

## [综述]

## Homer 蛋白与药物成瘾\*

沈芳 崔彩莲\*\*

(北京大学神经科学研究所/神经生物学系、教育部和卫生部神经科学重点实验室,北京,100191)

药物成瘾是以强迫性觅药和用药为行为特征的慢性复发性脑病。Homer 蛋白家族是新近发现的突触后密度体蛋白家族成员之一。已有研究表明,急性可卡因给药会诱导大鼠伏核 Homer1a 表达迅速上调<sup>[1]</sup>。近来的研究进一步证明,Homer 蛋白能够响应环境变化而升高或降低,并通过这种方式参与成瘾性药物所诱导的神经可塑性变化以至成瘾行为的形成过程<sup>[2]</sup>。由此可见,Homer 蛋白可作为一种关键分子参与药物成瘾的过程。本文将简述 Homer 蛋白与药物成瘾之间的关系。

## 1 Homer 的结构、分布及功能

## 1.1 Homer 蛋白家族成员的结构

1997 年,Barkearn<sup>[1]</sup>等发现了一组新基因,命名为 Homer,即现在的 Homer1a,是第一个被确认的 Homer 家族成员。Homer 的 mRNA(信使 RNA)长 6.5 kb,由 186 个氨基酸编码而成。Homer 蛋白是突触后密度体(post synaptic density, PSD)蛋白家族成员。目前已发现的有 Homer1、Homer2、Homer3 3 类共 17 种蛋白。Homer1 mRNA 剪切后表达产生 Homer1a、Homer1b 和 Homer1c 3 种蛋白;Homer2 mRNA 剪切后表达产生 4 种蛋白,Homer3 mRNA 剪切后表达产生 10 种蛋白。已知 Homer 家族成员 N-末端均有 1 个高度保守的 EVH1 同源结构域,约有 110 个氨基酸残基,可以和代谢型谷氨酸受体 I(group I metabotropic glutamate receptor, mGluR1/5)、三磷酸肌醇受体(inositol-1,4,5-triphosphate IP3R)、钙通道受体(RyR)和 Shank(一种多结构域骨架蛋白)蛋白的 C-末端富含脯氨酸的结构区域相结合,调控蛋白质在细胞内的分布。

根据 Homer 蛋白家族 C-末端的差异,可将上述 17 种 Homer 蛋白分为两大类:长类型 Homer 蛋白(如 Homer1b/c)C-末端可以形成卷曲螺旋二级结构,该结构可促使谷氨酸受体与细胞内具有信号

级联放大作用的蛋白聚集,形成同源或异源性的 Homer 蛋白二聚体,有效连接 mGluRI 和 IP3R 等分子,使 IP3R 激活,引起胞内钙离子的释放。短类型 Homer 蛋白(如 Homer1a)无 CC(coiled-coil)区域和多聚化能力,受多种刺激因素调控,其主要作用是阻断 Homer1b/c 与 mGluRI 的结合,抑制 IP3R 的激活,减少胞内钙离子的释放<sup>[2-3]</sup>。

## 1.2 Homer 蛋白在哺乳动物脑内的分布

据报道<sup>[4]</sup>哺乳动物脑内具有稳定表达的 Homer1(66%)、Homer2(12%)、Homer3(22%) mRNA。Homer1a 作为一种即早基因的产物,其 mRNA 主要分布于大脑皮层、海马和纹状体。Homer1b、Homer1c 等 Homer 蛋白分子通常主要表达在多种神经元的突触后膜上,Homer1b/c 和 Homer3 在突触后密度体(PSD)边缘的胞质中含量较高。Homer 蛋白家族的其他成员在脑内也都广泛分布。

