

PAPEL DE LOS RECEPTORES DE GLUTAMATO DURANTE LA DIFERENCIACIÓN NEURONAL

Gabriel Moreno-González*, Angel Zarain-Herzberg*

SUMMARY

L-glutamate (Glu) is the main excitatory neurotransmitter in the Central Nervous System (CNS). The glutamate receptors (GluRs) are distributed in all CNS regions and they have been classified in two big families. The first big family is formed by the ionotropic glutamate receptors (iGluRs) or ligand-gated ion channels, which allow selective crossing of ions through selective ion channels permeable to Ca^{2+} , Na^{+} and K^{+} . Depending of the electrophysiological and pharmacological properties of these receptors, they are classified in three families: the α -amino-3-hydroxi-5-methyl-4-isoxazol-propionic acid (AMPA) receptors, the kainate receptors (KA) and the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors.

The general structure of iGluRs, consists of an extracellular amino terminal domain (NTD), two ligand-binding domains (S1 and S2), three trans-membrane segments (TM1, TM2 and TM3), a re-entrant pore loop and an intracellular carboxyl terminal domain (CTD). They are generally assembled into a tetrameric structure, formed by hetero-oligomeric integral protein subunits, which are encoded by different genes. The AMPA receptors family includes GluR-1, GluR-2, GluR-3 and GluR-4; the kainate receptors family comprises GluR-5, GluR-6, GluR-7, K1 and K2; and the NMDA receptors family is conformed by NR1, NR2 (NR2A-D) and NR3 (NR3A and 3B). In addition, alternative splicing of the primary transcripts increases the diversity of ionotropic receptor variants.

The second great family is composed by the metabotropic glutamate receptors (mGluRs), which are associated to G-proteins that work through intracellular signaling generated by second messengers (inositol 3-phosphate, diacylglycerol and cAMP). As a general characteristic of their structure, the mGluRs have a large extracellular NTD, seven transmembrane passages connected by intracellular and extracellular loops, and an intracellular CTD.

The mGluRs are divided in three groups: class I receptors include mGluR1 and mGluR5; class II receptors include mGluR2 and mGluR3; and class III receptors include mGluR4, mGluR6, mGluR7 and mGluR8. Generally, class I receptors are coupled to a Gq associated to phosphoinositides hydrolysis and function as postsynaptic receptors with an increased neuronal excitability. Class II and III receptors are coupled to Gi/Go, and are associated with adenylyl cyclase inhibition and function as pre-synaptic receptors diminishing neurotransmitter release. As in the case of iGluRs, there are many isoforms for mGluRs generated by alternative splicing of the pre-mRNA.

The physiological relevance for studying GluRs is due to the key role they play in various neurodegenerative diseases, such as Huntington's disease, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, stroke, epilepsy, HIV dementia, Creutzfeldt-Jacob's disease and hypoglycemia. They are also involved in psychiatric disorders like schizophrenia, depression, anxiety disorder and post-traumatic stress disease. Moreover, the GluRs are involved in all the related steps of CNS development and neuronal differentiation.

The great variability of responses to Glu is due in part to extracellular Glu concentration, as well as to the diversity of GluRs. It has been observed that differential expression of GluRs subunits is related to the stage of development and to the region of CNS. Thus, the pattern of differential expression of GluRs in a temporal and spatial manner is fundamental to understand the role of Glu in the CNS development.

During neurogenesis, the early developing brain contains high levels of extracellular Glu. The activation of different GluRs, activates in turn intracellular second messenger signaling pathways, modifying the intracellular calcium concentration $[\text{Ca}^{2+}]_i$, which triggers transcriptional activation of cell cycle regulatory genes that promote cellular growth, regeneration, differentiation and neuronal survival.

Furthermore, GluRs can stimulate growth of the pre-synaptic dendritic tree and harboring of post-synaptic dendrites, as well as to promote synaptic consolidation and maintenance. Other important mechanisms to generate mature neural networks are synaptic elimination, which diminishes the established neuronal contacts during synaptic refinement, and silencing of GluRs activity, which favors synaptic elimination during neuronal network formation. In addition, GluRs play an important role in the formation of inhibitory synapses during CNS development.

GluR activation promotes dendritic growth through the generation of intracellular second messengers. However, biphasic changes of $[\text{Ca}^{2+}]_i$, in response to GluR activation, are related to the inhibitory and stimulatory dendritic growth phases. Therefore, a transitory increase of $[\text{Ca}^{2+}]_i$ is related to a calmodulin-dependent dendritic growth, while a sustain rise of intracellular calcium is related to a calpain-dependent dendritic retraction resulting in dendritic microtubule polymer reduction. Another mechanism for dendritic growth is mediated through extracellular calcium influx, which triggers a cascade of intracellular signaling pathways, such as phosphorylation of Tiam1, Ras/Rac activation and

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Gabriel Moreno-González. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, UNAM. Apartado Postal 70-159, 04510 México, DF. Tel. (5255) 5623-2258, FAX. (5255) 5616-2419, E-mail: zarain@servidor.unam.mx

Recibido primera versión: 24 de enero de 2006. Recibido segunda versión: 6 de junio de 2006. Aceptado: 23 junio de 2006.

recruiting protein kinases, phosphoinositide-dependent kinase and Akt, which are involved in the protein synthesis necessary for dendritic development and neuronal plasticity.

It has been shown that excessive GluR activation can alter neuronal migration. Superficial cortical neurons release Glu producing a concentration gradient, which in turn promotes neuronal migration to the cortical plate, changing the cytoskeleton dynamics. The neuronal migration rate depends on increased intracellular calcium through GluRs. The GluRs can inhibit migration due to cytoskeleton depolymerization, or due to mechanisms influencing the direction of the migration of filopodia.

Although the NMDA receptors are the most studied in the development of CNS and during neuronal differentiation, in this review we also analyze the importance of the great variety of iGluRs and mGluRs during the development of the brain. We review the establishment and maintenance of synapses, cellular growth and differentiation through symmetric and asymmetric division, as well as neuronal survival, dendritic growth, synapse elimination, receptor activity silencing and neuronal migration. All of the above processes play key steps in the establishment and development of mature neuronal networks, which are fundamental to consolidate the formation of all regions of the CNS from embryogenesis to adult life.

Key words: Glutamate, receptors, Central Nervous System, differentiation, neuron.

RESUMEN

El L-glutamato (Glu) es el principal neurotransmisor excitador del Sistema Nervioso Central (SNC) y ejerce su función por medio de receptores (GluRs) que se clasifican en dos grandes superfamilias. La primera la forman canales iónicos activados por ligando o receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs) permeables a Ca^{2+} , Na^+ y K^+ . Estos se han clasificado en tres familias con base en datos farmacológicos y electrofisiológicos: los receptores para el α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA); los receptores para kainato (KA); y los receptores para N-metil-D-aspartato (NMDA). A la segunda superfamilia pertenecen los GluRs acoplados a segundos mensajeros (inositol 3-fosfato, diacilglicerol y AMP cíclico), también llamados receptores metabotrópicos (mGluRs).

La importancia del estudio de los GluRs en el SNC se centra en el papel que estos cumplen en diversas enfermedades neurodegenerativas, como la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, los accidentes vasculares cerebrales, la epilepsia, la demencia por VIH, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y la hipoglicemia, así como en enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, la depresión, los trastornos de ansiedad y la enfermedad por estrés postraumático. Además, el Glu, al actuar mediante diversos receptores, desempeña un papel fundamental en los procesos que involucran la diferenciación neuronal y el desarrollo del SNC. Se sabe que existe una expresión diferencial de la gran variedad de subunidades de iGluRs y mGluRs durante la diferenciación y el desarrollo del SNC, la cual depende tanto de su localización en el SNC como de la etapa del desarrollo neuronal.

