

AMPA 수용체의 조절이 지니는 정신과적 의의

기초과학연구원 시냅스 뇌질환 연구단,¹ 한국과학기술원 의과대학원,² 한양대학교 의과대학 구리병원 정신건강의학교실³
오 대 영^{1,2,3} · 이 은 이²

Psychiatric Implication for the Regulation of AMPA Receptor

Daeyoung Oh, MD,^{1,2,3} Eunee Lee, MD²

¹Center for Synaptic Brain Dysfunctions, Institute of Basic Science (IBS), Daejeon, Korea

²Graduate School of Medical Science and Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, Korea

³Department of Psychiatry, Collage of Medicine, Hanyang University, Guri Hospital, Guri, Korea

Glutamate receptors are important components of synaptic transmission in the nervous system. Especially, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptors mediate most abundant excitatory synaptic transmission in the brain. There is elaborate mechanism of regulation of AMPA receptors including protein synthesis/degradation, intracellular trafficking, exocytosis/endocytosis and protein modification. In recent studies, it is revealed that functional dysregulation of AMPA receptors are related to major psychiatric disorders. In this review, we describe the structure and function of AMPA receptors in the synapse. We will introduce three steps of mechanism involving trafficking of AMPA receptors to neuronal membrane, lateral diffusion into synapses and synaptic retention by membrane proteins and postsynaptic scaffold proteins. Lastly, we will describe recent studies showing that regulation of AMPA receptors is important pathophysiological mechanism in psychiatric disorders.

Key Words Glutamate receptor · AMPA · PSD-95 · Synapses · Psychiatric disorder.

Received: January 30, 2013 / **Revised:** February 7, 2013 / **Accepted:** February 12, 2013

Address for correspondence: Daeyoung Oh, MD

Graduate School of Medical Science and Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), 291 Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 305-701, Korea

Tel: +82-42-350-2673, **Fax:** +82-42-350-8127, **E-mail:** daeyoh@kaist.ac.kr

서 론

사고, 감정, 의식 등과 같은 인간 행동은 수많은 뇌 신경 세포 간의 연결인 시냅스를 통해서 이루어 진다. 최근에는 'synaptopathy'라는 개념이 도입되면서, 시냅스에서의 구조적 혹은 기능적 이상이 주요 정신 질환의 원인이 된다고 설명하고 있다.¹⁾ 여러 퇴행성 뇌질환의 경우 시냅스의 숫자나 기능이 감소하게 되고, 전반적인 신경 세포의 감소가 나타난다고 보고되고 있다.²⁾ 또한 시냅스를 형성하거나 조절하는 단백질을 만들어내는 유전자들을 연구한 결과, 이들 단백질들이 시냅스의 기능에 이상을 유발하여 조현병 혹은 자폐증과 같은 정신 질환을 유발하는 것으로 알려져 있다.^{3,4)}

글루타메이트 수용체는 포유류의 뇌에서 광범위하게 발견되는 것으로 시냅스에서 매우 빠른 흥분성 신경 전달을 담당

한다. 글루타메이트 수용체는 뇌에서 가장 많은 양을 차지하면서 가장 빠른 신호 전달을 하기 때문에 매우 일찍부터 다양한 연구가 시작되었다.⁵⁾ 전기 생리학적인 연구뿐만 아니라 유전학적 연구를 통해서 글루타메이트 수용체의 변화는 정신 질환과 연관이 있음을 밝혔다.^{6,7)}

글루타메이트 수용체와 관련된 기전을 연구하는 것은 다양한 정신 질환의 기전을 밝히는데 매우 중요하다. 여기에서는 이와 관련된 생물학적인 개념 설명과 연관된 동물 모델 연구들을 소개하여 주요 정신 질환에 어떻게 기여하고 있는지를 설명하고자 한다.

