

Receptory dla glutaminianu w układzie dopaminowym – funkcjonalne znaczenie i rola w uczeniu się ze wzmocnieniem

dr Przemysław Eligiusz
Cieślak 

Zakład Neurofizjologii i Chronobiologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński, Gronostajowa 9, 30-387, Kraków

https://doi.org/10.18388/pb.2021_395

✉ autor korespondujący: pe.cieslak@uj.edu.pl

Słowa kluczowe: dopamina, receptor NMDA, receptor mGluR5, uczenie się ze wzmocnieniem, motywacja

Wykaz skrótów: GABA – kwas γ -aminomasłowy; LTD – długotrwałe osłabienie synaptyczne; LTP – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne; mGluR5 – metabotropowy receptor dla glutaminianu mGluR5; NMDA – N-metylo-D-asparaginian

STRESZCZENIE

Neurony dopaminergiczne śródmózgowia i neurony dopaminoceptywne prądkowia mają kluczowe znaczenie dla regulacji procesu uczenia się ze wzmocnieniem i motywacji do poszukiwania nagród. Aktywność oraz plastyczność tych neuronów jest w znacznej mierze zależna od pobudzającej transmisji glutaminianergicznej. W szczególności istotną rolę odgrywają receptory N-metylo-D-asparaginowe (NMDA) oraz metabotropowe receptory dla glutaminianu z grupy I, zwłaszcza mGluR5. W niniejszym artykule omówiono znaczenie aktywacji tych receptorów dla regulacji aktywności fazowej neuronów dopaminergicznych i plastyczności neuronów dopaminoceptywnych prądkowia. Opierając się na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach z komórkowo specyficzną inaktywacją receptorów glutaminianu w układzie dopaminowym, przedstawiono również konsekwencje zaburzenia przekazywania sygnału zależnego od tych receptorów dla procesu uczenia się ze wzmocnieniem i motywacji do poszukiwania nagród. Omówione w artykule mechanizmy mogą mieć istotne znaczenie dla zrozumienia neuronalnego podłoża objawów towarzyszących chorobom psychicznym takim jak depresja, schizofrenia czy uzależnienia.

ROLA UKŁADU DOPAMINOWEGO W UCZENIU SIĘ ZE WZMOCNIENIEM I MOTYWACJI DO POSZUKIWANIA NAGRÓD

ANATOMIA UKŁADU DOPAMINOWEGO ŚRÓDMÓZGOWIA

Neurony dopaminergiczne to komórki wykorzystujące dopaminę jako neuroprzekaźnik, a więc posiadające zdolność syntezy oraz uwalniania dopaminy. Dlatego też, markerem biochemicznym wykorzystywanym do identyfikacji komórek dopaminergicznych jest ekspresja hydroksylazy tyrozynowej, enzymu niezbędnego do syntezy dopaminy [1-3]. Ze względu jednak na obecność tego enzymu w komórkach nie-dopaminowych, bardziej selektywnym znacznikiem neuronów dopaminergicznych jest ekspresja transportera dopaminy, odpowiadającego za wychwyt zwrotny neuroprzekaźnika. Ekspresja transportera wyrażana jest niemal wyłącznie przez komórki dopaminergiczne śródmózgowia [4]. Ciała tych komórek zgrupowane są w obszarze dwóch przylegających do siebie jąder, części zbitej istoty czarnej i polu brzusznej nakrywki, a ich lokalizacja odpowiada grupie A9 i A10 według nomenklatury Dahlström i Fuxe [5].

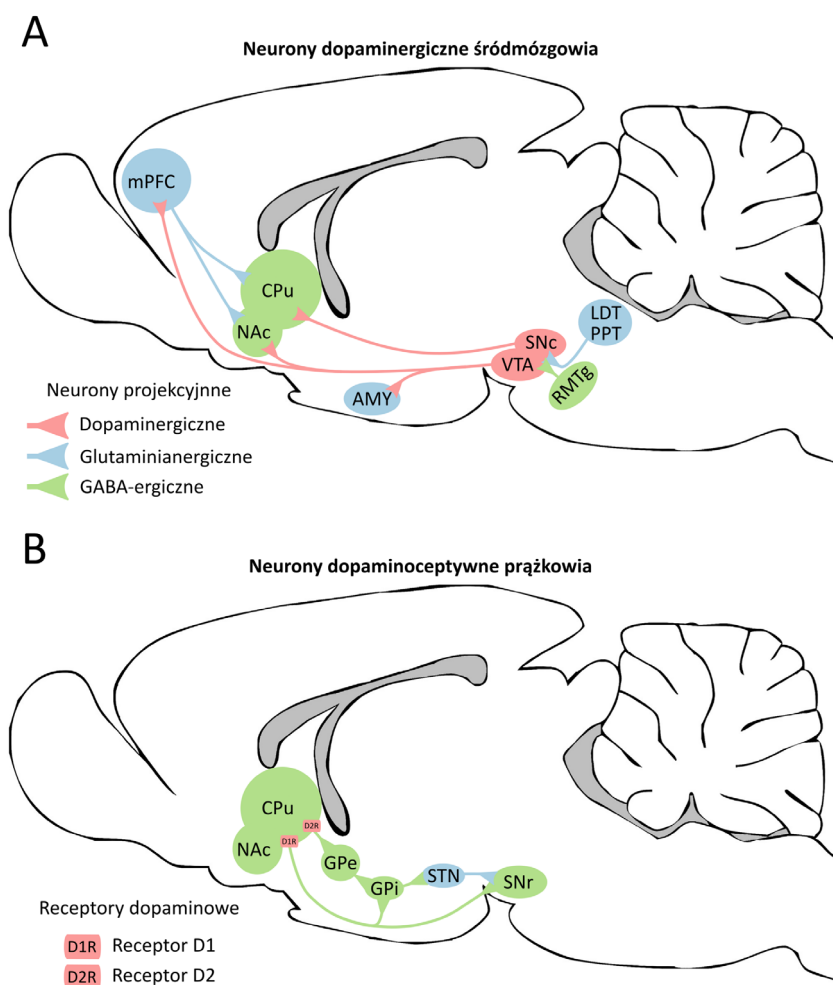
Głównym celem projekcji neuronów dopaminergicznych śródmózgowia jest prądkowie (Ryc. 1A) [1,6-8]. Zakończenia neuronów dopaminergicznych istoty czarnej znajdują się w grzbietowym prądkowiu, tworzonem przez jądro ogoniaste i skorupę. Z kolei zakończenia neuronów wychodzących z pola brzusznej nakrywki docierają do brzuszego prądkowia, tworzonego przez jądro półleżące. Neurony istoty czarnej unerwiające grzbietowe prądkowie, odgrywają kluczową rolę w kontroli motorycznej i uczeniu instrumentalnym. Natomiast neurony pola brzusznej nakrywki unerwiające jądro półleżące, mają istotne znaczenie dla przetwarzania informacji o nagrodzie, regulacji motywacji i uczenia asocjacyjnego. Oprócz połączeń z prądkowiem, neurony dopaminergiczne śródmózgowia tworzą połączenia z przyśrodkową korą przedczołową i podstawno-bocznym jądrem migdałowatym, zapewniając tym samym modulację procesów poznawczych i emocji. Warto więc zaznaczyć, że neurony dopaminergiczne śródmózgowia stanowią heterogeniczną populację, zbudowaną z podgrup komórek, które w zależności od rodzaju tworzonych połączeń i właściwości fizjologicznych mogą pełnić wyspecjalizowane funkcje behawioralne [2,9,10].