Durante la neurogénesis, se encuentran niveles altos de Glu en las áreas de desarrollo del SNC que, por activación de diferentes receptores, dan lugar a una señalización por segundos mensajeros, una variación en las concentraciones de calcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$

y la expresión de genes importantes en la regulación del ciclo celular; lo anterior promueve el crecimiento y la diferenciación celular, así como la sobrevivencia neuronal. Además, el Glu favorece el crecimiento del árbol presináptico y la ramificación dendrítica postsináptica, lo que a su vez promueve el establecimiento y el mantenimiento sinápticos. Esto, junto con la eliminación sináptica y el silenciamiento de receptores, es un mecanismo fundamental para establecer redes neuronales maduras. El Glu también es importante para la formación de sinapsis inhibitorias durante el desarrollo.

La activación de GluRs promueve el crecimiento de las dendritas de las neuronas motoras. Se ha observado que los cambios bifásicos en la $[Ca^{2+}]_i$, en respuesta a Glu, se correlacionan con las fases facilitadoras e inhibitorias del crecimiento dendrítico. La evidencia acumulada indica que, dependiendo de su concentración extracelular y del tipo de receptor estimulado, el Glu puede favorecer o detener la migración neuronal, que es fundamental para el desarrollo del SNC.

Aunque hasta el momento los receptores de tipo NMDA son los más estudiados en el desarrollo del SNC, en esta revisión se muestra la importancia de la gran variedad de GluRs, tanto ionotrópicos como metabotrópicos, en los procesos mencionados anteriormente y que, según su patrón de expresión diferencial durante el desarrollo, cumplen un papel importante en el proceso de formación de las diferentes regiones del SNC desde la embriogénesis hasta la vida adulta.

Palabras clave: Glutamato, receptores, Sistema Nervioso Central, diferenciación, neurona.

INTRODUCCIÓN

El L-glutamato (Glu) es el principal neurotransmisor excitador en el Sistema Nervioso Central (SNC) y ejerce esta función por medio de receptores específicos. Los receptores de glutamato (GluRs) se encuentran distribuidos en todo el SNC y se clasifican en dos grandes superfamilias. La primera la forman canales iónicos activados por ligando o GluRs ionotrópicos (iGluRs), que son permeables a Ca^{2+} , Na^+ y K^+ . Los iGluRs se han clasificado en tres familias con base en datos farmacológicos y electrofisiológicos: los receptores para α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA), los receptores para kainato (KA) y los receptores para N-metil-D-aspartato (NMDA) (23) (figura 1). A la segunda superfamilia pertenecen los GluRs acoplados a los segundos mensajeros inositol 3-fosfato, diacilglicerol y AMP cíclico; éstos reciben también el nombre de receptores metabotrópicos (mGluRs) (9).

La importancia del estudio de los GluRs se centra en el papel que desempeñan en diversas enfermedades neurodegenerativas como la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, los accidentes vasculares cerebrales, la epilepsia, la demencia por VIH, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y la hipoglicemia, así como en enfermedades psiquiátricas como la es-

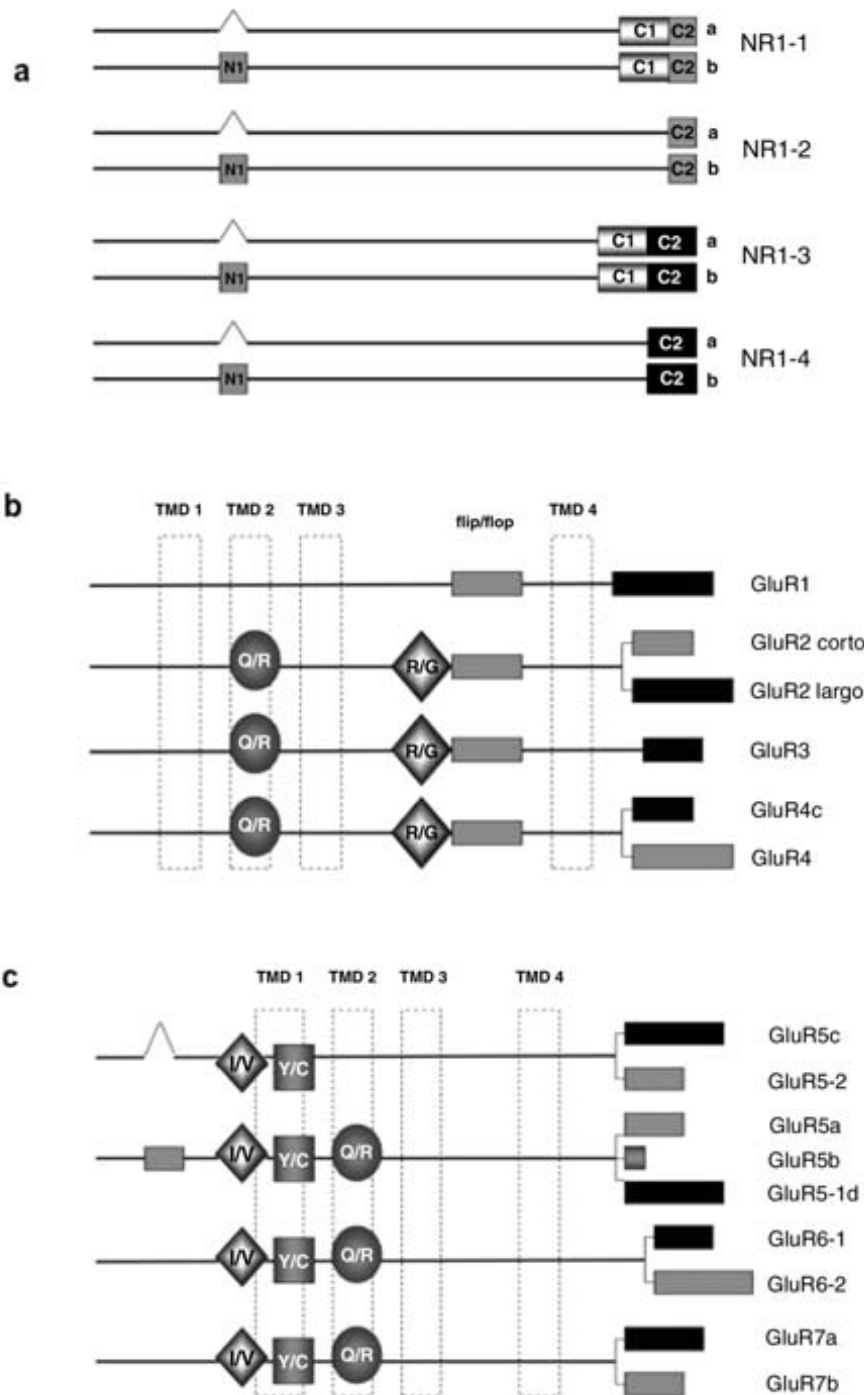


Fig. 1. Variantes de edición y empalme alternativo de los receptores ionotrópicos de glutamato. a. Subunidad NR1 de los iGluRs tipo NMDA. b. iGluRs tipo AMPA. c. iGluRs tipo Kainato. Figura modificada de Dingledine y cols. (15).

quizofrenia, la depresión, los trastornos de ansiedad y la enfermedad por estrés postraumático (27, 67).