AMPA 수용체의 조절과 정신 질환

글루타메이트 수용체 중에서 가장 많이 연구가 진행되고 있

는 것은 ligand-gated ion channel로써 이들은 신경 세포 내로 양이온을 통과시킨다.⁵⁾ 약물학적 그리고 전기생리학적 특성에 따라 전통적으로 세 가지 종류의 수용체로 나뉜다. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) 수용체와 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체 그리고 kainate(KA) 수용체가 있다.⁸⁾ 이들 중에서 AMPA 수용체는 기저 상태에서의 신호 전달을 조절하고, NMDA 수용체는 시냅스 가소성과 관련된 신호 전달을 조절한다고 알려져 있다.⁹⁾¹⁰⁾ Kainate 수용체는 주로 해마(hippocampus), 대뇌 피질(cerebral cortex), 척추 신경(spinal cord) 등과 같은 제한된 영역에서 흥분성 신호 전달을 담당한다고 보고가 되었다.¹¹⁾

AMPA 수용체의 구조와 기능

AMPA 수용체는 GluA1~4 총 네 개의 구조체로 구성되어 있다.¹²⁾ 이들 구조체는 여러 가지 조합의 구조물을 형성하게 되는데 이들 각각 독특한 기능적 차별성을 보인다. 일반적으로 AMPA 수용체가 신경 세포막으로 삽입되는 것은 이러한 구조체의 구성에 따르게 된다. 가령, GluA1과 GluA4는 기저 상태에서 세포막으로 매우 천천히 삽입되고 NMDA 수용체가 활성화 될 때에는 신경 활성도에 따라 빠르게 삽입될 수 있다.¹³⁾ 이와 반대로, GluA2는 시냅스 전달이 없는 기저 상태에서도 지속적으로 신경 세포막에 삽입된다.¹⁴⁾ 이 과정은 시냅스 가소성의 측면에서 중요하다.

시냅스 가소성이란 어떠한 조건에 의해 신경 세포 사이에서 일어나는 신호 전달의 강도(synaptic strength)가 지속적으로 증가하거나 감소하는 현상을 말한다. 이렇게 신호 전달의 강도가 변하게 되는 것이 학습과 기억의 중요한 기전으로 생각되고 있다.¹⁵⁾ Long-term potentiation(LTP)은 실험적으로 살아있는 신경 세포에 강한 강도의 자극을 주었을 경우에 신호 전달의 강도가 지속적으로 증가되는 현상을 말하고, 반대로 상대적으로 약한 강도의 자극을 주었을 경우에 신호 전달의 강도가 지속적으로 약화되는 현상을 long-term depression(LTD)이라고 한다. 이 두 기전은 모두 세포막에 존재하는 AMPA 수용체의 양이 지속적으로 변화되는 상태와 연관이 있는 것으로 밝혀져 있다.¹⁶⁾

AMPA 수용체 전달 조절 기전

AMPA 수용체는 시냅스로 이동하여 기능하게 된다. 단백질 번역(protein translation), 세포 내 이동 조절(intracellular trafficking), 엑소시토시스(exocytosis), 엔도시토시스(endocytosis) 등에 의해서 최종적으로 AMPA 수용체는 시냅스로 전달

된다.¹⁶⁾ 안정적인 신경 신호 전달을 위해 AMPA 수용체는 시냅스에 있는 postsynaptic density(PSD)라는 구조물에 고정된다. PSD는 전자현미경상 시냅스후 세포막 아래 위치해 있는 electron dense thickening을 보이는 구조물로, 여러 구조 단백질(scaffolding protein), 글루타메이트 수용체, 신호 단백질들이 상호 작용하며 위치해 있다.¹⁷⁾ AMPA 수용체는 구조단백질과 여러 상호작용하는 막단백질들과 함께 PSD에 있게 된다.¹⁸⁾¹⁹⁾

AMPA 수용체가 시냅스로 전달되는 기전은 크게 3단계로 나누어진다고 알려져 있다. 첫 단계는 세포 내 소포에 존재하는 AMPA 수용체는 엑소시토시스에 의해 먼저 신경 세포막으로 이동하게 된다. 이후 막을 따라 자유롭게 이동하게 되고, 세 번째 단계는 구조 단백질과의 상호 작용에 의해 시냅스에 고정되어 안정화된다.²⁰⁾

