changes in aquaporin-4 and Kir4.1 expression in rats with inherited retinal dystrophy. *Exp Eye Res* 2016; 148: 33–44.
- 41 Verkman AS, Devin KB, Orin B, Kurtis A, Marios CP. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1758: 1085–1093.
- 42 Igarashi H, Tsujita M, Suzuki Y, Kwee IL, Nakada T. Inhibition of aquaporin-4 significantly increases regional cerebral blood flow. *Neuroreport* 2013; 24(6): 324–328.
- 43 Amiry-Moghaddam M, Williamson A, Palomba M. Delayed K⁺ clearance associated with aquaporin-4 mislocalization: phenotypic defects in brains of alpha-syntrophin-null mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13615–13620.
- 44 Minami Y, Shimada S, Miyahara H, Matsunaga T, Tohyama M. Selective expression of mercurial-insensitive water channel (AQP-4) gene in Hensen and Claudius cells in the rat cochlea. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 533: 19–21.
- 45 Paixao S, Klein R. Neuron-astrocyte communication and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20(4): 466–473.
- 46 Scharfman HE, Binder DK. Aquaporin-4 water channels and

- synaptic plasticity in the hippocampus. *Neurochem Int* 2013; 63(7): 702–711.
- 47 Szu JI, Binder DK. The role of astrocytic aquaporin-4 in synaptic plasticity and learning and memory. *Front Integr Neurosci* 2016; 10: 8.
- 48 Vanessa A, Skucas IB, Jian MY, Qi C, AndrewT, Aine MD, AlanS, Verkman BL. Impairment of select forms of spatial memory and neurotrophin-dependent synaptic plasticity by deletion of glial aquaporin-4. *J Neurosci* 2011; 31: 6392–6397.
- 49 Fan Y, Liu M, Wu X, Wang F, Ding J, Chen J, Hu G. Aquaporin-4 promotes memory consolidation in Morris water maze. *Brain Struct Funct* 2013, 218(1): 39–50.
- 50 Li YK, Wang F, Wang W, Luo Y, Wu PF, Xiao JL, Hu ZL, Jin Y, Hu G, Chen JG. Aquaporin-4 deficiency impairs synaptic plasticity and associative fear memory in the lateral amygdala: involvement of downregulation of glutamate transporter-1 expression. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(8): 1867–1878.
- 51 Chalifoux JR, Carter AG. Glutamate spillover promotes the generation of NMDA spikes. *J Neurosci* 2011; 31(45): 16435–16446.
- 52 Wu X, Zhang JT, Li D, Zhou J, Yang J, Zheng HL, Chen JG, Wang F. Aquaporin-4 deficiency facilitates fear memory extinction in the hippocampus through excessive activation of extrasynaptic GluN2B-containing NMDA receptors. *Neuropharmacology* 2017; 112(PtA): 124–134.
- 53 Yang J, Li MX, Luo Y, Chen T, Liu J, Jiang B, Hu ZL, Jin Y, Chen JG, Wang F. Chronic ceftriaxone treatment rescues hippocampal memory deficit in AQP4 knockout mice via activation of GLT-1. *Neuropharmacology* 2013; 75: 213–222.
- 54 Zhang J, Li Y, Chen ZG, Dang H, Ding JH, Fan Y, Hu G. Glia protein aquaporin-4 regulates aversive motivation of spatial memory in Morris water maze. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 937–944.