Los iGluRs se forman por ensamblajes hetero-oligoméricos de subunidades proteicas integrales de membrana (46). Una subunidad típica de los iGluRs consiste en un dominio amino terminal (NTD), un dominio de unión al ligando (S1, S2), tres dominios transmem-

branales (TMD), un asa reentrante de poro y un dominio carboxilo terminal (CTD) (50).

La familia de receptores de tipo AMPA incluye a las subunidades GluR1, GluR2, GluR3 y GluR4, las cuales forman el receptor por ensamble hetero-oligomérico (28) (figura 1b). En cada subunidad existen dos versiones de un segmento de ADN de 115 pares de

bases llamadas *flip* y *flop*, que codifican para 38 aminoácidos, resultan de un empalme alternativo del pre-ARNm y difieren en su respuesta a los agonistas (61). En los transcritos primarios de GluR2, el codón CAG, que codifica para una glutamina (Q) en el segundo paso transmembranal (TMD2), puede ser modificado a CIG para codificar una arginina (R) en el sitio llamado Q/R, lo que disminuye la permeabilidad del receptor al calcio. Las subunidades GluR2, GluR3 y GluR4 pueden editarse en un codón de arginina (AGA), reemplazándolo por un codón de glicina (IGA), lo que disminuye la velocidad de recuperación de la desensibilización del receptor (15).

Hasta la fecha, se han clonado cinco subunidades de receptores para kainato. Las subunidades GluR5, GluR6 y GluR7 pueden ensamblarse entre sí para producir canales funcionales o co-expresarse con las subunidades K1 o K2 (37). Como se observa en la figura 1c, el pre-ARNm de los receptores de kainato se procesa por empalme alternativo, lo que genera las isoformas GluR5a-d, GluR6 y GluR6-2, y GluR7a y 7b, de las cuales se desconoce su función precisa. El ARNm de las subunidades GluR5 y 6 se modifica también en el sitio llamado Q/R presente en el TMD2. La subunidad GluR6 sufre además otras dos modificaciones en el TMD1 en los sitios conocidos como I/V (isoleucina/valina) e Y/C (tirosina/cisteína) (37).

Los receptores de Glu tipo NMDA (NMDAR) poseen alta permeabilidad para Ca^{2+} y sensibilidad voltaje dependiente al Mg^{2+} . Se han identificado tres subtipos de subunidades presentes en los NMDARs funcionales: la NR1, la NR2 (NR2A-D) y la NR3 (NR3A y 3B)(26). En el ratón se han identificado ocho isoformas funcionales de la subunidad NR1 que se originan por empalme alternativo del pre-ARNm. En la figura 1a se esquematiza el modo en que estas isoformas se generan por la inserción o eliminación de la secuencia del exón que codifica para el "casete N" en la región amino terminal (NTR), la inclusión o delección de la secuencia codificada por el penúltimo exón (casete C1) de la región carboxilo terminal (CTR) y el uso de un sitio aceptor alternativo de empalme en la CTR del último exón que da origen a las variantes C2 y C2' (13). Recientemente, se clonó el gen de la subunidad NR1 de pollo que codifica para las mismas isoformas de la NTR, pero también para una isoforma que incluye la secuencia de un exón de la CTR que no tiene homología con los genes de mamíferos, denominado "casete C3"; en total, se codifican al menos seis isoformas por empalme alternativo de pre-ARNm (36, 70).

Las subunidades NR2 y NR3 tienen diversas variantes producidas por empalme alternativo, aunque su relevancia es aún poco conocida. La subunidad NR2D puede ser modificada por empalme alternativo de la

región 3' del pre-ARNm, para producir una isoforma con un inserto de 33 aminoácidos adicionales en la CTR de la proteína. A su vez, la subunidad NR3A puede tener un inserto de 20 aminoácidos extra en la CTR. Las subunidades NR2B, NR2C y NR2D también tienen sitios de empalme alternativo en sus regiones 5'-no traducida del pre-ARNm (12).

Los mGluRs tienen como estructura general un gran dominio amino terminal extracelular (NTD), siete segmentos transmembranales (TMD) separados por pequeñas asas intracelulares y extracelulares, y una región carboxilo terminal (CTD) de longitud variable (10). Los ocho subtipos de mGluR se clasifican en tres grupos funcionales principales con base en sus secuencias homólogas, acoplamiento a segundos mensajeros y selectividad a varios agonistas. El grupo I, que incluye mGlu1 y mGlu5, se acopla principalmente a una proteína Gq que aumenta la hidrólisis de fosfoinosítidos y funciona principalmente como receptor postsináptico involucrado en un aumento de la excitabilidad neuronal. El grupo II, que incluye mGlu2 y mGlu3 y el grupo III, el mGlu-4, -6, -7 y -8, se acoplan a Gi/Go y se asocian a vías eectoras, como es la inhibición de la adenilato ciclasa y generalmente funcionan como receptores presinápticos con lo que disminuyen la liberación del neurotransmisor (9).

Las variantes de empalme alternativo se encuentran en tres de los mGluRs: mGluR1a-d, mGluR4a y b, y mGluR5a y b, que resultan de la utilización de sitios aceptores de intrón para empalme alternativo cuya posición se conserva en los tres genes (10).

Los receptores de glutamato durante la diferenciación neuronal

Expresión de los receptores tipo NMDA. Existen varios reportes recientes que sugieren que cada etapa del desarrollo del SNC involucra la expresión y la función temporal y espacial adecuada de los neurotransmisores y de sus receptores (43). En el cuadro 1 se resume el patrón de expresión de las subunidades de los GluRs, tanto ionotrópicos como metabotrópicos, que se describe con detalle en los párrafos siguientes. La expresión del NMDAR1 (NR1) es fundamentalmente constante durante todo el desarrollo posnatal del SNC. Los cambios más notables son niveles relativamente mayores de las formas NMDAR1-1 y NMDAR1-4 en el prosencéfalo maduro de la rata comparado con el perinatal (33). Las variantes NR1-1a se expresan con un patrón difuso en la materia gris de la médula espinal, mientras que la NR1-1b se encuentra en agregados celulares específicos. Las variantes con o sin los casetes C2 y C2', así como sin el casete C1, se expresan en niveles altos de neuronas motoras neonatales (4, 62).

CUADRO 1. Expresión de las subunidades de los receptores de glutamato durante el desarrollo del sistema nervioso central

Estadio del desarrollo		E12	E15	P0	P7	P21	A
Receptores ionotrópicos							
Receptores AMPA	Referencias						
GluR1	(43,60)	*	*	**	***	***	****
GluR2	(43,60)	*	*	*	**	**	***
GluR3	(43,60)	*	*	*	**	**	***
GluR4	(43,60)	*	*	*	**	**	**
Receptores KA							
GluR5	(43,60,62)	*	**	***	****	****	**
GluR6	(43,60,62)	*	**	***	****	***	**
GluR7	(43,60,62)	*	**	***	****	***	**
K1	(43,60,62)	*	**	***	**	**	*
K2	(43,60,62)	****	****	****	****	****	****
Receptores NMDA							
NR1	(33)	*	**	**	**	**	**
NR2A	(12,62,65)		*	**	***	***	****
NR2B	(12,62,65)	****	****	***	**	**	*
NR2C	(12,62,65)		*	***	**	**	**
NR2D	(12,62,65)		*	**	***	***	****
NR3A	(64)		**	**	**	**	*
NR3B	(64)		*	*	*	*	*
Receptores metabotrópicos							
Grupo I							
mGluR1	(7,41)	*	*	**	***	***	***
mGluR5	(7,41)		*	**	***	**	**
Grupo II							
mGluR2	(7)			*	*	*	*
mGluR3	(7)	***	**	**	*	*	*
Grupo III							
mGluR4	(2)			*	*	*	*
mGluR7	(2)	*	**	**	***	**	*

*muy baja expresión, **baja expresión, ***expresión moderada, ****alta expresión. E12, Día embrionario 12; E15, Día embrionario 15; P0, Nacimiento; P7, Día posnatal 7; P21, Día posnatal 21; A, Adulto.

