

УДК 612.822.3

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ СИНАПСОВ КАК ФАКТОР СТРУКТУРНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

© 2019 г. И. В. Кудряшова*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия*

Поступила в редакцию 07.05.2018 г.

После доработки 08.06.2018 г.

Принята к публикации 14.06.2018 г.

В рамках представлений о структурной пластичности как основе долговременной памяти обосновано, что для начала процесса консолидации необходима дестабилизация молекулярного комплекса, поддерживающего существующее состояние синапса. В этот комплекс входят белки внеклеточного матрикса, включая молекулы клеточной адгезии, и транссинаптические белки, скелетные, стеллажные и якорные белки, которые являются основой для встраивания и поддержания сигнальных и регуляторных белков. Приведены экспериментальные данные, свидетельствующие о значении дестабилизации синапсов для успешного поддержания долговременной потенциации (LTP). Показано, что индукция структурных модификаций зависит от композиционного состава NMDA рецепторов и тесно связана с дестабилизацией белков цитоскелета. Предполагается, что не только в раннем онтогенезе, но и у взрослых животных взаимодействие САМКП с внутриклеточным доменом NMDA2B рецепторов необходимо для дестабилизации и активации синаптогенеза, а их вытеснение NMDA2A субъединицей способствует стабилизации синапсов. Обсуждается ключевая роль протеолиза в долговременной пластичности и дестабилизации синапсов.

Ключевые слова: структурная пластичность, долговременная потенциация, консолидация, NMDA2B рецепторы, дестабилизация, протеолиз

DOI: 10.1134/S1027813319010138

Морфофункциональная организация нейронных ансамблей является тем фактором, от которого, в значительной степени, зависит успешность приспособительной деятельности всего организма в целом. Специфический паттерн синаптической иннервации каждого из элементов системы нейронных формируется в процессе онтогенеза с учетом индивидуального опыта. Вместе с тем, процесс образования нейронных сетей при созревании новых форм приспособительного поведения не ограничивается исключительно прорастанием новых синапсов. Известно, что периоды интенсивного синаптогенеза, как правило, сопровождаются не менее интенсивной элиминацией значительного числа синапсов [1]. Полагают, что элиминации подвергаются функционально непригодные контакты, вновь образованные в ходе ненаправленного синаптогенеза или потерявшие свое значение на новой стадии развития.

Имеются основания полагать, что те же принципы используются при необходимости адаптивной реорганизации нейронных ансамблей в течение

всей жизни. С развитием новых методов, и, прежде всего, методов прижизненной визуализации появилась возможность непосредственного наблюдения структурных модификаций, свидетельствующих о реорганизации межнейронных взаимодействий при долговременной пластичности [1]. Такие изменения, которые в культуре нервных клеток или в раннем онтогенезе являются атрибутом структурной реорганизации пресинаптической афферентации, в некоторых отделах мозга, например, в гиппокампе, обнаруживаются при обучении взрослых животных. Было обнаружено, что не только в раннем онтогенезе, но и в мозге взрослых животных наблюдается синаптогенез и элиминация синапсов, подвижность шипиков, нейритогенез и изменение направления аксонных ответвлений [1]. Процессы нейрогенеза, синаптогенеза и элиминации синапсов, протекающие в мозге взрослых животных, по всей вероятности, могут свидетельствовать о возможности обновления структурной организации ансамблей.

* Адресат для корреспонденции: 117485 Россия, Москва, ул. Бутлерова, 5а, e-mail: iv_kudryashova@mail.ru.

ИНДУКЦИЯ И КОНСОЛИДАЦИЯ LTP. НЕСТАБИЛЬНОСТЬ РАННИХ МОДИФИКАЦИЙ

В том числе, такого рода модификации, согласно большинству литературных источников, наблюдаются при долговременной синаптической пластичности, сходной по своим свойствам с механизмами обучения и памяти [2]. Одной из наиболее изученных форм долговременной пластичности является долговременная потенция (LTP) [3]. Целый ряд фактов свидетельствует о том, что поздняя фаза LTP принципиально отличается от ранней. Показано, что ранние модификации не исчезают в условиях блокады синтеза белка, но сохранения при этом не происходит. Это означает, что в основе ранних модификаций лежат преимущественно посттрансляционные изменения уже существующих белков. Необходимо, однако, отметить, что такие состояния белков, как правило, нестабильны и нуждаются в постоянном присутствии соответствующего фермента. По этой причине сами по себе они не способны обеспечить поддержание LTP в отдаленные сроки.