## 1.3 Homer 蛋白的生理功能

Homer 蛋白可以自我交联形成同聚体或异聚体,此多聚体除可与 NMDAR(N-甲基-D-天冬氨酸受体)、mGluR、IP3R、RyR、Shank 蛋白形成复合体并相互作用外,还可以影响细胞内的钙通道、小 GTP 酶、转录因子、细胞骨架蛋白的功能,并进一步与这些蛋白相互作用形成一组细胞效应蛋白,在调控细胞内信号转导环节中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。Homer1a 被认为是主要的负向调节分子,可通过 N-末端 EVH1 区域与 CC-Homer 竞争性结合 Homer 相关蛋白,破坏 CC-Homer 调节的多聚蛋白复合体的形成,起到负向调节的作用。Homer 蛋白也是调节 Ca<sup>2+</sup> 的关键分子之一<sup>[6]</sup>。研究表明,Homer 蛋白通过与 NMDA 受体结合导致胞外 Ca<sup>2+</sup> 的内流;通过与 mGluR1、IP3R 结合导致胞内内质网中 Ca<sup>2+</sup> 的释放。

## 2 Homer 蛋白与可卡因成瘾

1997 年 Brakeman 等<sup>[1]</sup>首次报道,急性可卡因处理后 1-3 h 会诱导大鼠伏核内 Homer1a 的 mRNA 及蛋白表达含量迅速上调,该效应在给药后 6-12 h 消失<sup>[7]</sup>。Homer1a 的表达上调会破坏 CC-

\* 国家重点基础研究计划课题(2009CB522003)资助

\*\* 通讯作者:E-mail:cleui@bjmu.edu.cn

Homer 蛋白与 mGluRI 及 IP3R 的相互作用, 这会使突触后神经元在形态结构上发生改变及其胞内蛋白在分布上发生重排, 继而易化可卡因对相关脑区神经元的可塑性改变<sup>[8]</sup>。接着有人发现, 反复可卡因给药后撤药可导致大鼠伏核内 Homer1b/c 蛋白表达下调<sup>[9]</sup>, 胞外谷氨酸基础含量显著下降, 大鼠出现过度活动现象。用反义寡聚核苷酸来减少伏核中的 Homer1b/c 蛋白的表达, 大鼠出现相同的症状<sup>[10]</sup>。

随后 Szumlinski 等<sup>[7]</sup> 研究发现, Homer1 或 Homer2 基因敲除小鼠可出现一种类似于可卡因反复给药撤药后的行为敏化表型, 其中包括可卡因诱导的活动度的显著增加、条件性奖赏行为的增强以及伏核胞外谷氨酸含量的明显升高。与野生小鼠相比, Homer2 基因敲除小鼠学会按压杠杆获得可卡因这一操作性行为所需的延迟时间更短。如通过腺病毒转染手段使基因敲除小鼠伏核内 Homer2 基因恢复正常后, 则上述敏化表型会被逆转。若再通过转染手段使小鼠伏核内 Homer1c 或 Homer2b 过表达后, 可卡因则不再能诱导出上述行为敏化表型。这表明 Homer1 或 Homer2 基因敲除后的小鼠能够模仿可卡因反复给药后撤药引起的在行为学和神经化学等方面的表型变化, 揭示了 Homer 蛋白家族能够调节可卡因所诱导的成瘾行为。

另外, 还有人发现, Homer 基因敲除小鼠伏核胞外谷氨酸基础含量与野生型相比下降约 50%, 而在  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  可卡因的刺激下, Homer 基因敲除小鼠伏核胞外谷氨酸的含量与野生型相比出现明显增加。这种现象与 I 类代谢型谷氨酸受体表达下调<sup>[9]</sup>, 及胱氨酸谷氨酸交换子作用的敏化直接相关, 通过 Western blot 检验可知, Homer2 基因敲除的小鼠 mGluR1a 和 xCT (胱氨酸谷氨酸交换子) 的蛋白含量与野生型相比明显减少, 为上述结论提供了依据。目前, Homer 蛋白对兴奋性信号传递的调节主要集中在其对  $\text{Ca}^{2+}$  平衡的调控上, 而 Homer 蛋白对  $\text{Ca}^{2+}$  信号通路作用的影响, 又能间接调节胱氨酸谷氨酸的交换和 xCT 的合成<sup>[11-12]</sup>。所以说 Homer 蛋白对可卡因成瘾作用的影响是一种复杂的神经化学机制, 具体的结论还有待进一步研究。