Las subunidades NR2A y NR2C se observan en el cerebro en la región temporal desde el día de desarrollo embrionario 18 (E18) en E20 en el hipocampo. En el neonato se expresan en la corteza cerebral, el hipocampo, las células de Purkinje, el mesencéfalo y el diencefalo. En el hipocampo, aumentan las subunidades NR2A y NR2D, mientras que disminuyen las NR2B y NR2C (59, 65). En la médula espinal, la cantidad de subunidades NR2A y NR2B es alta durante las dos semanas posteriores al nacimiento y después disminuyen hasta alcanzar la vida adulta (62).

La expresión de las subunidades NR3A y NR3B se detecta desde el E15, predominando la NR3A hasta la etapa adulta (64). Hay un cambio posnatal en la expresión de la subunidad NR2A por la NR3B en la médula espinal que puede dar lugar a un receptor glutamatergico excitatorio en motoneuronas en desarrollo y a un receptor glicinérgico excitatorio en neuronas maduras (17).

Expresión de los receptores de AMPA/kainato. La expresión de la subunidad GluR1 es menor en ratas recién nacidas en comparación con adultas; en el cuerpo estriado, dicho patrón se encuentra invertido (49). La expresión de GluR1 es temporal en células de Purkinje y en las granulares cerebelares durante el desarrollo y se localizan en la región presináptica y extrasináptica en etapas tempranas del desarrollo, aunque no ocurre

lo mismo en el tejido adulto (49). En el hipocampo, GluR1 aumenta desde el nacimiento, mientras que las otras subunidades permanecen igual o disminuyen durante el desarrollo (59). La expresión de las subunidades GluR1, GluR2 y GluR4 en la médula espinal es alta durante las dos semanas posteriores al nacimiento y después disminuye hasta la etapa adulta (4).

Las subunidades GluR3 y GluR4, GluR6, GluR7, KA1 y KA2 se detectan a partir del día E10. La expresión de las subunidades GluR6 y KA2 aumenta durante la diferenciación neuronal, al igual que el porcentaje de edición del sitio Q/R de las subunidades GluR5 y GluR6 (32, 60). En el hipocampo, todas las subunidades de los receptores de KA disminuyen a partir del nacimiento (59). Las subunidades GluR5, GluR6 y KA2 se expresan en neuronas motoras neonatales en la médula espinal (62).

Expresión de los receptores metabotrópicos. El receptor mGluR1a aumenta su expresión en la neocorteza y en el hipocampo durante el desarrollo (41) y se expresa abundantemente en las células de Purkinje a partir del día E18. El receptor mGluR1a se localiza de forma perisináptica, en el cuerpo neuronal y la región troncal dendrítica, y hasta la tercera semana se localiza exclusivamente en las dendritas (42). La expresión cortical de mGluR5 aumenta en el periodo perinatal (41), predominando en el bulbo olfatorio (52), mientras que en la corteza somatosensorial se incrementa en el periodo