Помимо самопроизвольного восстановления, например, при недостаточно интенсивной тета-инизации, депотенциация может развиваться в ходе текущей синаптической активации [4]. Это означает, что модификации постсинаптических рецепторов, несмотря на их преимущественный вклад в суммарную потенцию, являются недостаточным условием для длительного поддержания LTP [5]. Не исключено, что привлечение дополнительных рецепторов лишь способствует более эффективному взаимодействию всех активных входов, что может быть существенно для начала зависимого от синтеза белка периода консолидации, в течение которого принимается решение о необходимости сохранения долговременных синаптических модификаций [6].

СТРУКТУРНАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ СИНАПСОВ КАК ОСНОВА КОНСОЛИДАЦИИ

Полагают, что структурные модификации могут быть более надежной основой обучения и памяти [7]. Характерной особенностью поздней фазы LTP является необратимость достигнутых изменений. Оказалось, что в процессе консолидации изменение эффективности уже существующих синапсов пластичности сопровождается их структурной реорганизацией [8, 9]. В ходе LTP такие изменения наблюдаются в течение 2–30 мин после индукции, что по срокам совпадает с началом процесса консолидации [4]. Характерно, что именно в этот период блокада синтеза белка спо-

собна приостановить развитие долговременных модификаций.

Визуализация двигательной активности дендритных шипиков позволяет изучать вклад структурных модификаций в долговременную нейросетевую пластичность [10]. Изучение постсинаптических механизмов долговременной пластичности тесно связано с наблюдениями за поведением шипиков [5]. Подвижность этих образований сразу же привлекла внимание всех сторонников теории структурных модификаций как основы долговременной пластичности [10]. Считается, что встраивание дополнительных рецепторов и приток из дендритного ствола участвующих в синаптической потенциации белков и ферментов приводит к набуханию шипиков, которое наблюдается практически сразу после высокочастотного раздражения [11]. Между тем, целый ряд исследователей отмечает отсутствие прямых корреляций между увеличением объема шипиков и синаптической потенцией в фазе поддержания. В отсутствие стабилизирующих факторов размер шипиков, как правило, восстанавливается до исходного уровня, хотя процесс восстановления может занимать несколько часов [5, 11]. К тому же, увеличение шипиков, в отличие от синаптической потенциации, не требует синтеза новых белков [11]. Вместе с тем, обнаружено, что вслед за увеличением объема шипиков наступает дестабилизация всего шипикового аппарата [9]. При этом усиливается не только рост, но и ретракция шипиков [9]. Необходимо отметить, что их общее количество остается неизменным, что вероятно затрудняет обнаружение этого эффекта. Складывается впечатление, что при этом происходит обновление шипиков [9]. Авторы полагают, что элиминируются преимущественно неактивные входы.

Вместе с тем, синаптическая потенция сопровождается увеличением пропорции пресинаптически активных терминалей. При некоторых формах LTP наблюдаются изменения формы и числа не только дендритных шипиков, но и терминалей аксонов, а также числа синапсов [10]. Также как и другие виды нейропластичности, структурная реорганизация аксонного дерева, по-видимому, зависит от индивидуального опыта, причем по сравнению со структурной пластичностью шипикового аппарата информационная емкость аксональной структурной пластичности несравненно больше. Все эти факты дают основание предполагать, что не только постсинаптический, но и пресинаптический компартмент способен к морфологическим изменениям [12, 13].

Таким образом, простое увеличение эффективности проведения является лишь начальным этапом, и для эффективной консолидации необходима реорганизация и обновление синаптиче-

ских структур, или даже синапсов [14]. Есть мнение, что все разнообразие наблюдаемых в эксперименте структурных модификаций отражает разные этапы синаптогенеза [15]. По некоторым данным в экспериментах *in vivo* формирование долговременной памяти непосредственно коррелирует с признаками, которые, как считают авторы, свидетельствуют об образовании и стабилизации новых возбуждающих синапсов [11]. На этом основании предполагают, что условием перехода памяти в долговременную фазу является обновление пространственной организации синаптических взаимодействий между популяциями нейронов, числа и расположения синапсов [7].