### 3 Homer 蛋白与酒精成瘾

反复给予酒精处理会使大鼠伏核和杏仁核的 Homer2 蛋白水平上调<sup>[13]</sup>, 并且这种上调现象是酒精剂量依赖性的, 暗示 Homer 蛋白分子的适应性变化是对酒精直接的药理性反应<sup>[14]</sup>。此外, 长期酒精

处理(3个月)能持续使伏核 Homer2 蛋白水平增加大约 2.5 倍, 这种增加作用可从最后一次酒精处理后的 2 天持续到两个月保持不变<sup>[15]</sup>。还有人发现, Homer2 基因敲除的大鼠会表现出对酒精厌恶的行为表型<sup>[16]</sup>。通过腺病毒转染技术使基因敲除大鼠的 Homer2b 基因恢复正常后, 上述的行为表型会被逆转。

对于 C57BL/6J 小鼠来说, 伏核 Homer2b 蛋白过表达会使酒精 CPP (条件性位置偏爱) 更容易训成, 即与正常小鼠相比在伴药侧所停留的时间更长。而且, C57BL/6J 小鼠更容易对酒精所诱导的活动性损伤作用产生耐受, 这与其伏核 Homer2b 基因的过表达有直接关系<sup>[17]</sup>。总体上来说, 伏核 Homer2b 基因的过表达就好比是一个酒精诱导的行为表型变化的易化因子。

与 Homer1 或 Homer2 基因敲除会易化可卡因诱导的伏核胞外谷氨酸的释放<sup>[18]</sup> 不一样, Homer2 基因敲除后不会改变酒精对伏核胞外谷氨酸含量的影响水平, 长期酒精处理 Homer2 基因敲除小鼠不能形成谷氨酸的敏化表型<sup>[16]</sup>。目前认为, 无论是先天性的还是药物诱导的伏核 Homer2 蛋白表达的上调都能增加酒精成瘾的易感性。

## 4 Homer 蛋白介导谷氨酸受体的信号转导

### 4.1 谷氨酸受体在成瘾中的重要作用

谷氨酸是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中主要的兴奋性氨基酸, 通过离子型谷氨酸受体 (iGluR) 和 mGluR 发挥作用, 在调节神经兴奋性和突触前抑制等作用中起到重要作用。iGluR 主要有三类: NMDAR、AMPA ( $\alpha$ -氨基-羧基与甲基-4-异噁唑-丙酸受体)、KA (海人藻酸) 受体。mGluR 还可以分为三个亚类: mGluRI 包括 mGluR1/5, 与  $\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$  信号途径偶联; mGluR II 包括 mGluR2/3, 主要起到突触前抑制作用; mGluR III 包括 mGluR4/6/7/8。

药物成瘾是以强迫性觅求和使用成瘾性药物为特征的慢性复发性脑病。而依赖性药物成瘾最根本的原因是其直接或间接的拟神经递质作用。自上世纪 70 年代开始, 科学家们的大量研究都集中在 DA (多巴胺) 上, 但随着研究工作的深入, 近年来对药物成瘾机制的研究内容又主要集中在 Glu (谷氨酸) 与 DA 之间的相互作用方面及其与成瘾的维持和复发的相关性。大量证据表明, 药物引起的欣快感及成瘾的启动需要伏核内 DA 的释放, 而随着反