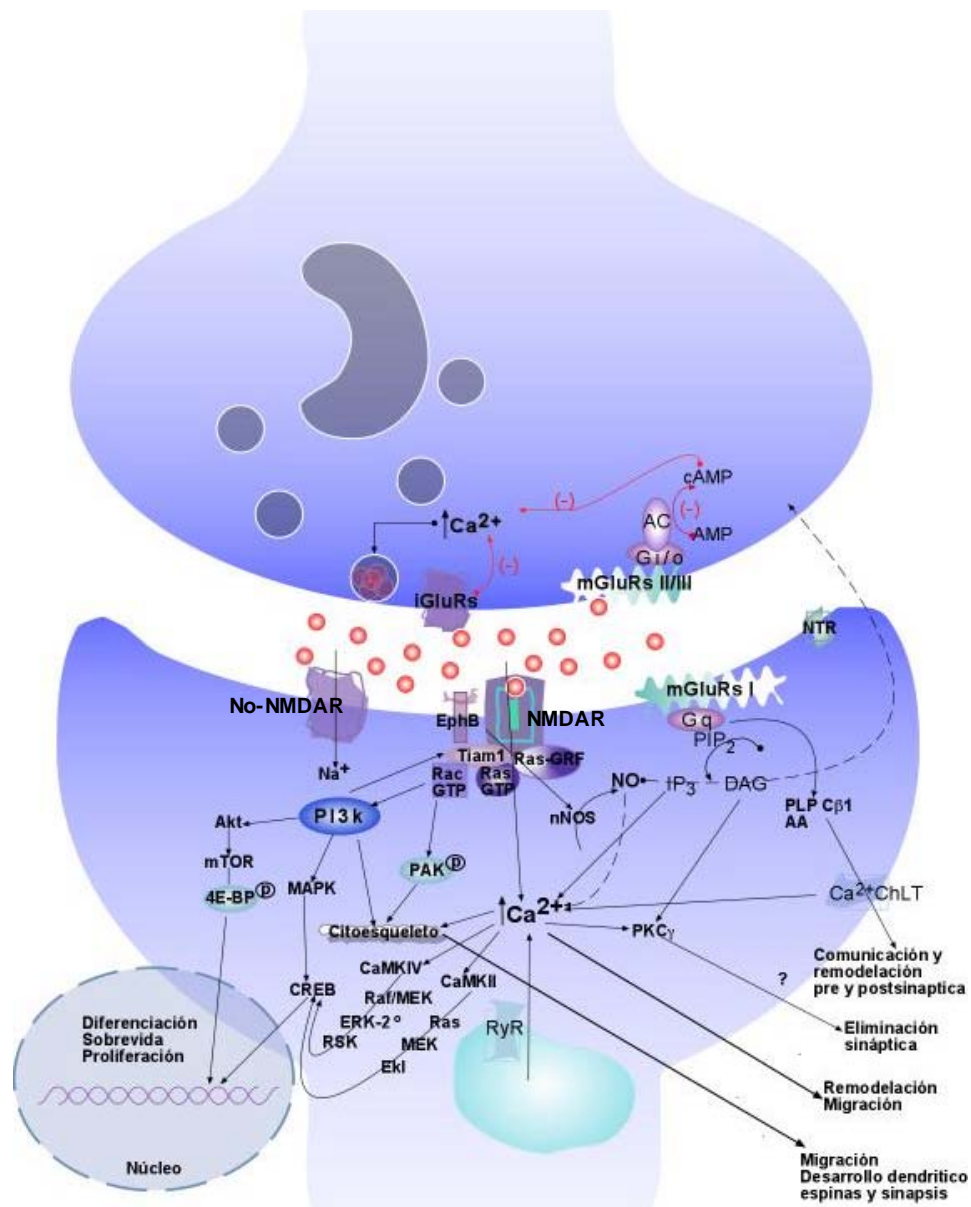


Fig. 2. Papel de los receptores de glutamato en los diferentes procesos del desarrollo neuronal. La despolarización inducida por medio de receptores no NMDA libera el bloqueo de Mg^{2+} dependiente de voltaje de los NMDARs. La activación de los NMDARs promueve la entrada de calcio extracelular, así como la señalización por proteínas que forman parte del complejo de ensamble del receptor en la membrana sináptica, con lo que se activan las vías de señalización PI3k/Akt, MAP cinasas, Rac-Ras, la vía de la calmodulina cinasa (CaMK) II y IV, proteínas cinasas, Tiam1 y la producción de NO. Por otra parte, los receptores metabotrópicos postsinápticos promueven la degradación de fosfoinosítidos, lo cual aumenta la concentración de calcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$). En este punto convergen las vías de señalización mencionadas previamente, que son importantes en los procesos de sobrevivencia, diferenciación, establecimiento sináptico, crecimiento dendrítico, migración, proliferación, comunicación sináptica y eliminación sináptica. Además, la regulación de los GluRs en dichos procesos también está presente en la membrana presináptica para modular la liberación de Glu.

fetal, cuando alcanza su pico máximo en el día del nacimiento (P0) y después disminuye en la vida adulta (18, 52). La expresión de mGluR1, mGluR2 y mGluR4 es baja durante el nacimiento y aumenta durante el desarrollo posnatal. En contraste, mGluR3 y mGluR5 se expresan en P0 y disminuyen durante la maduración neuronal (7). La abundancia del mGluR7a disminuye con el desarrollo, a excepción del bulbo olfatorio donde se ha visto que aumenta (2).

Diferenciación y sobrevida neuronal. En la figura 2 se integra el conocimiento actual de las vías de señalización intracelular de los GluRs, que tienen como resultado la regulación de la diferenciación y sobrevida neuronal, el establecimiento y mantenimiento sináptico y el crecimiento y el desarrollo dendríticos, así como la migración neuronal, procesos fundamentales en el desarrollo del SNC, que se revisan en las siguientes secciones. Durante la neurogénesis, se encuentran niveles altos

de Glu en las áreas de desarrollo del SNC. Además, el Glu promueve el crecimiento y la diferenciación neuronal (54) y favorece la expresión de genes importantes en la regulación del ciclo celular (mNAT1) con la entrada a la fase G0 por medio de la señalización por Ca^{2+} mediada por los NMDARs (63). En el cerebelo, la actividad de los NMDARs presentes en las células granulares aumenta su sobrevivencia, lo cual genera un efecto trófico en las células de Purkinje adyacentes (22).

El Glu influye en la proliferación de neuroblastos corticales mediante receptores AMPA-kainato, pero no de NMDA, en tanto que, en los progenitores estriatales, las funciones se encuentran invertidas (44, 45). No obstante, la exposición sostenida a NMDA de células progenitoras neuronales inhibe la formación de neuroesferas y facilita su diferenciación. También se ha observado la expresión de NR1, NR2A, NR2B y NR2D en células progenitoras del hipocampo adulto (30) y una elevada expresión de mGluR5 en zonas de neurogénesis activa, tanto en cerebro prenatal como posnatal, lo que sugiere que pueden regular cambios del desarrollo cerebral, tanto en la vida embrionaria como posnatal. Además, la presencia de mGluR5 podría generar importantes oscilaciones de calcio en dichos procesos (14).

Los NMDARs se expresan en neuronas posmitóticas y los receptores de AMPA lo hacen en el estadio de progenitor neuronal durante la división neuronal terminal (47). Hay estudios que argumentan que la función del NMDAR no es esencial para la diferenciación neuronal, pero demuestran que sí influye en la sobrevivencia neuronal y que esta función depende de la subunidad NR1 (55).

Se ha observado que, por medio de la estimulación de los receptores de NMDA, KA y mGluR del grupo II, el Glu puede actuar como un estímulo regenerativo de células progenitoras no comprometidas en la zona subventricular y que además induce a las células troncales neuronales a dividirse tanto simétrica como asimétricamente (3).

La activación endógena de los receptores mGluR 1 y mGluR5 contribuye al desarrollo del cerebelo, particularmente mGluR1 en células de Purkinje y mGluR5 en células granulares (6). Una actividad mayor por medio de mGluR4 lleva a las células neuroprecursoras granulares cerebelares a salir del ciclo celular y a diferenciarse a células granulares maduras (5), mientras que éstas aumentan la sobrevivencia de las células de Purkinje (53).

Establecimiento y mantenimiento sináptico La mayoría de las sinapsis glutamatérgicas contienen agrupamientos de receptores funcionales tanto de AMPA como de NMDA. Dichos agrupamientos de receptores apare-

cen en un tiempo similar en las sinapsis glutamatérgicas en desarrollo, lo que favorece su consolidación (11). La transmisión sináptica excitadora se encuentra mediada casi exclusivamente por los receptores de AMPA en neuronas embrionarias y por los receptores AMPA y NMDA en neuronas más desarrolladas, lo que indica su importancia en el establecimiento sináptico (39).

Los agrupamientos de receptores NR1/NR2B aparecen antes de recibir sus terminales presinápticas, lo cual revela que están regulados por mecanismos intrínsecos, independientemente de la presencia de axones en crecimiento, con lo que cumplen un papel importante durante la consolidación sináptica (38). Esto último se ha observado en la neocorteza en desarrollo para completar el patrón talamocortical y la formación de barriles en la parcelación del mapa del cuerpo somatosensorial y en el ajuste final de las áreas de representación de esta región (25, 26, 35). Los NMDARs regulan el crecimiento del árbol presináptico terminal y la ramificación dendrítica postsináptica, con lo que consolidan las sinapsis y el patrón de los elementos pre y postsinápticos (35).

La eliminación sináptica es uno de los mecanismos importantes para el establecimiento de redes neuronales maduras. La función de los NMDARs en el desarrollo temprano puede bloquear la formación sináptica, o bien minimizar la vida de los contactos establecidos mediante la eliminación sináptica durante el refinamiento de la sinapsis (8). Las células de Purkinje en desarrollo difieren en su susceptibilidad a moléculas, como el óxido nítrico (NO) y el Glu, debido a una disminución de la cantidad de NMDARs, lo cual sugiere que es un paso crítico de regresión de los procesos perisomáticos, así como la subsiguiente eliminación sináptica importante en el establecimiento de las redes neuronales cerebelares (56). En el hipocampo neonatal, las sinapsis glutamatérgicas pueden perder su señalización por activación presináptica de receptores. Así, las sinapsis glutamatérgicas presentan receptores activos de AMPA cuando se forman y pueden silenciarse por la actividad de los mismos receptores, lo que tiene implicaciones para la eliminación y la sobrevivencia dependiente de actividad de las sinapsis cuando se forma una red neuronal (69).

En el núcleo subtalámico, las subunidades GluR5/6/7 que se expresan más tempranamente sugieren que los receptores de KA son funcionales antes que los receptores de NMDA y de AMPA. Como los receptores de KA y de NMDA maduran antes, su influencia en la organización sináptica y la plasticidad termina tempranamente durante el desarrollo, mientras que la de los receptores de AMPA permanecerá durante todo el desarrollo neuronal (40). Las propiedades dinámicas y la pérdida de los receptores de KA presinápticos

durante el desarrollo puede ser un paso significativo en la maduración de la red de procesamiento sensorial de las sinapsis talamocorticales importantes para la señalización efectiva de información sensorial para la corteza (29).