세포 내 소포에 있는 AMPA 수용체가 세포막으로 이동하기 위해서는 다른 단백질의 도움이 필요하다. 잘 알려져 있는 것은 Transmembrane AMPA receptor regulating protein (TARP) 중 하나인 stargazin이다.²¹⁾ 신경 세포를 배양시켜 stargazin을 과발현시키면 AMPA 수용체가 표면으로 이동되는 양이 증가한다. 또 다른 예로, protein kinase A(PKA)는 AMPA 수용체를 인산화시킴으로써 직접적으로 엑소시토시스를 증가시킨다.²²⁾

표면으로 이동한 AMPA 수용체는 대부분이 시냅스 바깥 부분에 존재하게 된다.²³⁾ 그러나 글루타메이트는 시냅스전으로부터 매우 적은 농도가 시냅스 간극으로 분비되기 때문에 AMPA 수용체는 시냅스 전 바로 맞은편의 시냅스후로 이동을 해야 제대로 기능을 할 수 있게 된다.²⁴⁾ 최근 들어 시냅스 바깥 세포막에 존재하는 AMPA 수용체의 움직임이 매우 빠르다는 보고가 많다.²⁵⁾ Single particle tracking(SPT) 혹은 Fluorescence Recovery After Photobleaching(FRAP)과 같은 세포 영상 연구를 통해서 세포막에 존재하는 절반 이상의 AMPA 수용체가 움직임이 활발하다는 것이 보고되었다.²⁶⁻²⁸⁾ 즉, 시냅스 바깥 AMPA 수용체가 쉽게 시냅스 안으로 드나들 수 있는 상태이기 때문에 이들 시냅스 바깥 AMPA 수용체는 시냅스 내 AMPA 수용체의 예비 출처가 될 수 있는 것이다.

세 번째 단계로 AMPA 수용체는 시냅스로 이동하여 단단히 고정(retention)된다. 이는 AMPA 수용체가 시냅스로 전달되는 세 단계의 과정 중 가장 중요하다고 할 수 있다. AMPA 수용체가 시냅스에 고정되는데 주로 PSD에 존재하는 구조 단백질들이 중요한 역할을 담당한다.²⁹⁾ AMPA 수용체는 말단 부위(C-tail)에 PDZ 결합 부위(PDZ-binding motif)가 있어 구조 단백질들과 직접적으로 결합할 수가 있다.¹⁷⁾ 혹은 stargazin과 같은 TARP 단백질은 AMPA 수용체와 결합하면서 이들이 간접적으로 구조 단백질들과 시냅스에서 결합할 수 있도록 돕는다.²¹⁾

여기서 중요한 역할을 담당하는 대표적인 구조 단백질은 PSD-95이다.^{19,30)} PSD-95는 AMPA 수용체가 시냅스에서 고정될 수 있도록 일종의 슬롯 역할을 하는 단백질로 시냅스 발달을 조절하고 시냅스의 안정화 및 가소성에 매우 중요하다.³¹⁾ PSD-95를 신경 세포 배양상에서 과발현 시키게 되면 AMPA 수용체를 시냅스로 모으고 신경 전달의 강도를 강화시키게 된다.³²⁾ 반대로 mRNA 감소 실험(short-hairpin RNA knock-down)을 통해 PSD-95 발현을 억제시켰을 때에는 신경 전달이 감소하게 된다.³³⁾ Stargazin이 PSD-95를 통해서 AMPA 수용체를 시냅스로 전달한다는 것은 매우 광범위하게 연구가 진행되어 왔다. Stargazin이 PSD-95와 결합하지 못하도록 하는 변형 유전자를 사용하여 과발현시켰을 때에는 AMPA 수용체가 세포막 바깥으로 과량 이동할 수 있지만 PSD-95에 의해 시냅스에 고정될 수 없기 때문에 오히려 시냅스에서의 신경 신호 전달은 크게 감소하였다.^{27,34)}

Stargazin과 같은 TARP뿐만 아니라 AMPA 수용체를 조절하는 막단백질로 cornichon-2/3(CNIH-2/3), cystine-knot AMPAR modulating protein(CKAMP44), synapse differentiation induced gene 1(SynDIG1)이 있다.³⁵⁻³⁷⁾ 흥미로운 것은 TARP 중 하나인 γ -8을 유전적으로 제거시킨 마우스 동물 실험에서 AMPA 수용체에 의한 신호 전달이 약 30% 밖에 줄지 않았다.³⁸⁾ 이는 TARP 이외에도 다양한 단백질들이 AMPA 수용체 전달 조절에 관여하고 있다는 것을 시사하는 것이다.