复用药则引起 PFC 前额叶皮质及其投射到伏核等区的谷氨酸能神经元也参与到这一过程中来。也就是说,从 VTA(中脑腹侧被盖区)到 NAc(伏核)及背侧纹状体、杏仁核、前额叶皮质、海马等脑区的 DA 能奖赏及其相关的学习记忆通路,对成瘾启动的形成和维持是必须的;而从前额叶皮质到伏核、腹侧苍白球(AP)、杏仁核等核团的谷氨酸能投射是药物相关线索、应激或药物本身诱发觅药行为重建等过程(复吸)所不可缺少的。而恰恰复吸问题是目前最亟待解决的问题,所以近年来大量的实验都集中在谷氨酸与成瘾相关机制的研究上。

有实验结果表明,系统给予 NMDA 受体拮抗剂会破坏可卡因诱导的 CCP 的获得及表达过程<sup>[19-20]</sup>。VTA 区 NMDA 受体或 AMPA 受体敲除后会阻碍可卡因和相关环境线索诱导的可卡因 CPP 的重建过程<sup>[21-22]</sup>。选择性敲除 mGluR5 基因的小鼠不能驯成可卡因的自身给药模型<sup>[23]</sup>。上述结论显示谷氨酸受体在调节由药物相关线索或药物本身诱导的觅药行为的重建过程中起着十分关键的作用。

Homer 蛋白家族是继 1997 年第一次发现 Homer1a 之后开始引起人们关注的,随后大量研究就针对 Homer 蛋白相关的成瘾机制而展开,结果表明 Homer 蛋白可以和 mGluRs 与 iGluRs 同时结合从而发挥介导谷氨酸受体在细胞内信号转导的作用。

#### 4.2 Homer 蛋白与 mGluRI 的相互作用

大鼠大脑的分离物免疫沉淀反应和兴奋性突触定位发现 Homer 蛋白和 mGluR5 在大脑中以复合体的形式存在<sup>[1]</sup>,此复合体通过 Homer - Shank - GKAP(G 激酶锚定蛋白) - PSD95 这一系列锚定蛋白和接头蛋白的作用,接合在 NMDA 受体信号复合体中。近来发现 IP3R 可以和有多聚化能力的长类型 Homer 蛋白(如 Homer1b/c)特异性结合,继而形成 mGluR5 - Homer - IP3R(细胞内钙离子释放通道受体)信号复合物,IP3R 是 mGluRI 引发信号转导的下游效应蛋白,同时是内质网上的 Ca<sup>2+</sup> 通道,长类型 Homer 蛋白(如 Homer1b/c)在 mGluRI 和 IP3R 的联系上起到促进内质网释放 Ca<sup>2+</sup>,进而使胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度增加的作用。而短类型的 Homer 蛋白(如 Homer1a),没有 CC 区域和多聚化能力,受多种刺激因素调控,其作用是选择性阻断 Homer1b/c 和 mGluR1/5 的结合,延缓 IP3R 分子的激活,减少胞内 Ca<sup>2+</sup> 的进一步释放,作为一种固有的 Homer 蛋白复合体来影响突触的可塑性。

#### 4.3 Homer 与 Shank、NMDAR 的相互作用

Shank 蛋白<sup>[24]</sup>是 1997 年在大脑的研究中发现的新蛋白家族,可以与 GKAP 和 PSD95 相互作用。Homer 蛋白的 EVH1 区可以和 Shank 蛋白中的 PPXXT(脯氨酸 - 脯氨酸 - X - X - 苯丙氨酸)结合。Shank 通过 PSD95 与 NMDA 受体结合,Shank 和 Homer 的相互作用与突触的发生有关,其可能的机制是首先 NMDA 受体定位于质膜上,再通过 Homer/Shank/GKAP/PSD95 这个 4 分子聚合体将 mGluR1/5 定位于 PSD 周围的质膜上。这样 CC - Homer 蛋白将 PSD 内的 NMDA 受体和 PSD 周围的 mGluR1/5 偶联起来。这种偶联提高了 mGluR1/5 和 NMDAR 对刺激的协同效应,并使得 iGluR 和 mGluR 能够对话<sup>[25]</sup>。