Charakterystyczną cechą neuronów dopaminergicznych śródmózgowia jest generowanie przez nie dwóch trybów aktywności elektrycznej, które przekła-

dadają się na różne uwalnianie neuroprzekaźnika [11,12]. Bazowa aktywność elektryczna komórek dopaminergicznych *in vivo* charakteryzuje się niską częstotliwością wyładowań (<10 Hz) w postaci pojedynczych, mniej lub bardziej regularnie generowanych potencjałów czynnościowych, co skutkuje powolnym uwalnianiem dopaminy, ten tryb nazywany jest trybem tonicznym. Krótkotrwałe (<500 ms) serie trzech lub więcej potencjałów czynnościowych wygenerowanych z wysoką częstotliwością (>10 Hz) oraz następujący po nich przejściowy, duży wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy określane jest mianem trybu fazowego. Głównym regulatorem aktywności fazowej neuronów dopaminergicznych śródmózgowia są wejścia glutaminianergiczne i cholinergiczne z jąder nakrywki mostu, jądra konarowo-mostowego i grzbietowo-bocznego [13-15]. Oprócz fazowych wzrostów, aktywność elektryczna neuronów dopaminergicznych może również ulegać chwilowym przyhamowaniom. Występowanie tego rodzaju pauz w generowaniu potencjałów czynnościowych związane jest

z hamowaniem zależnym od kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Głównym źródłem GABA uwalnianego na neurony dopaminergiczne jest unerwienie z brzusznej części gałki bladej, przednio-przyśrodkowego jądra nakrywki oraz lokalnych neuronów GABA-ergicznych w polu brzusznej nakrywki i części zbitej istoty czarnej [11]. Zarówno fazowa aktywacja neuronów dopaminergicznych, jak i pauzy mają istotne znaczenie dla regulacji mechanizmu uczenia się z wzmocnieniem [8, 16].

Dopamina uwalniana z zakończeń komórek śródmózgowia wiąże się do dwóch typów receptorów dopaminowych, D1 i D2, a neurony postsynaptyczne na których znajdują się te receptory nazywane są potocznie neuronami dopaminocceptywnymi. Receptory D1 i D2 są receptorami metabotropowymi sprzężonymi odpowiednio z białkami $G\alpha_{s/olf}$ i $G\alpha_{i/o}$ [17]. Dzięki temu, w zależności od typu receptora obecnego po stronie postsynaptycznej, dopamina pobudza lub hamuje aktywność neuronalną. Warto zaznaczyć, że dopamina pełni rolę modulacyjną, a efekt pobudzenia/hamowania



Rycina 1. Anatomia układu dopaminowego śródmózgowia. A) Ciała komórek dopaminergicznych śródmózgowia zlokalizowane są w polu brzusznej nakrywki (VTA, *ventral tegmental area*) i części zbitej istoty czarnej (SNc, *substantia nigra pars compacta*). Z tych jąder wychodzą projekcje neuronów dopaminergicznych do struktur przodomózgowia: jądra ogoniastego i skorupy (CPu, *caudate-putamen*), jądra półłożowego (NAc, *nucleus accumbens*), przyśrodkowej kory przedczołowej (mPFC, *medial prefrontal cortex*) i ciała migdałowatego (AMY, *amygdala*). Neurony dopaminergiczne otrzymują pobudzenie glutaminianergiczne z jąder nakrywki mostu: jądra konarowo-mostowego (PPT, *pedunculopontine tegmental*) i grzbietowo-bocznego (LDT, *laterodorsal tegmental*) oraz hamowanie zależne od GABA z przednio-przyśrodkowego jądra nakrywki (RMTg, *rostromedial tegmental*). B) Dopaminoceptywne neurony projekcyjne grzbietowego prążkowie tworzą dwa główne szlaki łączące prążkowie z jądrami wyjściowymi jąder podstawnych. Neurony tworzące szlak bezpośredni, charakteryzują się ekspresją receptora dopaminowego D1 i unerwiają wewnętrzną część gałki bladej (GPI, *internal globus pallidus*) i część siatkowatą istoty czarnej (SNr, *substantia nigra pars reticulata*). Neurony tworzące szlak pośredni, charakteryzują się ekspresją receptora dopaminowego D2 i unerwiają część zewnętrzną gałki bladej (GPe, *external globus pallidus*) oraz jądro niskowzgórzowe (STN, *subthalamic nucleus*), za pośrednictwem których sygnały są przekazywane do jąder wyjściowych.

jest konsekwencją zmian we wrażliwości neuronu postsynaptycznego na pobudzenie. Postsynaptyczne receptory D1 mają niskie powinowactwo do dopaminy, a receptory D2 wysokie. Dlatego też uważa się, że receptory D2 aktywowane są podczas bazowej, tonicznej aktywności neuronów dopaminergicznych, natomiast aktywacja receptorów D1 ma miejsce podczas fazowej aktywności neuronów dopaminergicznych [18,19]. Przerwy w aktywności neuronów dopaminergicznych powodują dezaktywację obu typów receptorów [18]. Receptory D2 pełnią również rolę autoreceptorów, które zapewniają zwrotne hamowanie aktywności neuronów dopaminergicznych. Receptory obu typów są obecne w dużej ilości w jądrach podstawnych, gdzie zlokalizowane są na średnich neuronach kolczystych [20,21]. Te GABA-ergiczne neurony projekcyjne tworzą dwa główne szlaki łączące prążkowie z jądrami wyjściowymi jąder podstawnych, wewnętrzną częścią gałki bladej i częścią siatkowatą istoty czarnej (Ryc. 1B). Neurony prążkowie tworzące tzw. szlak bezpośredni, unerwiają jądra wyjściowe jąder podstawnych, natomiast neurony tworzące tzw. szlak pośredni, unerwiają część zewnętrzną gałki bladej oraz jądro niskowzgórzowe, za pośrednictwem których sygnały są przekazywane do jąder wyjściowych. Charakterystyczną cechą tych połączeń jest selektywna ekspresja receptorów D1 albo D2. Neurony tworzące szlak bezpośredni charakteryzuje ekspresja receptora D1, a neurony tworzące szlak pośredni receptora D2 [22-24]. Dlatego też, neurony tworzące drogę bezpośrednią nazywa się umownie „neuronomi D1”, a neurony tworzące drogę pośrednią „neuronomi D2”. Klasyczny pogląd na funkcję obu szlaków zakłada, że drogi te zaangażowane są odpowiednio w inicjację i hamowanie ruchu. Współcześnie uważa się również, że neurony D1 i D2 odgrywają istotną rolę w uczeniu się ze wzmocnieniem [25,26].

UCZENIE SIĘ ZE WZMOCNIENIEM

W serii eksperymentów przeprowadzonych na początku lat 90 ubiegłego wieku Wolfram Schultz i jego współpracownicy zaobserwowali, że neurony dopaminergiczne śródmózgowia u naczelników odpowiadają fazową aktywacją na nieoczekiwane dostarczenie zwierzęciu słodkiego płynu lub jedzenia (przegląd tych doświadczeń został omówiony w [8]). Gdy dostarczenie nagrody poprzedzone było prezentacją bodźca zapowiadającego przyszłe wzmocnienie neurony dopaminergiczne zaczynały reagować wzrostem aktywności fazowej na pojawienie się owego bodźca, ale nie samej nagrody. Natomiast, gdy spodziewana nagroda była pominięta neurony dopaminergiczne odpowiadały chwilową pauzą aktywności elektrycznej. Opierając się na obserwacjach Schultza, Read Montague i Peter Dayan zasugerowali, że aktywność neuronów dopaminergicznych może kodować informację o rozbieżności pomiędzy wynikiem oczekiwanym a wynikiem uzyskanym, tj. błędzie przewidywania nagrody [27,28]. Ów błąd sygnalizowany przez neurony dopaminergiczne umożliwia aktualizację posiadanej wiedzy na temat wartości działań prowadzących do uzyskania wzmocnienia i oczekiwanej przyszłej konsekwencji owych działań. Późniejsze badania wykazały również, że aktywność neuronów dopaminergicznych modulowana jest przez prawdopodobieństwo uzyskania nagrody i jej wielkość [29,30]. Obserwacje te stanowiły podstawę do

przypuszczenia, że neurony dopaminergiczne kodują informacje o ryzyku i oczekiwanej wartości nagród – zmiennych ekonomicznych istotnych dla procesu podejmowania decyzji opartych o wartość.