Los mGluR3 y mGluR5 desempeñan un papel funcional durante la sinaptogénesis y el mantenimiento de las sinapsis adultas y los mGluR1, mGluR2 y mGluR4 en la transmisión sináptica madura (7, 14, 16). Se ha demostrado, además, la liberación de Glu en sinapsis inhibitorias GABAérgicas/glicinérgicas en desarrollo, sobre todo durante la primera semana postnatal, probablemente para mediar el refinamiento sináptico específico y tonotópico del mapa glicinérgico cerebral (19).

Crecimiento y desarrollo dendrítico. La señalización mediante el NMDAR puede servir como un regulador del crecimiento axonal por medio de mecanismos de señalización retrógrada, con lo que se regulan el crecimiento y la focalización de las ramas neuronales terminales (35). La subunidad NR2B es la principal subunidad presente en el NMDAR del cerebro perinatal en la rata. Los NMDARs se acumulan en los conos de crecimiento axonal en estadios tempranos del desarrollo para regular el crecimiento de las neuritas (21). Además, la liberación de Glu de las terminales presinápticas activa la PLC- β 1 vía mGluR5, y así favorece la formación y el desarrollo dendríticos en la corteza somatosensorial (20).

La actividad neuronal mediada por los NMDARs cumple un papel significativo en la formación de las terminales dendríticas presinápticas y postsinápticas en el primer relevo del núcleo de la vía trigeminal somatosensorial del ratón (34). Además, para el desarrollo morfológico normal se requieren neuronas jóvenes en células retinotectales. Los receptores de AMPA y NMDA son importantes también para el mantenimiento de la estructura arborizada en neuronas maduras (58).

Se ha demostrado que la activación de los NMDARs aumenta la producción local de NO, lo que promueve a su vez el crecimiento de las dendritas de neuronas motoras (24). Por otra parte, los cambios bifásicos en las concentraciones de calcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$, en respuesta a Glu, se correlacionan con las fases facilitadoras e inhibitorias del crecimiento dendrítico. Un incremento transitorio de la $[Ca^{2+}]_i$ se relaciona con aumentos en el crecimiento dendrítico asociado a calmodulina, mientras que el incremento sostenido de $[Ca^{2+}]_i$ se relaciona con la retracción dendrítica asociada a calpaína, lo que resulta en una reducción del nivel de polímeros de microtúbulos en las dendritas (68).

Se sabe que la GTPasa Rac1-GEF Tiam1 es un mediador crucial para el desarrollo dendrítico depen-

diente de NMDAR (66). El influjo de calcio por medio del NMDAR induce la fosforilación de Tiam1 y la activación de Rac1 por medio de la calmodulina cinasa II (CaMKII). Además, la estimulación del NMDAR activa a Ras (proteína de unión al nucleótido guanina asociada a la membrana) por medio de Ras-GRF, la cual se regula por calcio. La actividad de Tiam1 puede modularse por receptores de efrinas (EphB), que al interactuar con el NMDAR potencian el influjo de calcio. La estimulación del NMDAR activa la proteína G pequeña (Rac1) y la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), con lo que producen segundos mensajeros que reclutan y activan proteínas cinasas, la cinasa dependiente de inositol-1 (PDK1) y la cinasa de tirosina (Akt). Además, Tiam1 participa en la estimulación de esta vía para inducir la síntesis de proteínas que modulan el desarrollo dendrítico y la plasticidad neuronal (66).

En las células cerebelares, el Glu desempeña una función importante para el desarrollo dendrítico. Las células granulares aumentan la sobrevivencia de células de Purkinje e inducen la formación dendrítica por medio de la combinación de estimulación glutamatérgica, independiente de los NMDARs, y la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) por las células granulares glutamatérgicas (53). El cambio de la subunidad NR2B por NR2C durante el periodo posnatal temprano cumple un papel importante para el desarrollo dendrítico del circuito cerebelar (51). Por su lado, la activación de los receptores mGluR4 promueve cambios tempranos en la neuritogénesis y media procesos importantes para el mantenimiento del fenotipo maduro en células granulares (5).

Migración neuronal. Se ha demostrado que la estimulación excesiva de los NMDARs altera la migración neuronal (48). El Glu liberado por las células superficiales corticales en gradientes difusibles sirve como quimioatractor, lo que estimula la migración de estas neuronas hacia la placa cortical, cuyo efecto alcanza su máximo el día E17 del desarrollo murino por medio de mecanismos dependientes de NMDAR por incremento de $[Ca^{2+}]_i$, lo cual modifica la dinámica del citoesqueleto (1). La tasa de migración de las células granulares depende de la actividad de los NMDARs y ésta depende a su vez de un aumento en la $[Ca^{2+}]_i$ debido a la entrada de Ca^{2+} a través de los NMDARs activados (31).

Se ha propuesto que, por medio de los receptores AMPA, el Glu puede detener la migración de neuronas tangenciales probablemente debido a la depolimerización del citoesqueleto celular, o bien por la existencia de gradientes de Glu que pueden participar en los mecanismos de guía que influyen en la dirección de la extensión de las filopodias (57).

CONCLUSIONES

El Glu ejerce sus acciones mediante una gran variedad de receptores. Los GluRs están formados por subunidades proteicas integrales de membrana codificadas por diferentes genes, que generan gran variedad de isoformas por edición o por empalme alternativo del pre-ARNm. La presencia de una gran variedad de GluRs en el SNC se traduce en respuestas fisiológicas diferentes, que dependen de la composición de subunidades de cada receptor funcional, así como de las condiciones del medio extracelular en que se encuentran. La importancia del estudio de los GluRs radica en que éstos se han relacionado con diferentes enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas, y a que cumplen un papel fundamental durante los procesos de diferenciación neuronal y el desarrollo del SNC. Los GluRs intervienen en la formación sináptica, el establecimiento sináptico, el desarrollo y el crecimiento dendríticos y el crecimiento y el desarrollo neuronales, así como en la diferenciación y la migración neuronales, procesos fundamentales para el desarrollo del SNC. Aunque los receptores tipo NMDA son los más estudiados en este aspecto, en esta revisión se menciona la importancia de la gran variedad de GluRs, tanto ionotrópicos como metabotrópicos, en los procesos mencionados anteriormente. También se señala que, dependiendo de su patrón de expresión diferencial durante el desarrollo, desempeñan un papel importante en el proceso de formación de las diferentes regiones del SNC, desde la embriogénesis hasta la vida adulta.

Agradecimientos

Agradecemos los valiosos comentarios de las doctoras Ana María López-Colomé, Mónica Lamas e Irene Lee durante la preparación de este manuscrito. Este trabajo fue apoyado por los donativos SEP-CONACYT 42801 y PAPIIT-UNAM, IN206706, México.