Homer 蛋白通过和 NMDA 受体、mGluR1/5、内质网上的 IP3R、RyR<sup>[26-27]</sup> 结合,可调节 GluR 并激活 Ca<sup>2+</sup> 依赖的信号转导途径:通过与 NMDA 受体结合、调节导致 Ca<sup>2+</sup> 内流;通过与 mGluR1/5、IP3R 结合导致内质网 Ca<sup>2+</sup> 储库中的 Ca<sup>2+</sup> 释放,胞质中的 Ca<sup>2+</sup> 浓度增加,进一步激活 Ca<sup>2+</sup> 依赖的信号转导通路。见图 1。

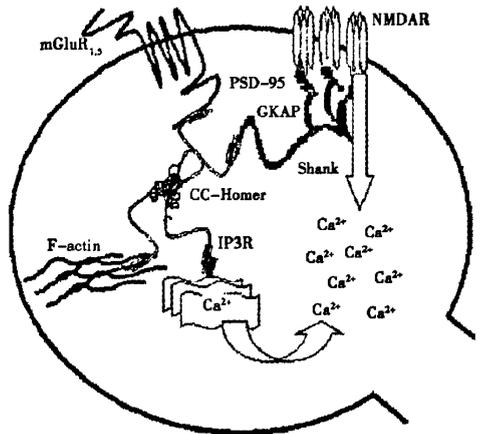


图 1 突触后致密区 CC - Homer(长类型)与其所连接的各种锚定蛋白和骨架蛋白之间的相互作用

#### 5 Homer 蛋白在药物诱导的神经元可塑性变化中的作用

有证据表明成瘾状态的形成是由于药物诱导的对特异形式神经元可塑性(如学习和记忆)的细胞和分子机制的篡夺,而这些神经元的可塑性变化往往发生在参与动机和精神活动的神经元环路中<sup>[28-29]</sup>。并且,药物诱导的在这些神经元环路中的结构重塑会持续几个月,甚至几年<sup>[28-29]</sup>,特别是在

前额叶皮质和 NAc 中神经元树突棘结构的重塑过程中<sup>[30]</sup>。

大量研究结果显示, Homer 蛋白在调节树突形态的过程中发挥关键作用, 因而这类蛋白可作为一种候选蛋白分子参与反复药物暴露所引起的树突形态异常这一过程<sup>[31]</sup>。也有实验表明, 树突棘的成熟需要 Homer 蛋白与 Shank 的相互作用, 而恰恰在 PSD 区 CC - Homer 蛋白与 F - actin/Shank/PSD - 95/GKAP/NMDAR 形成复合体并成簇排列, 这在结构上利于 Homer 蛋白与 Shank 的相互作用<sup>[32-34]</sup>。实验还表明, 在成熟的神经元中, CC - Homer 蛋白在树突棘的成簇排列和分布是受神经元活动调节的, 高钾离子状态引起的神经元去极化后钙离子迅速内流从而使 CC - Homer 蛋白移位至树突棘部位, 并同时与 NMDAR 形成复合体<sup>[35-36]</sup>。而利用转染技术使 Homer1c 或 Homer1a 突变基因(EVH1 区结构异常, 不能与其他蛋白形成复合体) 转入培养

细胞后会形成异常的轴突投射、不规则的树突分支并且使神经元的可塑性变化过程受到阻碍<sup>[37]</sup>。

上述结果说明 Homer 蛋白对神经元树突、突触的成熟及其形态结构的可塑性改变都是必须的, 这种活动依赖性的中枢神经系统突触结构的重塑被认为在学习和记忆的过程中起重要作用。而药物成瘾是对正常奖赏相关的学习记忆通路的损坏, 或称病理性占用。所以对 Homer 蛋白参与的学习记忆相关神经环路适应性改变机制的研究必然会推动药物成瘾的神经生物学机制的研究。