Dowodem na bezpośredni związek pomiędzy aktywnością fazową neuronów dopaminergicznych a uczeniem się ze wzmocnieniem są obserwacje pokazujące, że stymulacja neuronów dopaminergicznych śródmózgowia prowadzi do wzmocnienia i powtarzania działań powiązanych ze stymulacją [31-33]. Proponowanym mechanizmem działania dopaminy jest jej wpływ na modyfikację plastyczności synaps korowo-prążkowiowych [34-36]. Uważa się, że fazowe uwalnianie dopaminy towarzyszące działaniu, które doprowadziło do nieoczekiwanego uzyskania nagrody, prowadzi do wzmocnienia połączeń synaptycznych w neuronach aktywnych podczas tego zdarzenia, zwiększając tym samym prawdopodobieństwo jego powtórzenia w przyszłości. Przykładem stanowiącym potwierdzenie tej hipotezy jest obserwacja, że stymulacja neuronów dopaminergicznych istoty czarnej, w sposób zależny od aktywacji receptora D1, wzmacnia połączenia synaptyczne między korą a neuronami projekcyjnymi prążkowie, a siła tego wzmocnienia dodatnio koreluje z szybkością uczenia się instrumentalnej reakcji samodrażnienia mózgu [37]. Późniejsze badania wykazały również, że bezpośrednia aktywacja neuronów D1 jest wystarczająca do wywołania długotrwałego wzmocnienia zachowania w sposób niezależny od aktywacji samych receptorów dopaminowych [25]. Co więcej, w sytuacji wyboru między konkurencyjnymi kursami działania, aktywacja neuronów D1 lub D2 w grzbietowym prążkowie zmienia oczekiwaną wartość dostępnych działań i wpływała na dokonanie przyszłego wyboru [26]. Obserwacje te są zgodne z poglądem, że prążkowie koduje informację o oczekiwanej wartości działań, a dopamina zapewnia sygnał niezbędny do jej aktualizacji [37,38]. Z doświadczeń tych wynika więc, że aktywność fazowa neuronów dopaminergicznych oraz plastyczność neuronów dopaminoceptywnych prążkowie stanowi neuronalny substrat uczenia się ze wzmocnieniem i podejmowania decyzji o wyborze działań o największej oczekiwanej wartości.

W badaniach na ludziach wykorzystujących funkcjonalne obrazowanie mózgu wykazano, że sygnał zależny od poziomu natlenienia krwi rejestrowany w obszarze prążkowie oraz śródmózgowia koduje informację o błędzie przewidywania nagrody i jej oczekiwanej wartości [39-43]. Co więcej, w badaniu, w którym osobom badanym podawano prekursor dopaminy lewodopę oraz antagonistę receptorów dopaminowych D2 haloperidol, wykazano, że leki te odpowiednio zwiększają lub zmniejszają prawdopodobieństwo wyboru częściej nagradzanego działania [42]. Ciekawym wnioskiem z tych badań jest to, że u ludzi nagroda pieniężna wywołuje taki sam stopień aktywacji obszarów mózgu zaangażowanych w ocenę działania co nagroda naturalna. Oznacza to, że u ludzi układ dopaminowy odgrywa rolę w podejmowaniu decyzji ekonomicznych. Interpretacja wyników tych badań nie jest wprawdzie wolna od ograniczeń, ponieważ sygnał zależny od poziomu natlenienia krwi nie odzwierciedla rzeczywistej aktywności układu dopaminowego. Niemniej jednak, obserwacje te wydają się potwierdzać, że neuronalny substrat kodowania błędu przewidy-

wania nagrody i uczenia się ze wzmocnieniem jest zakonserwowany w mózgu ssaków i ma istotne znaczenie dla podejmowania decyzji o znaczeniu adaptacyjnym.

Mając na uwadze rolę jaką układ dopaminowy odgrywa w kodowaniu informacji o nagrodzie przypuszcza się, że w przebiegu wielu chorób neurologicznych i psychiatrycznych może dochodzić do zaburzenia mechanizmów uczenia się ze wzmocnieniem. Ciekawe w tym kontekście są badania prowadzone na pacjentach z chorobą Parkinsona, u których w wyniku procesu chorobowego dochodzi do uszkodzenia neuronów dopaminergicznych i znacznego obniżenia uwalniania dopaminy w jądrach podstawnych. Pacjenci ci charakteryzują się wolniejszym uczeniem na podstawie konsekwencji dokonywanych wyborów oraz skłonnością do kierowania się negatywnymi, aniżeli pozytywnymi informacjami zwrotnymi [44,45]. Podanie pacjentom leków nasilających transmisję dopaminergiczną (np. lewodopy), przywraca wrażliwość na pozytywne informacje zwrotne i zwiększa szybkość uczenia się na podstawie pozytywnego wyniku podejmowanych działań. Zaburzenie kodowania informacji o nagrodzie i procesu uczenia się ze wzmocnieniem zaobserwowano także u osób cierpiących na inne choroby powiązane z dysfunkcją układu dopaminowego – depresję, schizofrenię czy uzależnienia [46,47]. Z przytoczonych badań wynika więc, że zaburzenie funkcji układu dopaminowego prowadzić może do zaburzenia procesów uczenia się opartego o nagrodę.

MOTYWACJA DO POSZUKIWANIA NAGRÓD

Dopamina wpływa nie tylko na wybór kierunku działania, ale również na proces jego inicjacji i podtrzymania [48]. Obserwacje te wspierane są przez doświadczenia pokazujące, iż wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy w brzusznej prążkowii poprzedza moment rozpoczęcia działania [31,49,50], zwłaszcza gdy działanie to charakteryzuje się wysokim wigorem [51]. Ponadto, doświadczenia farmakologiczne wskazują na to, że zablokowanie receptorów dopaminowych w obszarze brzusznej prążkowi wywołuje wydłużenie czasu do zaangażowania się w wykonanie działania skierowanego na zdobycie nagrody i obniża skłonność do wyboru działania wymagającego wykonania większego wysiłku [52-54]. Z badań tych wynika również, że zachowanie związane z samym celem działania, czyli np. podejście do podajnika, do którego dostarczana jest nagroda oraz jej konsumpcja, pozostają niezmiennymi. Oznacza to, że dopamina reguluje przede wszystkim fazę inicjacji działania i wydatkowania wysiłku, odpowiadając tym samym za aktywny aspekt motywacji [48,55].

Także u ludzi zaobserwowano związek pomiędzy aktywacją układu dopaminowego a oceną kosztu działania i podejmowaniem decyzji o wyborze działania związanego z wysiłkiem [56-58]. Co więcej, w badaniach, w których podawano ludziom lewodopę obserwowano wzrost wigoru działania skierowanego na pozyskanie nagrody [59,60]. U osób z chorobą Parkinsona oraz depresją obserwowano natomiast mniejszą skłonność do wyboru działania związanego z wysiłkiem oraz obniżenie wigoru [61,62]. W przypadku osób chorych na Parkinsona, nasilenie transmisji dopaminergicznej wywołane podaniem lewodopy, odwracało

deficyty motywacyjne [61]. Z badań tych wynika więc, że dopamina pełni istotną rolę w ocenie kosztu działania i regulacji wydatkowania wysiłku.

Zjawiskiem łączącym wpływ dopaminy na uczenie się ze wzmocnieniem i motywację jest proces przypisania wartości motywacyjnej bodźcom skojarzonym z nagrodą [63-65]. W wyniku tego procesu bodźce skojarzone z nagrodą uzyskują kontrolę nad zachowaniem, nasilając zachowania skierowane na jej zdobycie i stając się pożądanymi na równi z samą nagrodą. Przykładem tego jest zachowanie obserwowane u gryzoni, które oprócz eksploracji miejsca, do którego dostarczana jest nagroda, tzw. śledzenie celu (ang. *goal-tracking*) eksplorują również miejsce, gdzie prezentowany jest bodziec przewidujący nagrodę, tzw. śledzenie znaku (ang. *sign-tracking*). Zachowaniu skierowanemu na śledzenie znaku towarzyszy nasilone fazowe uwalnianie dopaminy w brzusznej prążkowii [65]. Co więcej, zachowanie skierowane na śledzenie znaku, ale nie zachowanie skierowane na śledzenie celu, hamowane jest przez blokadę receptorów dopaminowych [65,66]. Oznacza to, że podczas uczenia asocjacyjnego fazowa aktywacja neuronów dopaminergicznych umożliwia przypisanie wartości motywacyjnej bodźcom przewidującym nagrodę.