REFERENCIAS

1. BEHAR TN, SCOTT CA, GREENE CL, WEN X, SMITH SV y cols.: Glutamate acting at NMDA receptors stimulates embryonic cortical neuronal migration. *J Neurosci*, 19(11):4449-4461, 1999.
2. BRADLEY SR, REES HD, YI H, LEVEY AI, CONN PJ: Distribution and developmental regulation of metabotropic glutamate receptor 7a in rat brain. *J Neurochem*, 71(2):636-645, 1998.
3. BRAZEL CY, NUNEZ JL, YANG Z, LEVISON SW: Glutamate enhances survival and proliferation of neural progenitors derived from the subventricular zone. *Neuroscience*, 131(1):55-65, 2005.
4. BROWN KM, WRATHALL JR, YASUDA RP, WOLFE B: Quantitative measurement of glutamate receptor subunit protein expression in the postnatal rat spinal cord. *Brain Res Dev Brain Res*, 137(2):127-133, 2002.
5. CANUDAS AM, DI GIORGI-GEREVINI V, IACOVELLI L, NANO G, D'ONOFRIO M y cols.: PHCCC, a specific enhancer of type 4 metabotropic glutamate receptors, reduces proliferation and promotes differentiation of cerebellar granule cell neuroprecursors. *J Neurosci*, 24(46):10343-10352, 2004.
6. CATANIA MV, BELLOMO M, DI GIORGI-GEREVINI V, SEMINARA G, GIUFFRIDA R y cols.: Endogenous activation of group-I metabotropic glutamate receptors is required for differentiation and survival of cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci*, 21(19):7664-7673, 2001.
7. CATANIA MV, LANDWEHRMEYER GB, TESTA CM, STANDAERT DG y cols.: Metabotropic glutamate receptors are differentially regulated during development. *Neuroscience*, 61(3):481-495, 1994.
8. COLONNESE MT, ZHAO JP, CONSTANTINE-PATON M: NMDA receptor currents suppress synapse formation on sprouting axons in vivo. *J Neurosci*, 25(5):1291-1303, 2005.
9. CONN PJ: Physiological roles and therapeutic potential of metabotropic glutamate receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 1003:12-21, 2003.
10. CONN PJ, PIN JP: Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37:205-237, 1997.
11. COTTRELL JR, DUBE GR, EGLES C, LIU G: Distribution, density, and clustering of functional glutamate receptors before and after synaptogenesis in hippocampal neurons. *J Neurophysiol*, 84(3):1573-1587, 2000.
12. CULL-CANDY S, BRICKLEY S, FARRANT M: NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 11(3):327-335, 2001.
13. CULL-CANDY SG, LESZKIEWICZ DN: Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Sci STKE*, 2004(255):re16, 2004.
14. DI GIORGI GEREVINI VD, CARUSO A, CAPPUCIO I, RICCI VITIANI L, ROMEO S y cols.: The mGlu5 metabotropic glutamate receptor is expressed in zones of active neurogenesis of the embryonic and postnatal brain. *Brain Res Dev Brain Res*, 150(1):17-22, 2004.
15. DINGLEDINE R, BORGES K, BOWIE D, TRAYNELIS SF: The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*, 51(1):7-61, 1999.
16. ELEZGARAI I, BENITEZ R, MATEOS JM, LAZARO E, OSORIO A y cols.: Developmental expression of the group III metabotropic glutamate receptor mGluR4a in the medial nucleus of the trapezoid body of the rat. *J Comp Neurol*, 411(3):431-440, 1999.
17. FUKAYA M, HAYASHI Y, WATANABE M: NR2 to NR3B subunit switchover of NMDA receptors in early postnatal motoneurons. *Eur J Neurosci*, 21(5):1432-1436, 2005.
18. FURUTA A, MARTIN LJ: Laminar segregation of the cortical plate during corticogenesis is accompanied by changes in glutamate receptor expression. *J Neurobiol*, 39(1):67-80, 1999.
19. GILLESPIE DC, KIM G, KANDLER K: Inhibitory synapses in the developing auditory system are glutamatergic. *Nat Neurosci*, 8(3):332-338, 2005.
20. HANNAN AJ, BLAKEMORE C, KATSNELSON A, VITALIS T, HUBER KM y cols.: PLC-beta1, activated via mGluRs, mediates activity-dependent differentiation in cerebral cortex. *Nat Neurosci*, 4(3):282-288, 2001.
21. HERKERT M, ROTTGER S, BECKER CM: The NMDA receptor subunit NR2B of neonatal rat brain: complex formation and enrichment in axonal growth cones. *Eur J Neurosci*, 10(5):1553-1562, 1998.
22. HIRAI H, LAUNEY T: The regulatory connection between the activity of granule cell NMDA receptors and dendritic differentiation of cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci*, 20(14):5217-5224, 2000.