신경 세포 간의 가교 역할을 하면서 시냅스 형성을 조절하고, 구조 단백질과의 결합을 통하여 세포 내 신호 단백질들을 조절하는 기능을 담당하는 시냅스 접착 단백질(synaptic adhesion molecule) 또한 AMPA 수용체를 조절할 수 있다고 알려져 있다. N-cadherin은 AMPA 수용체가 세포막으로 발현되는 것을 조절하고 있고, N-cadherin, δ -catenin, AMPA receptor binding protein(ABP), glutamate receptor-interacting protein(GRIP)과 같은 단백질들은 서로 결합 구조물을 형성하여 AMPA 수용체가 시냅스에 존재하도록 돕는다.^{39,40)} 대표적인 시냅스 접착 단백질인 neuroligin은 여러 시냅스후 단백질들과 함께 AMPA 수용체를 시냅스로 모으는 것이 증명되었다.⁴¹⁾

AMPA 수용체의 이상과 정신 질환

지금까지의 생리적인 기전뿐만 아니라 AMPA 수용체는 다양한 정신 질환의 발달에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. AMPA 수용체의 정상적인 전달에 이상이 올 경우 시냅스의 기능 이상을 유발하게 된다(Fig. 1).

알츠하이머병에서 β -amyloid peptide(A β)가 중요한 기전이라는 것은 매우 잘 알려져 있다.⁴²⁾ A β 가 시냅스의 기능 저하를 유발하고 시냅스의 구조적인 형태인 수상돌기(dendritic spine)가 감소하는 기전은 AMPA 수용체의 LTD와 유사하다.⁴³⁾ 실험적으로 A β 를 장시간 신경 세포에 처리하였을 때 LTD와 유사하게 AMPA 수용체의 수가 줄어들게 된다.⁴⁴⁾ LTD가 일어나기 위해서는 AMPA 수용체가 시냅스에서 불안정해지면서 시냅스 바깥으로의 이동이 증가하게 되고 이후 엔도시토시스 과정을 거쳐 세포 내로 이동하게 된다. 아마도 A β 가 AMPA 수용체의 엔도시토시스를 증가시키는 것이 원인일 것으로 생각되고 있다.⁴³⁾ 한편으로 A β 는 AMPA 수용체의 엔도시토시스에 중요하다고 알려져 있는 단백질인 calcium/calmodulin-dependent protein kinase II(CaMKII)에도 영향을 준다.⁴⁵⁾ Amyloid precursor protein(APP) 유전자 변형 마우스와 세포 배양 실험에서 A β 를 처리할 경우 CaMKII가 시냅스에서 감소하게 되어, AMPA 수용체가 엔도시토시스 된다. 그러나 A β 는 AMPA 수용체에만 작용하는 것은 아니다. 실제로 A β 는 NMDA 수용체의 이온 통과 능력이나 세포막으로 올라오는 수를 감소시킴으로써 NMDA 수용체의 기능을 저하시키기도 한다.⁴⁶⁾

또다른 연구에서는 AMPA 수용체를 제거시킨 마우스 동물 연구를 통해 AMPA 수용체가 줄어든 마우스는 우울증상을 보이고, 세로토닌과 노르에피네프린 레벨이 감소하였으며, 글루타메이트가 증가하면서 글루타메이트 신호의 균형이 깨졌음을 보고하였다.⁶⁾ 최근 동물 실험에서 반복적인 스트레스가 주어지는 경우 전전두엽(prefrontal cortex) 담당 기능인 인지 기억 능력이 저하되었고 AMPA 수용체 및 NMDA 수용체에 의한 시냅스 신호 전달이 감소되었음을 확인하였다.⁴⁷⁾ 이러한 현상은 글루코코르티코이드 수용체의 활성화로 인해 ubiquitin