ZALEŻNA OD GLUTAMINIANU REGULACJA AKTYWNOŚCI NEURONÓW DOPAMINERGICZNYCH I PLASTYCZNOŚCI NEURONÓW DOPAMINOCEPTYWNYCH PRĄŻKOWIA

AKTYWNOŚĆ NEURONÓW DOPAMINERGICZNYCH ŚRÓDMÓZGOWIA

Zgodnie z hipotezą kodowania błędu przewidywania nagrody neurony dopaminergiczne śródmózgowia odpowiadają aktywacją o charakterze fazowym na dostarczenie zwierzęciu niespodziewanej nagrody lub nagrody większej niż oczekiwana. Uwalniana podczas tego zdarzenia dopamina moduluje plastyczość neuronów dopaminoceptywnych prążkowi, które kodują wartość dokonanego wyboru. Większość wiedzy na temat mechanizmu generowania aktywności fazowej przez neurony dopaminergiczne oraz związanej z tym plastyczości synaptycznej neuronów prążkowi pochodzi z doświadczeń wykonanych w anestezji lub na preparatach *ex vivo*. U zwierząt uśpionych obserwuje się bowiem występowanie spontanicznych epizodów aktywności fazowej, które nie różnią się czasem trwania czy częstotliwością wyładowań od epizodów aktywności związanych z prezentacją nagrody [11,67]. Dlatego też uważa się, że mechanizm powstawania aktywności fazowej u uśpionych oraz przytomnych zwierząt jest taki sam.

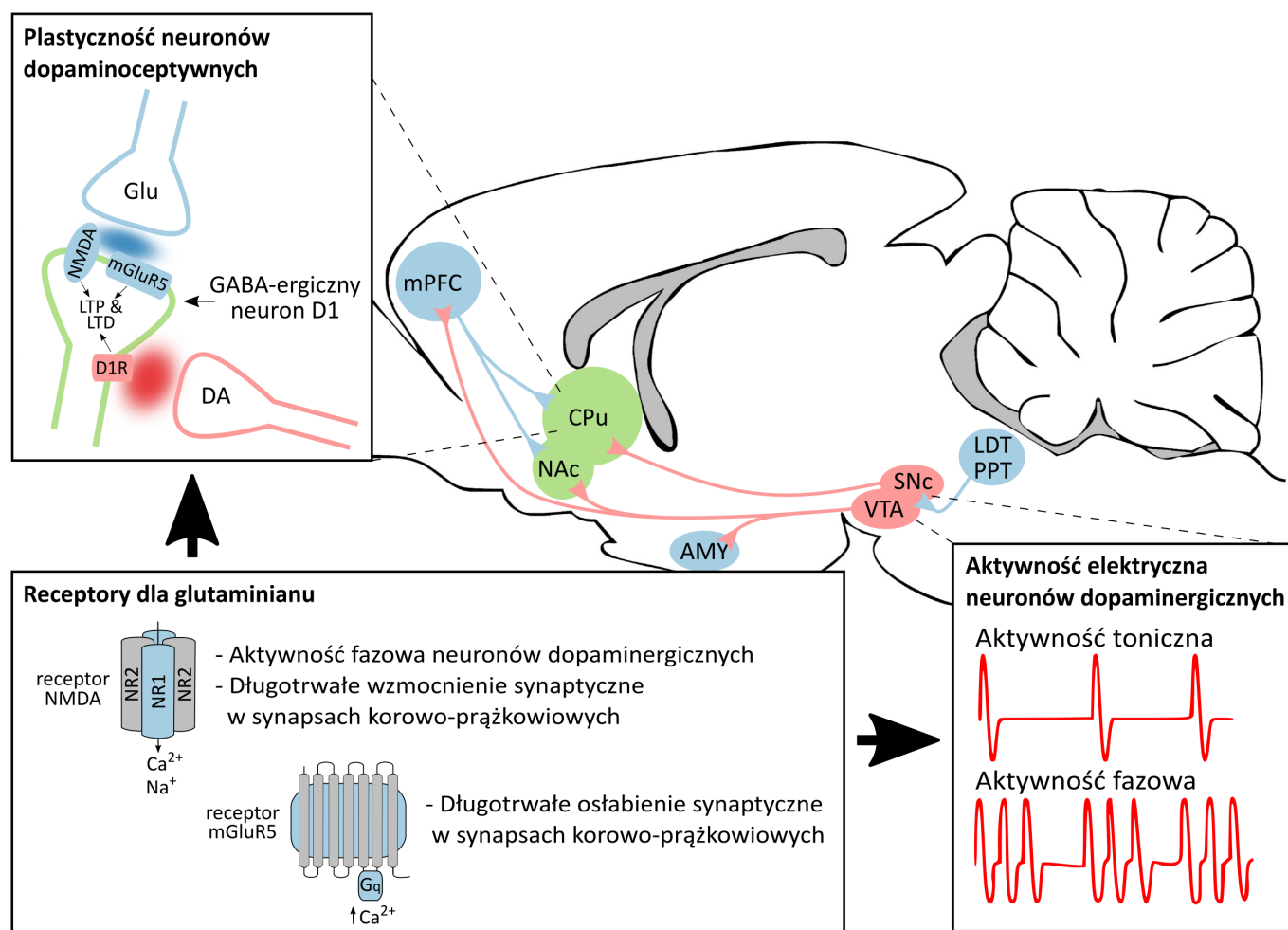
Głównym regulatorem aktywności fazowej neuronów dopaminergicznych śródmózgowia są receptory NMDA, jonotropowe receptory dla glutamianu, aktywowane przez kwas *N*-metylo-D asparaginowy (Ryc. 2). Podanie kwasu *N*-metylo-D-asparaginowego za pomocą jontoforezy prowadzi do gwałtownego wzrostu wyładowań o charakterze fazowym, a farmakologiczna blokada receptorów NMDA zaburza generowanie spontanicznych epizodów aktywności fazowej [68,69]. Zahamowaniu zależnej od receptora NMDA aktywności elektrycznej neuronów dopaminergicznych towarzyszy także zahamowanie fazowego

uwalniania dopaminy w brzusznej prążkowie [70,71]. Na podstawie przytoczonych badań wysunięto przypuszczenie, że przekazywanie sygnału, zależne od receptorów dla glutaminianu, może pełnić kluczową rolę w sygnalizowaniu błędu przewidywania nagrody. Za hipotezą tą przemawiają badania, w których wykorzystano zwierzęta z genetyczną inaktywacją receptorów dla glutaminianu w neuronach układu dopaminowego. Badania te wykazały, że usunięcie funkcjonalnych receptorów NMDA z neuronów dopaminergicznych hamuje aktywność fazową i osłabia fazowe uwalnianie dopaminy w prążkowie [72-74]. Niemniej, wadą dotychczas stosowanych modeli zwierzęcych było to, że mutacja zachodziła na wczesnym etapie rozwoju co wiązało się z występowaniem zmian kompensacyjnych, np.: wzrostem spontanicznej aktywności neuronów dopaminergicznych śródmózgowia [75,76]. Rozwiązaniem tego problemu było wytworzenie zwierząt z indukowalnym wariantem rekombinazy Cre (CreERT2), który umożliwił indukację mutacji w dorosłości [75]. Badania elektrofizjologiczne na tych zwierzętach wykazały, że indukacja mutacji u dorosłych myszy prowadzi do całkowitego zahamowania zależnej od receptora NMDA aktywności fazowej neuronów dopaminergicznych śródmózgowia oraz obniżenia poziomu ich spontanicznej aktywności [77].