23. HOLLMANN M, HEINEMANN S: Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci*, 17:31-108, 1994.
24. INGLIS FM, FURIA F, ZUCKERMAN KE, STRITTMATTER SM, KALB RG: The role of nitric oxide and NMDA receptors in the development of motor neuron dendrites. *J Neurosci*, 18(24):10493-10501, 1998.
25. IWASATO T, DATWANI A, WOLF AM, NISHIYAMA H, TAGUCHI Y y cols.: Cortex-restricted disruption of NMDAR1 impairs neuronal patterns in the barrel cortex. *Nature*, 406(6797):726-731, 2000.
26. IWAYAMA Y, HASHIMOTO K, NAKAJIMA M, TOYOTA T, YAMADA K y cols.: Analysis of correlation between serum D-serine levels and functional promoter polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B genes. *Neurosci Lett*, 394(2):101-104, 2005.
27. JAVITT DC: Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 9(11):984-997, 2004.
28. KEINANEN K, WIDEN W, SOMMER B, WERNER P, HERB A y cols.: A family of AMPA-selective glutamate receptors. *Science*, 249(4968):556-560, 1990.
29. KIDD FL, COUMIS U, COLLINGRIDGE GL, CRABTREE JW, ISAAC JT: A presynaptic kainate receptor is involved in regulating the dynamic properties of thalamocortical synapses during development. *Neuron*, 34(4):635-646, 2002.
30. KITAYAMA T, YONEYAMA M, TAMAKI K, YONEDA Y: Regulation of neuronal differentiation by N-methyl-D-aspartate receptors expressed in neural progenitor cells isolated from adult mouse hippocampus. *J Neurosci Res*, 76(5):599-612, 2004.
31. KOMURO H, RAKIC P: Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science*, 260(5104):95-97, 1993.
32. LAI F, CHEN CX, LEE VM, NISHIKURA K: Dramatic increase of the RNA editing for glutamate receptor subunits during terminal differentiation of clonal human neurons. *J Neurochem*, 69(1):43-52, 1997.
33. LAURIE DJ, SEEBURG PH: Regional and developmental heterogeneity in splicing of the rat brain NMDAR1 mRNA. *J Neurosci*, 14(5 Pt 2):3180-3194, 1994.
34. LEE LJ, ERZURUMLU RS: Altered parcellation of neocortical somatosensory maps in N-methyl-D-aspartate receptor-deficient mice. *J Comp Neurol*, 485(1):57-63, 2005.
35. LEE LJ, LO FS, ERZURUMLU RS: NMDA receptor-dependent regulation of axonal and dendritic branching. *J Neurosci*, 25(9):2304-2311, 2005.
36. LEE-RIVERA I, ZARAIN-HERZBERG A, LOPEZ-COLOME AM: Developmental expression of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor 1 splice variants in the chick retina. *J Neurosci Res*, 73(3):369-383, 2003.
37. LERMA J: Roles and rules of kainate receptors in synaptic transmission. *Nat Rev Neurosci*, 4(6):481-495, 2003.
38. LI JH, WANG YH, WOLFE BB, KRUEGER KE, CORSI L y cols.: Developmental changes in localization of NMDA receptor subunits in primary cultures of cortical neurons. *Eur J Neurosci*, 10(5):1704-1715, 1998.
39. LIN YC, HUANG ZH, JAN IS, YEH CC, WU HJ y cols.: Development of excitatory synapses in cultured neurons dissociated from the cortices of rat embryos and rat pups at birth. *J Neurosci Res*, 67(4):484-493, 2002.
40. LOBO MK, ITRI JN, CEPEDA C, CHAVIRA CA, LEVINE MS: Ionotropic glutamate receptor expression and dopaminergic modulation in the developing subthalamic nucleus of the rat: an immunohistochemical and electrophysiological analysis. *Dev Neurosci*, 25(6):384-393, 2003.
41. LOPEZ-BENDITO G, SHIGEMOTO R, FAIREN A, LUJAN R: Differential distribution of group I metabotropic glutamate receptors during rat cortical development. *Cereb Cortex*, 12(6):625-638, 2002.
42. LOPEZ-BENDITO G, SHIGEMOTO R, LUJAN R, JUIZ JM: Developmental changes in the localisation of the mGluR1alpha subtype of metabotropic glutamate receptors in Purkinje cells. *Neuroscience*, 105(2):413-429, 2001.
43. LUJAN R, SHIGEMOTO R, LOPEZ-BENDITO G: Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain. *Neuroscience*, 130(3):567-580, 2005.
44. LUK KC, KENNEDY TE, SADIKOT AF: Glutamate promotes proliferation of striatal neuronal progenitors by an NMDA receptor-mediated mechanism. *J Neurosci*, 23(6):2239-2250, 2003.
45. LUK KC, SADIKOT AF: Glutamate and regulation of proliferation in the developing mammalian telencephalon. *Dev Neurosci*, 26(2-4):218-228, 2004.
46. MADDEN DR: The structure and function of glutamate receptor ion channels. *Nat Rev Neurosci*, 3(2):91-101, 2002.
47. MARIC D, LIU QY, GRANT GM, ANDREADIS JD, HU Q y cols: Functional ionotropic glutamate receptors emerge during terminal cell division and early neuronal differentiation of rat neuroepithelial cells. *J Neurosci Res*, 61(6):652-662, 2000.
48. MARRET S, GRESSENS P, EVRARD P: Arrest of neuronal migration by excitatory amino acids in hamster developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(26):15463-15468, 1996.
49. MARTIN LJ, FURUTA A, BLACKSTONE CD: AMPA receptor protein in developing rat brain: glutamate receptor-1 expression and localization change at regional, cellular, and sub-cellular levels with maturation. *Neuroscience*, 83(3):917-928, 1998.
50. MCFEETERS RL, OSWALD RE: Emerging structural explanations of ionotropic glutamate receptor function. *FASEB J*, 18(3):428-438, 2004.
51. METZGER F, PIERI I, EISEL UL: Lack of NMDA receptor subunit exchange alters Purkinje cell dendritic morphology in cerebellar slice cultures. *Brain Res Dev Brain Res*, 155(2):165-168, 2005.
52. MINAKAMI R, IIDA K, HIRAKAWA N, SUGIYAMA H: The expression of two splice variants of metabotropic glutamate receptor subtype 5 in the rat brain and neuronal cells during development. *J Neurochem*, 65(4):1536-1542, 1995.
53. MORRISON ME, MASON CA: Granule neuron regulation of Purkinje cell development: striking a balance between neurotrophin and glutamate signaling. *J Neurosci*, 18(10):3563-3573, 1998.
54. NGUYEN L, RIGO JM, ROCHER V, BELACHEW S, MALGRANGE B y cols: Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. *Cell Tissue Res*, 305(2):187-202, 2001.
55. OKABE S, VICARIO-ABEJON C, SEGAL M, MCKAY RD: Survival and synaptogenesis of hippocampal neurons without NMDA receptor function in culture. *Eur J Neurosci*, 10(6):2192-2198, 1998.
56. PISU MB, GUIOLI S, CONFORTI E, BERNOCCHI G: Signal molecules and 11.5receptors in the differential development of cerebellum lobules. Acute effects of cisplatin on nitric oxide and glutamate systems in Purkinje cell population. *Brain Res Dev Brain Res*, 145(2):229-240, 2003.
57. POLUCH S, DRIAN MJ, DURAND M, ASTIER C, BENYAMIN Y, KONIG N: AMPA receptor activation leads to neurite retraction in tangentially migrating neurons in the intermediate zone of the embryonic rat neocortex. *J Neurosci Res*, 63(1):35-44, 2001.
58. RAJAN I, CLINE HT: Glutamate receptor activity is required for normal development of tectal cell dendrites in vivo. *J Neurosci*, 18(19):7836-7846, 1998.
59. RITTER LM, VAZQUEZ DM, MEADOR-WOODRUFF JH: Ontogeny of ionotropic glutamate receptor subunit expression in the rat hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*, 139(2):227-236, 2002.
60. SCHERER SE, GALLO V: Expression and regulation of kainate and AMPA receptors in the rat neural tube. *J Neurosci Res*, 52(3):356-368, 1998.

61. SOMMER B, KEINANEN K, VERDOORN TA, WISDEN W, BURNASHEV N y cols.: Flip and flop: a cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science*, 249(4976):1580-1585, 1990.
62. STEGENGA SL, KALB RG: Developmental regulation of N-methyl-D-aspartate- and kainate-type glutamate receptor expression in the rat spinal cord. *Neuroscience*, 105(2):499-507, 2001.
63. SUGIURA N, PATEL RG, CORRIVEAU RA: N-methyl-D-aspartate receptors regulate a group of transiently expressed genes in the developing brain. *J Biol Chem*, 276(17):14257-14263, 2001.
64. SUN L, MARGOLIS FL, SHIPLEY MT, LIDOW MS: Identification of a long variant of mRNA encoding the NR3 subunit of the NMDA receptor: its regional distribution and developmental expression in the rat brain. *FEBS Lett*, 441(3):392-396, 1998.
65. TAKAI H, KATAYAMA K, UETSUKA K, NAKAYAMA H, DOI K: Distribution of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) in the developing rat brain. *Exp Mol Pathol*, 75(1):89-94, 2003.
66. TOLIAS KF, BIKOFF JB, BURETTE A, PARADIS S, HARRAR D, TAVAZOIE S, WEINBERG RJ, GREENBERG ME: The Rac1-GEF Tiam1 couples the NMDA receptor to the activity-dependent development of dendritic arbors and spines. *Neuron*, 45(4):525-538, 2005.
67. WAXMAN EA, LYNCH DR: N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist*, 11(1):37-49, 2005.
68. WILSON MT, KISAALITA WS, KEITH CH: Glutamate-induced changes in the pattern of hippocampal dendrite outgrowth: a role for calcium-dependent pathways and the microtubule cytoskeleton. *J Neurobiol*, 43(2):159-172, 2000.
69. XIAO MY, WASLING P, HANSE E, GUSTAFSSON B: Creation of AMPA-silent synapses in the neonatal hippocampus. *Nat Neurosci*, 7(3):236-243, 2004.
70. ZARAIN-HERZBERG A, LEE-RIVERA I, RODRIGUEZ G, LOPEZ-COLOME AM: Cloning and characterization of the chick NMDA receptor subunit-1 gene. *Brain Res Mol Brain Res*, 137(1-2):235-251, 2005.