Psychiatric disorders	Mechanism	Reference
Alzheimer's disease	A β treatment reduced AMPA receptor number by decreased synaptic CaMKII	43-45)
Major depressive disorder	AMPA receptor-deficient mice showed depressive behaviors	6)
	Repeated stress decreased AMPA and NMDA receptor synaptic transmission and impaired cognitive function in the rodent	47)
Schizophrenia	Schizophrenia patients showed increased expression of SAP97 and GRIP1 in the dorsolateral prefrontal cortex	48)
	Schizophrenia patients showed increased expression of stargazin (AMPA receptor regulating protein) in the dorsolateral prefrontal cortex	49)

Fig. 1. Psychiatric disorders resulted from AMPA receptor dysfunction and possible mechanism. AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, CamkII : calcium/calmodulin-dependent protein kinase, NMDA : N-methyl-D-aspartate, SAP97 : synapse-associated protein, GRIP : glutamate receptor-interacting protein.

에 의한 AMPA 수용체와 NMDA 수용체의 파괴가 중요 기전임을 설명하고 있다. 이처럼 AMPA 수용체의 조절이 우울증과 밀접한 연관이 있음을 시사하는 연구들이 보고되고 있다.

조현병(schizophrenia) 또한 AMPA 수용체와 관련지어 설명되고 있다. 최근 연구에서 조현병 환자의 배외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex) 부위에서 시냅스 단백질 발현을 조사한 결과 AMPA 수용체 전달을 조절한다고 알려져 있는 synapse-associated protein 97(SAP97)과 glutamate receptor-interacting protein 1(GRIPI)의 발현이 증가되었음을 보고하였다.⁴⁸⁾ 다른 연구에서는 동일하게 조현병 환자의 배외측 전전두엽을 조사한 결과 PRKCA-binding protein(PICK1)의 발현이 감소되어 있고 stargazin의 발현이 증가되었음을 확인하였다.⁴⁹⁾

아직까지는 여러 제한점들과 함께 초기 단계에 있기는 하나, AMPA 수용체를 조절하는 약물을 발견하여 새로운 정신 질환 치료제를 개발하려는 노력들도 시도 중에 있다. AMPA 수용체를 직접적으로 활성화시키는 경우 간질 발작 등의 부작용을 유발시키기 때문에, Positive Allosteric Modulators로써 작용하는 약물들을 적용하였다.⁵⁰⁾ 이 약물은 AMPA 수용체의 활성화 정도를 강화시킴으로써 단기 기억(short-term memory)과 같은 인지 기능을 개선시킨다고 보고되었다.⁵¹⁾ 또한 AMPA 수용체의 기능을 강화시키는 다양한 약물이 개발되었고, 이들이 실험 동물 연구를 통해서 항우울 효과 및 인지 기능 개선의 효과가 있음을 보고하였다.⁵²⁾

결론

지금까지 설명한 바와 같이 AMPA 수용체는 인간 행동의 기저를 이루는 신경 신호 전달의 가장 근본적인 기전이 되는 동시에 다양한 정신 질환의 원인으로 밝혀지고 있다. 이를 연구하기 위해 AMPA 수용체 혹은 AMPA 수용체 조절 관련 단백질의 유전자 변형을 이용한 마우스 동물 모델이 활발히 개발되고 있다. 이는 앞으로 정신 질환의 원인 규명 및 치료제 개발에 훌륭한 밑거름이 될 것으로 생각된다.

중심 단어: 글루타메이트 수용체 · AMPA · PSD-95 · 시냅스 · 정신 질환.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Brose N, O'Connor V, Skehel P. Synaptopathy: dysfunction of synaptic function? *Biochem Soc Trans* 2010;38:443-444.
- 2) Arendt T. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neu-*