Наряду с пластичностью глутаматергических входов, тормозные синапсы гиппокампа и коры также подвергаются структурно-функциональным модификациям, реагируя на изменения в уровне активации нейронов. Причем, также как и в глутаматергических окончаниях, структурные скоординированные модификации наблюдаются одновременно в пре- и постсинапсе [16]. Часть бутонов может исчезать и вновь появляться в зависимости от активности нейронов и, вероятно, активации ГАМК рецепторов. Такие “временные” синапсы имеют меньший размер бутона и слабо выраженные характерные для постсинапса признаки, включая отсутствие протрузии мембраны и типичных для тормозных синапсов маркеров. Полагают, что это, по-видимому, свидетельствует об их низкой эффективности [16]. В том числе, признаки таких модификаций обнаружены при LTP в поле CA1 гиппокампа взрослых животных [2]. Есть мнение, что образование и элиминация тормозных контактов, наряду с глутаматергическими синапсами, включена в процесс структурной реорганизации нейронных ансамблей, в том числе такие модификации могут иметь отношение к механизмам обучения и памяти [17].

СТАБИЛИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ СИНАПСОВ КАК ФАКТОР УСТОЙЧИВОСТИ К ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

Структура синапса поддерживается высокодинамичным “молекулярным ансамблем” стремящимся к состоянию относительно устойчивого равновесия [18]. В этот комплекс входят скелетные, стеллажные и якорные белки, которые являются основой для встраивания и поддержания сигнальных и регуляторных белков, определяющих свойства передаточной функции синапсов. В частности, стабильность глутаматных рецепторов в зоне синаптического контакта поддерживается белками постсинаптического уплотнения [18, 19]. Показано, что фармакологическая стабилизация актиновых филаментов приостанавливает спонтанные колебания в структуре AMPA кластеров [19]. Латеральная мобильность рецепторов зави-

сит также от внеклеточного матрикса [20]. Стабилизации синапсов способствуют молекулы клеточной адгезии и трансинаптические белки [18].

В концептуальных представлениях о долговременной пластичности достаточно редко обсуждается тот факт, что все необходимые для этого модификации развиваются на фоне механизмов, корректирующих любые отклонения от существующего гомеостаза и защищающих нейроны от сохранения не вполне обоснованных модификаций [21]. Тот факт, что при одних и тех же условиях индукции поддержание LTP может протекать с разной эффективностью, дает основание для гипотезы о существовании специальных сигналов, управляющих процессом консолидации. Характерной особенностью этого переходного периода является дестабилизация синаптических контактов [22]. Это проявляется в увеличении мобильности рецепторов и других, ассоциированных с ними белков [19, 23], включая ГАМК_A рецепторы [18, 24], повышенной рециркуляции участков постсинаптической мембраны [15], увеличении двигательной активности шипиков. Интересно, что большая часть вновь образованных филоподий тут же исчезает и только после стабилизации происходит быстрое созревание новых шипиков [25]. Эти и другие экспериментальные данные свидетельствуют о том, что начало процесса консолидации зависит от дестабилизации молекулярного комплекса, поддерживающего существующее состояние синапса [10, 22, 26], что увеличивает вероятность перехода всей системы к новому устойчивому функциональному состоянию [18].

ДЕСТАБИЛИЗАЦИЯ БЕЛКОВ ЦИТОСКЕЛЕТА

Молекулярной основой всех структурных модификаций и, в частности, образования и элиминации шипиков и аксонных ответвлений является реорганизация актинового цитоскелета. В реакции принимают участие множество вспомогательных белков, в целом образуя сложную систему регуляции двигательной активности локальных участков клеточной мембраны [18, 27]. Такого рода модификации начинаются при наличии дестабилизирующих F-актин сигналов [22], тогда как стабилизация F-актина останавливает его двигательную активность, фиксируя морфологию синаптических контактов в новом псевдоустойчивом состоянии [25]. В частности, нечто подобное происходит при консолидации долговременной синаптической потенциации [8, 28, 29]. Показано, что аппликация усиливающих дестабилизацию F-актина препаратов на переживающие срезы гиппокампа улучшает поддержание LTP, в частности в поле CA1 [4, 30–32], тогда как фармакологические агенты, блокирующие полимериза-

цию актина, предотвращают консолидацию ранних модификаций [4, 33].