PLASTYCZNOŚĆ NEURONÓW DOPAMINOCEPTYWNYCH PRĄŻKOWIA

Oprócz roli w kontrolowaniu aktywności neuronów dopaminergicznych, receptory dla glutaminianu mają również istotne znaczenie dla regulacji plastyczności synaps korowo-prążkowiowych (Ryc. 2), która może odpowiadać za aktualizację informacji o wartości działania przez neurony dopaminoceptywne prążkowie [34,35,78,79]. Z badań, w których analizowano zjawisko długotrwałego wzmocnienia (LTP) oraz osłabienia (LTD) synaptycznego wynika, że aktywacja receptorów NMDA zlokalizowanych na neuronach prążkowie, wyrażających ekspresję receptora D1 (czyli aktywowanych przez fazowo uwalnianą dopaminę), jest konieczna dla wywołania LTP oraz indukcji plastyczności strukturalnej [78,79]. Aktywacja metabotropowych receptorów dla glutaminianu z grupy I, zwłaszcza mGluR5, jest z kolei kluczowa dla wywołania LTD [78].

W badaniach wykorzystujących zwierzęta modyfikowane genetycznie wykazano, że utrata receptorów NMDA w neuronach GABA-ergicznym prążkowie powoduje zmiany w morfologii (mniejsze ciała komórkowe, krótsze dendryty) i aktywności tych neuronów oraz prowadzi do poważnego upośledzenia postnatalnego rozwoju zwierząt, co utrudnia



Rycina 2. Funkcja receptorów dla glutaminianu w układzie dopaminowym. Aktywacja jontropowych receptorów NMDA odpowiada za generowanie fazowego trybu aktywności elektrycznej neuronów dopaminergicznych śródmózgowia i jest konieczna dla wywołania LTP w synapsach korowo-prążkowiowych, z kolei aktywacja metabotropowych receptorów z grupy I, mGluR5, jest kluczowa dla wywołania LTD.

wykorzystanie tych zwierząt do badań behawioralnych [80,81]. Całkiem niedawno wytworzono jednak myszy z indukowalnym wariantem mutacji, selektywnie w neuronach D1 [82]. Zwierzęta te rozwijają się normalnie, a inaktywacja receptorów NMDA następuje w dorosłości. Badania elektrofizjologiczne wykazały, iż konsekwencją indukcji mutacji u tych myszy jest utrata zależnej od receptora NMDA komponenty pobudzającego prądu postsynaptycznego oraz osłabienie LTP w jądrze pólleżącym [82]. W przypadku zwierząt z inaktywacją metabotropowych receptorów dla glutaminianu z grupy I, dostępne są zwierzęta z utratą receptora mGluR5, selektywnie w neuronach D1 [83]. Pomimo działania mutacji na wczesnym etapie rozwoju u myszy nie obserwuje się niepożądanych zmian w rozwoju postnatalnym [84]. W wyniku mutacji ilość transkryptu mGluR5 w prążkowiu zredukowana jest do ~40%, czemu towarzyszy ~50% spadek ilości białka mGluR5 [83]. Elektrofizjologiczne konsekwencje utraty receptora mGluR5 w neuronach D1 dotychczas nie są znane. Mając jednak na uwadze znaczenie przekazywania sygnału zależnego od tego receptora dla powstawania LTD można przypuszczać, że właśnie ta forma plastyczności synaptycznej może być u tych zwierząt zaburzona.

WPŁYW KOMÓRKOWO SPECYFICZNEJ INAKTYWACJI RECEPTORÓW GLUTAMINIANU W UKŁADZIE DOPAMINOWYM NA UCZENIE SIĘ ZE WZMOCNIENIEM I MOTYWACJĘ

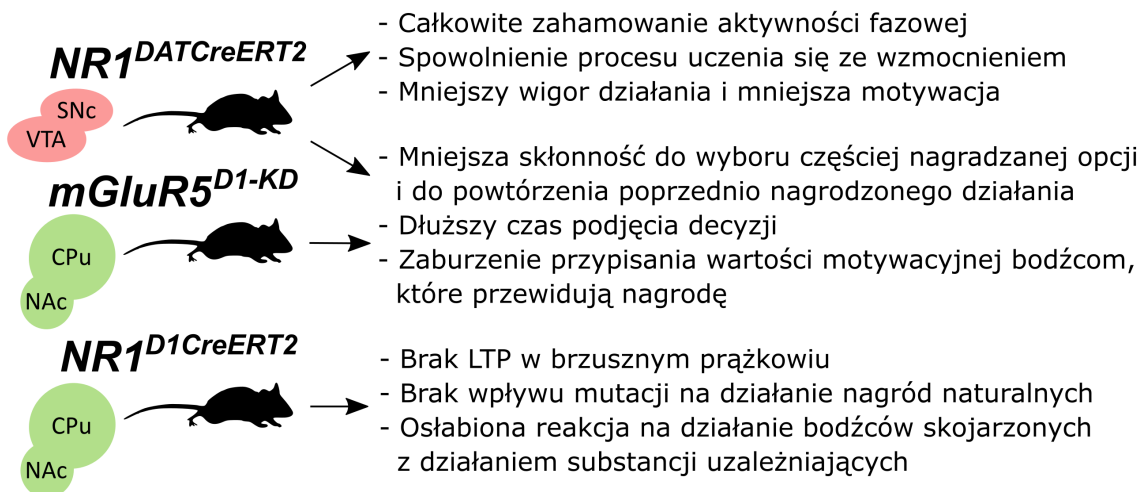
UCZENIE SIĘ ZE WZMOCNIENIEM

Z przytoczonych badań wynika, że aktywność fazowa neuronów dopaminergicznych śródmózgowia sygnalizuje błąd przewidywania nagrody, co ma kluczowe znaczenie dla zajęcia procesu uczenia się opartego na wzmocnieniu oraz że wykorzystanie zwierząt z selektywną inaktywacją receptorów dla glutaminianu stanowi cenne narzędzie do badania zachowań zależnych od fazowo uwalnianej dopaminy i związanej z tym plastyczności synaptycznej neuronów dopaminoceptywnych. W badaniach behawioralnych, w których badano proces uczenia się ze wzmocnieniem zaobserwowano, że myszy pozbawione receptorów NMDA w neuronach dopaminergicznych wolniej uczyły się na podstawie konsekwencji dokonywanych wyborów, a dokonane przez nie wybory miały losowy charakter i nie rozróżniały one wartości ich następstw [85]. Dodatkowo, zwierzęta te były mniej skłonne do powtórzenia poprzednio nagrodzonego wyboru. Niemniej jednak, w końcowej fazie eksperymentu zwierzęta z mutacją wybierały bardziej korzystną opcję równie często jak zwierzęta kontrolne co oznacza, iż zahamowanie zależnej od receptora NMDA aktywności fazowej neuronów dopaminergicznych spowolniło proces uczenia się na podstawie konsekwencji własnych działań, ale nie uniemożliwiło zaistnienia procesu uczenia się. Podobne zjawisko obserwowano wcześniej u zwierząt z konstytutywną mutacją, u których zauważono odroczonego efekt nabierania wprawy w wykonaniu testów instrumentalnych wzmacnianych nagrodą [72,86]. Zatem, zależna od receptora NMDA aktywność fazowa neuronów dopaminergicznych wydaje się mieć istotne znaczenie dla szybkości i wydajności procesu uczenia się ze wzmocnieniem, ale nie jest ona niezbędna dla zaistnienia samego procesu uczenia się.