## 6 问题与展望

目前有关 Homer 蛋白家族与药物成瘾的研究主要集中在可卡因与酒精的依赖上, 并且主要集中在依赖和戒断阶段的改变, 缺乏对复吸的研究。另外, Homer 蛋白在阿片、苯丙胺及大麻等精神活性药物依赖中的作用未见报道, 需要进行相关研究。

## 7 参考文献

- [1] Brakeman PR, Lanahan AA, O'Brien R, et al. Homer: a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors [J]. *Nature*, 1997, 386(6622): 284 - 288
- [2] 亢登峰, 王英元, 李晓英. Homer 蛋白的研究进展及法医学应用 [J]. *中国法医学杂志*, 2007, 22(2): 105 - 107
- [3] Hwang SY, Wei J, Westhof JH, et al. Differential functional interaction of two Ves1/Homer protein isoforms with ryanodine receptor type I: a novel mechanism for control of intracellular calcium signaling [J]. *Cell Calcium*, 2003, 34(2): 177 - 184
- [4] Soloviev MM, Ciruela F, Chan WY, et al. Mouse brain and muscle tissues constitutively express high levels of Homer proteins [J]. *Eur J Biochem*, 2000, 267(3): 634 - 639
- [5] Duncan RS, Hwang SY, Koulen P. Effects of Ves1/Homer proteins on intracellular signaling [J]. *Exp Biol Med*, 2005, 230(8): 527 - 535
- [6] Klugmann M, Wymond SC, Leichtlein CB, et al. AAV - mediated hippocampal expression of short and long Homer 1 proteins differentially affect cognition and seizure activity in adult rats [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 28(2): 347 - 360
- [7] Szumlinski KK, Lominac KD, Kleschen M, et al. Behavioural and neurochemical phenotyping of homer1 mutant mice: possible implications for schizophrenia [J]. *Genes Brain Behav*, 2005, 4(5): 273 - 288
- [8] Zhang GC, Mao LM, Liu XY, et al. *In vivo* regulation of Homer1a expression in the striatum by cocaine [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(4): 1148 - 1158
- [9] Swanson C, Baker D, Worley P, et al. Repeated cocaine administration attenuates group I metabotropic glutamate receptor - mediated glutamate release and behavior activation: a potential role for Homer [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(22): 9043 - 9052
- [10] Ghasemzadeh MB, Permenter LK, Lake R, et al. Homer1 proteins and AMPA receptors modulate cocaine - induced behavioural plasticity [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(6): 1645 - 1651
- [11] Baker DA, Xi ZX, Shen H, et al. The origin and neuronal function of *in vivo* nonsynaptic glutamate [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(20): 9134 - 9141
- [12] Baker DA, McFarland K, Lake RW, et al. Neuroadaptations in cystine - glutamate exchange underlie cocaine relapse [J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(7): 743 - 749
- [13] McBride WJ, Kerns RT, Rodd ZA, et al. Alcohol effects on central nervous system gene expression in genetic animal models [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2005, 29(2): 167 - 175
- [14] Szumlinski KK, Ary AW, Lominac KD, et al. Accumbens Homer2 overexpression facilitates alcohol - induced neuroplasticity in C57BL/6J mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(6): 1365 - 1378