Известно, что транслокация рецепторов к зоне синаптического контакта происходит с участием актинового цитоскелета, причем при условии его деполимеризации [34, 35]. Кроме того, реорганизация актинового цитоскелета необходима для компартментализации вновь синтезированных белков [33]. В пресинаптическом компартменте взаимодействие актина с тубулином имеет непосредственное отношение к управлению поведением пула секреторных везикул [36]. Что касается структурной пластичности, исследования молекулярных основ синаптогенеза и элиминации синапсов демонстрируют участие в структурных модификациях не только дендритов, но и пресинаптических афферентов, причем в основе двигательной активности шипиков и аксонных окончаний лежат одни и те же механизмы. В частности, перераспределение актина происходит при активации в пресинаптическом компартменте [36], что может иметь отношение, в том числе и к дестабилизации контактов с постсинаптическим партнером.

Специфика структурно-функциональных модификаций зависит от экспрессии “поздних” генов, продуктами которых являются все структурные белки, ферменты, белки каналов и рецепторов клеточной мембраны и т.д. [38]. Некоторые из этих генов могут иметь отношение к кластеризации AMPA рецепторов, синаптогенезу и регуляции направления движения конуса роста аксонных отростков. Существенно, что продукты активации ключевых для консолидации генов имеют отношение к элиминации функциональных компонентов постсинапса [39]. Так или иначе, анализ функционального значения продуктов транскрипции свидетельствует о том, что ключевые для консолидации процессы связаны с реорганизацией белков цитоскелета [4].

В фазе консолидации долговременной потенциации увеличивается экспрессия ассоциированного с цитоскелетом белка Arc, имеющего непосредственное отношение к реорганизации актинового цитоскелета [40]. Многочисленные эксперименты подтверждают, что воздействия, блокирующие позднюю фазу LTP сопровождаются также и снижением экспрессии Arc [40]. Более того, ингибирование транскрипции Arc само по себе оказалось достаточным для нарушения поздней фазы LTP без существенных последствий для ранней фазы [41]. Наряду с другими ключевыми для долговременной пластичности ферментами, Arc участвует как в закреплении, так и в интернализации AMPA рецепторов [42, 43]. Вместе с тем, Arc экспрессируется совместно с генами, ответственными за синаптогенез и контроль направления движения аксонных окончаний [44].

ЗАВИСИМОСТЬ КОНСОЛИДАЦИИ ОТ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА NMDA РЕЦЕПТОРОВ

Предрасположенность синапса к тем или иным структурным модификациям зависит от создаваемого многими эпигенетическими факторами “молекулярного профиля” синапса, включая текущие посттрансляционные модификации [6]. Одним из основных ферментов, ответственных за преобразование ранних модификаций в структурную реорганизацию синапсов, считается CaMKII [45–48]. CaMKII фосфорилирует постсинаптические стеллажные белки PSD-95, что приводит к их дестабилизации и сопровождается активацией синаптогенеза [23]. Этот фермент взаимодействует с актином и имеет отношение к росту нейритов и синаптогенезу [45, 49, 50].

При LTP ранние модификации связаны с активацией CaMKII, который фосфорилирует AMPA рецепторы [51]. Необходимо отметить, что первичная активация продолжается недолго, по некоторым данным не более минуты [52]. Достаточно долго активное состояние CaMKII может поддерживаться за счет аутофосфорилирования [53], однако этот механизм, как показывают экспериментальные исследования с использованием соответствующих ингибиторов, также имеет отношение скорее к индукции, чем поддержанию LTP [47, 54]. Имеются также данные об участии CaMKII в пресинаптических модификациях, что может быть опосредовано транссинаптическими белками [48]. Кроме того, под влиянием посттетанической активации CaMKII находятся, по всей вероятности, тормозные синапсы [55].