Podobnie utrata receptorów mGluR5 w neuronach wyrażających ekspresję receptora D1 powodowała, iż zwierzęta z mutacją były mniej skłonne do powtórzenia poprzednio nagrodzonego wyboru oraz mniej skłonne do wybierania częściej nagradzanej opcji [85]. Zjawisko to tłumaczyć można zaburzeniem zdolności do aktualizacji wartości działania przez neurony prążkowie. W wyniku zaburzenia tego procesu zwierzę jest mniej wrażliwe na pozytywne wzmocnienie, a dokonywane przez nie wybory charakteryzują się większą losowością. Nie zaobserwowano jednak takiego efektu u zwierząt z indukowalną inaktywacją receptorów NMDA, co jest po części nieoczekiwane, ponieważ aktywacja receptorów NMDA w prążkowiu ma istotne znaczenie dla uczenia się na podstawie konsekwencji podejmowanych działań [87]. Potencjalnym wyjaśnieniem tego zjawiska może być różnica w ekspresji mutacji u obu szczepów. Wcześniejsze badania wykazały bowiem, iż ekspresja transgenu u myszy pozbawionych receptora mGluR5 jest wydajna w obszarze grzbietowego jak i brzuszego prążkowie [83,84]. Z kolei u myszy pozbawionych receptora NMDA mutacja jest skuteczna przede wszystkim w brzuszonym prążkowiu [82]. Różnica w wydajności mutacji ma o tyle istotne znaczenie, iż brzuszna część prążkowie zaangażowana jest w proces kojarzenia bodźca z wynikiem, podczas gdy grzbietowe prążkowie odgrywa kluczową rolę w uczeniu się na podstawie konsekwencji dokonanych wyborów [87-89]. Można więc przypuszczać, że modyfikacja plastyczności synaptycznej w neuronach dopaminoceptywnych grzbietowego, lecz nie brzuszego prążkowie, ma kluczowe znaczenie dla aktualizowania wartości działania, a gdy proces ten ulega zaburzeniu, jak ma to miejsce w przypadku zwierząt z utratą receptora mGluR5, skutkuje to większą losowością dokonywanych wyborów.

PRZYPISANIE WARTOŚCI MOTYWACYJNEJ BODŹCOM I MOTYWACJA DO POSZUKIWANIA NAGRÓD

W badaniach nad mechanizmem uczenia się asocjacyjnego zaobserwowano, iż myszy pozbawione w dorosłości receptorów NMDA w neuronach dopaminergicznych, uczą się wartości predykcyjnej bodźców prezentowanych w trakcie eksperymentu i poprawnie reagują na bodziec przewidyjący dostarczenie nagrody [90]. Wynik ten jest zgodny z obserwacjami poczynionymi w badaniach, w których wykorzystano zwierzęta z konstytutywną mutacją receptorów NMDA [73,86], co potwierdza, iż zahamowanie zależnej od receptora NMDA aktywności fazowej neuronów dopaminergicznych nie zaburza uczenia się asocjacyjnego i wykonania uwarunkowanej reakcji na bodziec. Interesującym jednak jest, że zachowanie związane z eksploracją podajnika, do którego dostarczana była nagroda, było nasilone w grupie zwierząt kontrolnych, ale nie u zwierząt z mutacją. Co więcej, u części zwierząt kontrolnych można było zaobserwować dużą skłonność do samodostarczenia bodźca skojarzonego z nagrodą, nawet jeżeli nie towarzyszyła temu prezentacja nagrody. Oznacza to, że dla zwierząt kontrolnych, ale nie dla myszy z mutacją, sam bodziec zyskał wartość nagradzającą i działał jako warunkowe wzmocnienie. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami wskazującymi na to, że doraźne zablokowanie receptorów NMDA w polu brzuszonym nakrywki blokuje warunkowe wzmocnienie oraz że fazowe uwalnianie dopaminy pośredniczy w pro-



Rycina 3. Efekty komórkowo specyficznej inaktywacji receptorów dla glutaminianu w układzie dopaminowym. NR1^{DATCreERT2} – mysz z indukowaną w dorosłości inaktywacją receptora NMDA w neuronach dopaminergicznych; mGluR5^{D1-KD} – mysz z *knock-downem* receptora mGluR5 w neuronach D1 (mutacja zachodzi zarówno w brzuszonym jak i grzbietowym prążkowie); NR1^{D1CreERT2} – myszy z indukowaną w dorosłości inaktywacją receptora NMDA w neuronach D1 (mutacja zachodzi głównie w brzuszonym prążkowie).

cesie przypisania wartości motywacyjnej bodźcom skojarzonym z nagrodą [65,91]. W wyniku tego procesu, bodźce skojarzone z nagrodą mogą nasilać zachowanie poszukiwawcze. Brak nasilenia zachowania poszukiwawczego oraz brak reakcji warunkowego wzmocnienia u myszy z mutacją, sugeruje, że u tych zwierząt proces atrybucji znaczenia jest zaburzony. Oznacza to, że przekazywanie sygnału zależne od receptora NMDA w neuronach dopaminergicznych ma kluczowe znaczenie dla regulacji tego procesu.

W kontekście motywacji interesujące jest również to, że badania elektrochemiczne pokazują, iż moment inicjacji działania nakierowanego na pozyskanie nagrody poprzedzony jest wzrostem zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy w brzuszonym prążkowie, związanym z fazowym trybem uwalniania neuroprzekaźnika [31,49,50]. Inaktywacji receptorów NMDA w neuronach dopaminergicznych towarzyszy z kolei opóźnienie podjęcia działania [72,85]. Co więcej, myszy z indukowalnym wariantem mutacji charakteryzują się dłuższym czasem bezruchu w teście wymuszonego pływania i są mniej skłonne do wykonania działania, które wymaga wysiłku, aby zdobyć nagrodę, co kojarzone jest z rozwojem objawów przypominających depresję [77]. Zatem, zależna od receptora NMDA aktywność neuronów dopaminergicznych reguluje proces inicjacji działania oraz wydatkowania wysiłku, odpowiadając tym samym za aktywny aspekt motywacji [48,55].

Selektywna inaktywacja receptorów mGluR5 w neuronach prążkowiec wyrażających ekspresję receptora D1 również prowadzi do zaburzenia procesu przypisania wartości motywacyjnej bodźcom skojarzonym z nagrodą i opóźnienia podjęcia działania [83,85]. U myszy pozbawionych receptorów NMDA, zaobserwowano zaburzenie procesu uczenia asocjacyjnego i uwarunkowanej odpowiedzi na bodziec skojarzony z nagrodą w przypadku zwierząt z konstytutywną mutacją [92], a u zwierząt z mutacją indukowaną w dorosłości wykazano z kolei, że bodźce powiązane z nagrodą naturalną wywołują normalną reakcję poszukiwania nagrody, natomiast w przypadku bodźców skojarzo-

nych z działaniem substancji uzależniających reakcja ta jest osłabiona [82]. Może to oznaczać, że mechanizm działania nagród naturalnych i substancji uzależniających w różny sposób angażuje plastyczność zależną od receptora NMDA w neuronach dopaminoceptywnych. Tak czy inaczej, można przypuszczać, że w przypadku neuronów prążkowiec transmisja zależna od glutaminianu również mediuje proces przypisania wartości motywacyjnej bodźcom skojarzonym z nagrodą.

WNIOSKI

Przytoczone badania, wykonane na zwierzętach z komórkowo specyficzną inaktywacją receptorów glutaminianu w układzie dopaminowym wykazały, że zaburzenie przekazywania sygnału zależnego od receptorów NMDA i mGluR5 w układzie dopaminowym prowadzi do nieprawidłowości w zakresie uczenia się ze wzmocnieniem oraz procesów motywacyjnych decydujących o szybkości podjęcia działania i jego wigorze (Ryc. 3). Zaburzenia motywacji i wrażliwości na działanie nagród stanowią często główną oś objawów towarzyszących chorobom psychicznym takim jak depresja, schizofrenia czy uzależnienia. Na podstawie omawianych w pracy wyników badań można wysunąć przypuszczenie, że mechanizmem leżącym u podłoża powstawania tych objawów mogą być zaburzenia w transmisji glutaminianergicznej, związanej z generowaniem aktywności fazowej neuronów dopaminergicznych i modulacją plastyczności neuronów dopaminoceptywnych. Oddziaływania farmakoterapeutyczne nakierowane na przywrócenie równowagi w zakresie przekazywania sygnału zależnego od receptorów dla glutaminianu w układzie dopaminowym mogłyby stanowić potencjalny cel terapii zaburzeń psychicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Björklund A, Dunnett SB (2007) Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 30: 194–202
2. Morales M, Margolis EB (2017) Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 18: 73–85