- [15] Szumlinski KK, Ary AW, Lominac KD, et al. Facilitation of alcohol - induced neuroplasticity by accumbens Homer2 over - expression[J]. *Neuropsychopharmacology*, in press, doi: 10. 1038/sj. npp. 1301473
- [16] Szumlinski KK, Lominac KD, Oleson EB, et al. Homer2 is necessary for EtOH - induced neuroplasticity[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(30): 7054 - 7061
- [17] Chandler LJ, Carpenter - Hyland E, Hendricson A, et al. Structural and functional modifications in glutamateric synapses following prolonged ethanol exposure[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2006, 30(2): 368 - 376
- [18] Szumlinski KK, Dehoff MH, Kang SH, et al. Homer proteins regulate sensitivity to cocaine[J]. *Neuron*, 2004, 43(3): 401 - 413
- [19] Kotlinska J, Biala G. Memantine and ACPC affect conditioned place preference induced by cocaine in rats [J]. *Pol J Pharmacol*, 2000, 52(3): 179 - 185
- [20] Maldonado C, Rodriguez - Arias M, Castillo A, et al. Effect of memantine and CNQX in the acquisition, expression and reinstatement of cocaine induced conditioned place preference[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(4): 932 - 939
- [21] Harris GC, Aston - Jones G. Critical role for ventral tegmental glutamate in preference for a cocaine - conditioned environment [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(1): 73 - 76
- [22] Sun W, Akins CK, Mattingly AE, et al. Ionotropic glutamate receptors in the ventral tegmental area regulate cocaine - seeking behavior in rats[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(11): 2073 - 2081
- [23] Chiamulera C, Epping - Jordan MP, Zocchi A, et al. Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice[J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(9): 873 - 874
- [24] Naislitt S, Kim E, Tu JC, et al. Shank, a novel family of postsynaptic density proteins that binds to the NMDA receptor/PSD - 95/GKAP complex and cortactin[J]. *Neuron*, 1999, 23(3): 569 - 582
- [25] Tu JC, Xiao B, Naislitt S, et al. Coupling of mGluR/Homer and PSD - 95 complexes by the Shnk family of postsynaptic density proteins[J]. *Neuron*, 1999, 23(3): 583 - 592
- [26] Emptage N, Bliss TV, Fine A. Single synaptic events evoke NMDA receptor - mediated release of calcium from internal stores in hippocampal dendritic spines[J]. *Neuron*, 1999, 22(1): 115 - 124
- [27] Christopher WW, Feng W, Tu JC, et al. Homer protein increase activation of Ca<sup>2+</sup> sparks in permeabilized skeletal muscle[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(7): 5781 - 5787
- [28] Robinson TE, Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse[J]. *Neuropharmacology*, 2004, 47(Suppl 1): 33 - 46
- [29] Stanwood GD, Levitt P. Drug exposure early in life: functional repercussions of changing neuropharmacology during sensitive periods of brain development[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4(1): 65 - 71
- [30] Kim E, Sheng M. PDZ domain proteins of synapses[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(10): 771 - 781
- [31] Sala C, Roussignol G, Meldolesi J, et al. Key role of the postsynaptic density scaffold proteins Shank and Homer in the functional architecture of Ca<sup>2+</sup> homeostasis at dendritic spines in hippocampal neurons[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(18): 4587 - 4592
- [32] Shiraiishi Y, Mizutani A, Mikoshiba K, et al. Coincidence in dendritic clustering and synaptic targeting of homer proteins and NMDA receptor complex proteins NR2B and PSD95 during development of cultured hippocampal neurons [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 22(2): 188 - 201
- [33] Usui S, Konno D, Hori K, et al. Synaptic targeting of PSD - Zip45 (Homer 1c) and its involvement in the synaptic accumulation of F - actin[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(12): 10619 - 10628
- [34] Xiao B, Tu JC, Worley PF. Homer: a link between neural activity and glutamate receptor function[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10(3): 370 - 374
- [35] Okabe S, Urushido T, Konno D, et al. Rapid redistribution of the postsynaptic density protein PSD - Zip45 (Homer 1c) and its differential regulation by NMDA receptors and calcium channels[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(24): 9561 - 9571
- [36] Ebihara T, Kawabata I, Usui S, et al. Synchronized formation and remodeling of postsynaptic densities: long - term visualization of hippocampal neurons expressing postsynaptic density proteins tagged with green fluorescent protein[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(6): 2170 - 2181
- [37] Foa L, Rajan I, Haas K, et al. The scaffold protein, Homer1b/c, regulates axon pathfinding in the central nervous system *in vivo*[J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(5): 499 - 506