- ropathol 2009;118:167-179.
- 3) Hall J, Romaniuk L, McIntosh AM, Steele JD, Johnstone EC, Lawrie SM. Associative learning and the genetics of schizophrenia. *Trends Neurosci* 2009;32:359-365.
- 4) Betancur C, Sakurai T, Buxbaum JD. The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends Neurosci* 2009;32:402-412.
- 5) Mayer ML, Westbrook GL. The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system. *Prog Neurobiol* 1987;28:197-276.
- 6) Chourbaji S, Vogt MA, Fumagalli F, Sohr R, Frasca A, Brandwein C, et al. AMPA receptor subunit 1 (GluR-A) knockout mice model the glutamate hypothesis of depression. *FASEB J* 2008;22:3129-3134.
- 7) Chang EH, Savage MJ, Flood DG, Thomas JM, Levy RB, Mahadomrongkul V, et al. AMPA receptor downscaling at the onset of Alzheimer's disease pathology in double knockin mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:3410-3415.
- 8) Collingridge GL, Olsen RW, Peters J, Spedding M. A nomenclature for ligand-gated ion channels. *Neuropharmacology* 2009;56:2-5.
- 9) Brecht DS, Nicoll RA. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron* 2003;40:361-379.
- 10) Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004;44:5-21.
- 11) Huettner JE. Kainate receptors and synaptic transmission. *Prog Neurobiol* 2003;70:387-407.
- 12) Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci* 1994;17:31-108.
- 13) Hayashi Y, Shi SH, Esteban JA, Piccini A, Poncer JC, Malinow R. Driving AMPA receptors into synapses by LTP and CaMKII: requirement for GluR1 and PDZ domain interaction. *Science* 2000;287:2262-2267.
- 14) Passafium M, Piëch V, Sheng M. Subunit-specific temporal and spatial patterns of AMPA receptor exocytosis in hippocampal neurons. *Nat Neurosci* 2001;4:917-926.
- 15) Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:649-711.
- 16) Shepherd JD, Huganir RL. The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:613-643.
- 17) Kim E, Sheng M. PDZ domain proteins of synapses. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:771-781.
- 18) Newpher TM, Ehlers MD. Glutamate receptor dynamics in dendritic microdomains. *Neuron* 2008;58:472-497.
- 19) Chen X, Nelson CD, Li X, Winters CA, Azzam R, Sousa AA, et al. PSD-95 is required to sustain the molecular organization of the postsynaptic density. *J Neurosci* 2011;31:6329-6338.
- 20) Opazo P, Choquet D. A three-step model for the synaptic recruitment of AMPA receptors. *Mol Cell Neurosci* 2011;46:1-8.
- 21) Schnell E, Sizemore M, Karimzadegan S, Chen L, Brecht DS, Nicoll RA. Direct interactions between PSD-95 and stargazin control synaptic AMPA receptor number. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13902-13907.
- 22) Man HY, Sekine-Aizawa Y, Huganir RL. Regulation of {alpha}-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor trafficking through PKA phosphorylation of the Glu receptor 1 subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:3579-3584.
- 23) Makino H, Malinow R. AMPA receptor incorporation into synapses during LTP: the role of lateral movement and exocytosis. *Neuron* 2009;64:381-390.
- 24) Lisman J, Raghavachari S. A unified model of the presynaptic and postsynaptic changes during LTP at CA1 synapses. *Sci STKE* 2006;2006:re11.
- 25) Borgdorff AJ, Choquet D. Regulation of AMPA receptor lateral movements. *Nature* 2002;417:649-653.