3. Witten IB, Steinberg EE, Lee SY, Davidson TJ, Zalocusky KA, Brodsky M, Yizhar O, Cho SL, Gong S, Ramakrishnan C, Stuber GD, Tye KM, Janak PH, Deisseroth K (2011) Recombinase-driver rat lines: tools, techniques, and optogenetic application to dopamine-mediated reinforcement. *Neuron* 72: 721–733
4. Lammel S, Steinberg EE, Földy C, Wall NR, Beier K, Luo L, Malenka RC (2015) Diversity of transgenic mouse models for selective targeting of midbrain dopamine neurons. *Neuron* 85: 429–438
5. Dahlström A, Fuxe K (1964) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand Suppl:SUPPL 232*: 1–55
6. Haber SN (2014) The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience* 282: 248–257
7. Ikemoto S (2007) Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 56: 27–78
8. Schultz W (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80: 1–27
9. Lammel S, Lim BK, Malenka RC (2014) Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology* 76 Pt B: 351–359
10. Roeper J (2013) Dissecting the diversity of midbrain dopamine neurons. *Trends Neurosci* 36:336–342
11. Paladini CA, Roeper J (2014) Generating bursts (and pauses) in the dopamine midbrain neurons. *Neuroscience* 282: 109–121
12. Wightman RM, Robinson DL (2002) Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with “reward.” *J Neurochem* 82: 721–735
13. Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA (2003) Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 6: 968–973
14. Lodge DJ, Grace AA (2006) The laterodorsal tegmentum is essential for burst firing of ventral tegmental area dopamine neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 5167–5172
15. Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ (2007) Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci* 30: 220–227
16. Glimcher PW (2011) Understanding dopamine and reinforcement learning: the dopamine reward prediction error hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 Suppl 3: 15647–15654
17. Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H (2004) Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res* 24: 165–205
18. Dreyer JK, Herrik KF, Berg RW, Hounsgaard JD (2010) Influence of phasic and tonic dopamine release on receptor activation. *J Neurosci* 30: 14273–14283
19. Goto Y, Otani S, Grace AA (2007) The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology* 53: 583–587
20. Dudman JT, Gerfen CR (2015) *The Basal Ganglia. W: Paxinos G (red) The Rat Nervous System 4th edition, str. 391–440*
21. Gerfen CR, Surmeier DJ (2011) Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 34: 441–466
22. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Sibley DR (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250: 1429–1432
23. Surmeier DJ, Song WJ, Yan Z (1996) Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 16: 6579–6591
24. Valjent E, Bertran-Gonzalez J, Hervé D, Fisone G, Girault J-A (2009) Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends Neurosci* 32: 538–547
25. Kravitz AV, Tye LD, Kreitzer AC (2012) Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat Neurosci* 15: 816–818
26. Tai L-H, Lee AM, Benavidez N, Bonci A, Wilbrecht L (2012) Transient stimulation of distinct subpopulations of striatal neurons mimics changes in action value. *Nat Neurosci* 15: 1281–1289
27. Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ (1996) A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci* 16: 1936–1947
28. Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275: 1593–1599
29. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299: 1898–1902
30. Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W (2005) Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 307: 1642–1645
31. Phillips PEM, Stuber GD, Heien MLAV, Wightman RM, Carelli RM (2003) Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature* 422: 614–618
32. Adamantidis AR, Tsai H-C, Boutrel B, Zhang F, Stuber GD, Budygin EA, Touriño C, Bonci A, Deisseroth K, de Lecea L (2011) Optogenetic interrogation of dopaminergic modulation of the multiple phases of reward-seeking behavior. *J Neurosci* 31: 10829–10835
33. Ilango A, Kesner AJ, Keller KL, Stuber GD, Bonci A, Ikemoto S (2014) Similar roles of substantia nigra and ventral tegmental dopamine neurons in reward and aversion. *J Neurosci* 34: 817–822
34. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M (2007) Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 30: 211–219
35. Surmeier DJ, Plotkin J, Shen W (2009) Dopamine and synaptic plasticity in dorsal striatal circuits controlling action selection. *Curr Opin Neurobiol* 19: 621–628
36. Wickens JR (2009) Synaptic plasticity in the basal ganglia. *Behav Brain Res* 199: 119–128
37. Lee D, Seo H, Jung MW (2012) Neural basis of reinforcement learning and decision making. *Annu Rev Neurosci* 35: 287–308
38. Samejima K, Ueda Y, Doya K, Kimura M (2005) Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science* 310: 1337–1340
39. D’Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, Cohen JD (2008) BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 319: 1264–1267
40. Knutson B, Taylor J, Kaufman M, Peterson R, Glover G (2005) Distributed neural representation of expected value. *J Neurosci* 25: 4806–4812
41. O’Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ (2004) Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304: 452–454
42. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442: 1042–1045
43. Rutledge RB, Dean M, Caplin A, Glimcher PW (2010) Testing the reward prediction error hypothesis with an axiomatic model. *J Neurosci* 30: 13525–13536
44. Frank MJ, Seeberger LC, O’reilly RC (2004) By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306: 1940–1943
45. Rutledge RB, Lazzaro SC, Lau B, Myers CE, Gluck MA, Glimcher PW (2009) Dopaminergic drugs modulate learning rates and perseveration in Parkinson’s patients in a dynamic foraging task. *J Neurosci* 29: 15104–15114
46. Heinz A, Schlagenhauf F, Beck A, Wackerhagen C (2016) Dimensional psychiatry: mental disorders as dysfunctions of basic learning mechanisms. *J Neural Transm (Vienna)* 123: 809–821
47. Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA (2015) Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 28: 7–12
48. Salamone JD, Correa M (2012) The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron* 76: 470–485
49. Roitman MF, Stuber GD, Phillips PEM, Wightman RM, Carelli RM (2004) Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J Neurosci* 24: 1265–1271

50. Syed ECJ, Grima LL, Magill PJ, Bogacz R, Brown P, Walton ME (2016) Action initiation shapes mesolimbic dopamine encoding of future rewards. *Nat Neurosci* 19: 34–36
51. Ko D, Wanat MJ (2016) Phasic Dopamine Transmission Reflects Initiation Vigor and Exerted Effort in an Action- and Region-Specific Manner. *J Neurosci* 36: 2202–2211
52. Floresco SB, Tse MITL, Ghods-Sharifi S (2008) Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology* 33: 1966–1979
53. Nicola SM (2010) The flexible approach hypothesis: unification of effort and cue-responding hypotheses for the role of nucleus accumbens dopamine in the activation of reward-seeking behavior. *J Neurosci* 30: 16585–16600
54. Salamone JD, Wisniecki A, Carlson BB, Correa M (2001) Nucleus accumbens dopamine depletions make animals highly sensitive to high fixed ratio requirements but do not impair primary food reinforcement. *Neuroscience* 105: 863–870
55. Salamone JD, Yohn SE, López-Cruz L, San Miguel N, Correa M (2016) Activational and effort-related aspects of motivation: neural mechanisms and implications for psychopathology. *Brain* 139: 1325–1347
56. Croxson PL, Walton ME, O'Reilly JX, Behrens TEJ, Rushworth MFS (2009) Effort-based cost-benefit valuation and the human brain. *J Neurosci* 29: 4531–4541
57. Kroemer NB, Guevara A, Ciocanea Teodorescu I, Wuttig F, Kobiella A, Smolka MN (2014) Balancing reward and work: anticipatory brain activation in NAcc and VTA predict effort differentially. *Neuroimage* 102 Pt 2: 510–519
58. Treadway MT, Buckholtz JW, Cowan RL, Woodward ND, Li R, Ansari MS, Baldwin RM, Schwartzman AN, Kessler RM, Zald DH (2012b) Dopaminergic mechanisms of individual differences in human effort-based decision-making. *J Neurosci* 32: 6170–6176
59. Beierholm U, Guitart-Masip M, Economides M, Chowdhury R, Düzel E, Dolan R, Dayan P (2013) Dopamine modulates reward-related vigor. *Neuropsychopharmacology* 38: 1495–1503
60. Guitart-Masip M, Chowdhury R, Sharot T, Dayan P, Düzel E, Dolan RJ (2012) Action controls dopaminergic enhancement of reward representations. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 7511–7516
61. Chong TT-J, Bonnelle V, Manohar S, Veromann K-R, Muhammed K, Tofaris GK, Hu M, Husain M (2015) Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson's disease. *Cortex* 69: 40–46
62. Treadway MT, Bossaller NA, Shelton RC, Zald DH (2012a) Effort-based decision-making in major depressive disorder: A translational model of motivational anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology* 121: 553–558
63. Berridge KC (2007) The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 191: 391–431
64. Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28: 309–369
65. Flagel SB, Clark JJ, Robinson TE, Mayo L, Czuj A, Willuhn I, Akers CA, Clinton SM, Phillips PEM, Akil H (2011) A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature* 469: 53–57
66. Saunders BT, Robinson TE (2012) The role of dopamine in the accumbens core in the expression of Pavlovian-conditioned responses. *Eur J Neurosci* 36: 2521–2532
67. Hyland BI, Reynolds JNJ, Hay J, Perk CG, Miller R (2002) Firing modes of midbrain dopamine cells in the freely moving rat. *Neuroscience* 114: 475–492
68. Chergui K, Charléty PJ, Akaoka H, Saunier CF, Brunet JL, Buda M, Svensson TH, Chouvet G (1993) Tonic activation of NMDA receptors causes spontaneous burst discharge of rat midbrain dopamine neurons in vivo. *Eur J Neurosci* 5: 137–144
69. Overton P, Clark D (1992) Iontophoretically administered drugs acting at the N-methyl-D-aspartate receptor modulate burst firing in A9 dopamine neurons in the rat. *Synapse* 10: 131–140
70. Sombers LA, Beyene M, Carelli RM, Wightman RM (2009) Synaptic overflow of dopamine in the nucleus accumbens arises from neuronal activity in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 29: 1735–1742
71. Wickham R, Solecki W, Rathbun L, McIntosh JM, Addy NA (2013) Ventral tegmental area $\alpha 6\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors modulate phasic dopamine release in the nucleus accumbens core. *Psychopharmacology (Berl)* 229: 73–82
72. Zweifel LS, Parker JG, Lobb CJ, Rainwater A, Wall VZ, Fadok JP, Darvas M, Kim MJ, Mizumori SJY, Paladini CA, Phillips PEM, Palmiter RD (2009) Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 7281–7288
73. Parker JG, Zweifel LS, Clark JJ, Evans SB, Phillips PEM, Palmiter RD (2010) Absence of NMDA receptors in dopamine neurons attenuates dopamine release but not conditioned approach during Pavlovian conditioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 13491–13496
74. Wang LP, Li F, Wang D, Xie K, Wang D, Shen X, Tsien JZ (2011) NMDA receptors in dopaminergic neurons are crucial for habit learning. *Neuron* 72: 1055–1066
75. Engblom D, Bilbao A, Sanchis-Segura C, Dahan L, Perreau-Lenz S, Balland B, Rodriguez Parkitna J, Luján R, Halbout B, Mameli M, Parlato R, Sprengel R, Lüscher C, Schütz G, Spanagel R (2008) Glutamate receptors on dopamine neurons control the persistence of cocaine seeking. *Neuron* 59: 497–508
76. Zweifel LS, Argilli E, Bonci A, Palmiter RD (2008) Role of NMDA receptors in dopamine neurons for plasticity and addictive behaviors. *Neuron* 59: 486–496
77. Jastrzębska K, Walczak M, Cieślak PE, Szumiec Ł, Turbasa M, Engblom D, Blasiak T, Rodriguez Parkitna J (2016) Loss of NMDA receptors in dopamine neurons leads to the development of affective disorder-like symptoms in mice. *Sci Rep* 6:317171.
78. Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ (2008) Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321:848–851.
79. Yagishita S, Hayashi-Takagi A, Ellis-Davies GCR, Urakubo H, Ishii S, Kasai H (2014) A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science* 345:1616–1620.
80. Beutler LR, Eldred KC, Quintana A, Keene CD, Rose SE, Postupna N, Montine TJ, Palmiter RD (2011) Severely impaired learning and altered neuronal morphology in mice lacking NMDA receptors in medium spiny neurons. *PLoS ONE* 6:e28168.
81. Ohtsuka N, Tansky MF, Kuang H, Kourrich S, Thomas MJ, Rubenstein JLR, Ekker M, Leeman SE, Tsien JZ (2008) Functional disturbances in the striatum by region-specific ablation of NMDA receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:12961–12966.
82. Sikora M, Tokarski K, Bobula B, Zajdel J, Jastrzębska K, Cieślak PE, Zygmunt M, Sowa J, Smutek M, Kamińska K, Golembiowska K, Engblom D, Hess G, Przewlocki R, Rodriguez Parkitna J (2016) NMDA Receptors on Dopaminergic Neurons Are Essential for Drug-Induced Conditioned Place Preference. *eNeuro* 3:ENEURO.0084-15.2016.
83. Novak M, Halbout B, O'Connor EC, Rodriguez Parkitna J, Su T, Chai M, Crombag HS, Bilbao A, Spanagel R, Stephens DN, Schütz G, Engblom D (2010) Incentive learning underlying cocaine-seeking requires mGluR5 receptors located on dopamine D1 receptor-expressing neurons. *J Neurosci* 30:11973–11982.
84. Rodriguez Parkitna J, Sikora M, Gołda S, Golembiowska K, Bystrowska B, Engblom D, Bilbao A, Przewlocki R (2013) Novelty-seeking behaviors and the escalation of alcohol drinking after abstinence in mice are controlled by metabotropic glutamate receptor 5 on neurons expressing dopamine d1 receptors. *Biol Psychiatry* 73:263–270.
85. Cieślak PE, Ahn WY, Bogacz R, Rodriguez Parkitna J (2018) Selective effects of the loss of NMDA or mGluR5 receptors in the reward system on adaptive decision-making. *eNeuro* 5:ENEURO.0331-18.2018.
86. James AS, Pennington ZT, Tran P, Jentsch JD (2015) Compromised NMDA/Glutamate Receptor Expression in Dopaminergic Neurons Impairs Instrumental Learning, But Not Pavlovian Goal Tracking or Sign Tracking. *eNeuro* 2:ENEURO.0040-14.2015

87. Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW (2005) Blockade of NMDA receptors in the dorsomedial striatum prevents action-outcome learning in instrumental conditioning. *Eur J Neurosci* 22: 505–512
88. Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O (2007) The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci* 27: 8161–8165
89. Yin HH, Ostlund SB, Balleine BW (2008) Reward-guided learning beyond dopamine in the nucleus accumbens: the integrative functions of cortico-basal ganglia networks. *Eur J Neurosci* 28: 1437–1448
90. Cieślak PE, Rodriguez Parkitna J (2019) Ablation of NMDA receptors in dopamine neurons disrupts attribution of incentive salience to reward paired stimuli. *Behav Brain Res* 363: 77–82
91. Wickham RJ, Solecki WB, Nunes EJ, Addy NA (2015) Distinct effects of ventral tegmental area NMDA and acetylcholine receptor blockade on conditioned reinforcement produced by food-associated cues. *Neuroscience* 301: 384–394
92. Parker JG, Beutler LR, Palmiter RD (2011) The contribution of NMDA receptor signaling in the corticobasal ganglia reward network to appetitive Pavlovian learning. *J Neurosci* 31: 11362–11369

Glutamate receptors in the dopamine system – function and role in reinforcement learning

Przemysław Eligiusz Cieślak ✉

Department of Neurophysiology and Chronobiology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University, Krakow

✉Corresponding Author: pe.cieslak@uj.edu.pl

Key words: dopamine, NMDA receptor, mGluR5 receptor, reinforcement learning, motivation

ABSTRACT

Midbrain dopamine neurons along with the major target of their projections, dopaminergic neurons in striatum, regulate reinforcement learning and motivation. The activity and plasticity in the dopamine system are largely dependent on excitatory glutamatergic transmission. The article describes the functional role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in driving the phasic activity in dopamine neurons, and a role of NMDA and metabotropic glutamate 5 (mGluR5) receptors in induction of plasticity in dopaminergic striatal medium spiny neurons. Based on published studies on genetically modified mice, the article further discusses how targeted loss of glutamate receptor-dependent signalling in dopamine system affects reinforcement learning and motivational processes. The conclusion of the article is the view that aberrant glutamate signalling in dopamine system may contribute to maladaptive behaviours, which are particularly often observed in mental disorders.