- 26) Ashby MC, Maier SR, Nishimune A, Henley JM. Lateral diffusion drives constitutive exchange of AMPA receptors at dendritic spines and is regulated by spine morphology. *J Neurosci* 2006;26:7046-7055
- 27) Bats C, Groc L, Choquet D. The interaction between Stargazin and PSD-95 regulates AMPA receptor surface trafficking. *Neuron* 2007; 53:719-734.
- 28) Tardin C, Cognet L, Bats C, Lounis B, Choquet D. Direct imaging of lateral movements of AMPA receptors inside synapses. *EMBO J* 2003;22:4656-4665.
- 29) Xia J, Zhang X, Staudinger J, Haganir RL. Clustering of AMPA receptors by the synaptic PDZ domain-containing protein PICK1. *Neuron* 1999;22:179-187.
- 30) Prange O, Wong TP, Gerrow K, Wang YT, El-Husseini A. A balance between excitatory and inhibitory synapses is controlled by PSD-95 and neuroligin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13915-13920.
- 31) El-Husseini AE, Schnell E, Chetkovich DM, Nicoll RA, Brecht DS. PSD-95 involvement in maturation of excitatory synapses. *Science* 2000;290:1364-1368.
- 32) Ehrlich I, Malinow R. Postsynaptic density 95 controls AMPA receptor incorporation during long-term potentiation and experience-driven synaptic plasticity. *J Neurosci* 2004;24:916-927.
- 33) Elias GM, Funke L, Stein V, Grant SG, Brecht DS, Nicoll RA. Synapse-specific and developmentally regulated targeting of AMPA receptors by a family of MAGUK scaffolding proteins. *Neuron* 2006;52: 307-320.
- 34) Chen L, Chetkovich DM, Petralia RS, Sweeney NT, Kawasaki Y, Wenthold RJ, et al. Stargazin regulates synaptic targeting of AMPA receptors by two distinct mechanisms. *Nature* 2000;408:936-943.
- 35) Schwenk J, Harmel N, Zolles G, Bildl W, Kulik A, Heimrich B, et al. Functional proteomics identify cornichon proteins as auxiliary subunits of AMPA receptors. *Science* 2009;323:1313-1319.
- 36) von Engelhardt J, Mack V, Sprengel R, Kavenstock N, Li KW, Sternbach Y, et al. CKAMP44: a brain-specific protein attenuating short-term synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Science* 2010;327:1518-1522.
- 37) Kalashnikova E, Lorca RA, Kaur I, Barisone GA, Li B, Ishimaru T, et al. SynDIG1: an activity-regulated, AMPA- receptor-interacting transmembrane protein that regulates excitatory synapse development. *Neuron* 2010;65:80-93.
- 38) Rouach N, Byrd K, Petralia RS, Elias GM, Adesnik H, Tomita S, et al. TARP gamma-8 controls hippocampal AMPA receptor number, distribution and synaptic plasticity. *Nat Neurosci* 2005;8:1525-1533.
- 39) Silverman JB, Restituito S, Lu W, Lee-Edwards L, Khatri L, Ziff EB. Synaptic anchorage of AMPA receptors by cadherins through neuronal plakophilin-related arm protein AMPA receptor-binding protein complexes. *J Neurosci* 2007;27:8505-8516.
- 40) Tai CY, Kim SA, Schuman EM. Cadherins and synaptic plasticity. *Curr Opin Cell Biol* 2008;20:567-575.
- 41) Heine M, Thoumine O, Mondin M, Tessier B, Giannone G, Choquet D. Activity-independent and subunit-specific recruitment of functional AMPA receptors at neuroligin/neuroligin contacts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:20947-20952.
- 42) Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:545-584.
- 43) Hsieh H, Boehm J, Sato C, Iwatsubo T, Tomita T, Sisodia S, et al. APPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron* 2006;52:831-843.
- 44) Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008;14:837-842.
- 45) Gu Z, Liu W, Yan Z. {beta}-Amyloid impairs AMPA receptor trafficking and function by reducing Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II synaptic distribution. *J Biol Chem* 2009;284:10639-10649.
- 46) Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci* 2005;8:1051-1058.
- 47) Yuen EY, Wei J, Liu W, Zhong P, Li X, Yan Z. Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex. *Neuron* 2012;73:962-977.
- 48) Hammond JC, McCullumsmith RE, Funk AJ, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Evidence for abnormal forward trafficking of AMPA receptors in frontal cortex of elderly patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2110-2119.
- 49) Beneyto M, Meador-Woodruff JH. Lamina-specific abnormalities of AMPA receptor trafficking and signaling molecule transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Synapse* 2006;60:585-598.
- 50) Jin R, Clark S, Weeks AM, Dudman JT, Gouaux E, Partin KM. Mechanism of positive allosteric modulators acting on AMPA receptors. *J Neurosci* 2005;25:9027-9036.
- 51) Ingvar M, Ambros-Ingerson J, Davis M, Granger R, Kessler M, Rogers GA, et al. Enhancement by an amphetamine of memory encoding in humans. *Exp Neurol* 1997;146:553-559.
- 52) O'Neill MJ, Bleakman D, Zimmerman DM, Nisenbaum ES. AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004;3:181-194.