Необходимым условием консолидации является взаимодействие CaMKII с внутриклеточным доменом NMDA2B рецепторов [47, 53, 56, 57]. Это способствует встраиванию фермента в комплекс белков постсинаптического уплотнения [48]. Причем образование таких комплексов увеличивается при LTP [26, 53, 58] и напрямую коррелирует с эффективностью каждого из синапсов [52, 59, 60]. Интересно, что для блокады процесса консолидации достаточно одной единственной мутации, прерывающей возможность установить взаимодействие CaMKII с NMDA2B [47, 56]. Причем это происходит, несмотря на нормальную активацию самого фермента [56]. Обнаружено, что у таких животных полностью отсутствует поздняя LTP [56, 61]. Одновременно с этим, снижается постактивационное образование новых шипиков [62] и, по всей вероятности, синапсов, судя по частоте спонтанных миниатюрных ВПСП [46]. Вероятно поэтому, их общая плотность снижена [46]. Аналогичные изменения наблюдаются при дефиците NMDA2B субъединиц [49, 63], а увеличение их содержания, напротив, стимулирует процесс консолидации [64].

При этом потенцияция может развиваться даже в отсутствие NMDA2A субъединиц, хотя оптимальным считается наличие рецепторов, в состав которых входят сразу обе субъединицы [65]. В норме CaMKII обычно не образует связей с NMDA2A субъединицей. Интересно, что введение в клетку NMDA2A субъединиц с внутриклеточным доменом, способным присоединять CaMKII приводит к восстановлению нормальной плотности шипиков [46].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что не только в раннем онтогенезе, но и у взрослых животных соотношение GluN2A/GluN2B субъединиц и, соответственно, порог индукции LTP, меняются в зависимости от индивидуального опыта [57, 67], в том числе при индукции LTP [67, 68]. Одним из сигналов для такого изменения композиционного состава NMDA рецепторов может быть наблюдаемое в ходе консолидации образование CaMKII/NMDA2B комплекса [69]. С одной стороны, есть данные о том, что сама процедура обучения может провоцировать увеличение (по-видимому, временное) экспрессии ассоциированных с клеточной мембраной NMDA2B субъединиц, тем самым, как полагают авторы, улучшая процесс консолидации [70]. С другой стороны, в большинстве работ обнаружено, что в период консолидации LTP наблюдается долговременное увеличение доли GluN2A содержащих рецепторов [67, 68, 71]. Разная реакция обусловлена, прежде всего, некоторыми особенностями структуры субъединиц и, соответственно, свойствами эндоцитоза/экзоцитоза и латеральной диффузии [71, 72].

В совокупности с онтогенетическими исследованиями эти данные послужили основой для представлений о разной функции NMDA2A и NMDA2B субъединиц в консолидации долговременной пластичности синапсов [46, 58]. Авторы полагают, что для дестабилизации и активации синаптогенеза необходимы NMDA2B рецепторы, а их вытеснение NMDA2A субъединицей способствует стабилизации синапсов [73]. В частности, этому способствует изменение свойств проводимости, что приводит к увеличению порога индукции LTP [66]. К тому же, блокада NMDA2B рецепторов потенцированных синапсов делает их более устойчивыми к депотенциации и выработке LTD [74]. Полагают, что такая метапластичность синапсов может представлять один из существенных компонентов индивидуального опыта [66].

РОЛЬ ПРОТЕОЛИЗА В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ СИНАПСОВ

Необходимым условием структурной пластичности являются реакции контролируемого протеолиза [75–77]. В ходе консолидации наблюдается увеличение протеолитической активности

[77, 78]. В том числе, от протеолиза зависит, насколько эффективным будет поддержание LTP [77, 79]. Анализ субстратов наиболее важных для долговременной пластичности протеолитических ферментов дает основания предполагать, что их функции связаны, в том числе, с дестабилизацией и удалением белков, поддерживающих стационарное состояние синапсов [80]. При этом продукты протеолиза в равной степени представлены как в постсинаптических, так и в пресинаптических компартментах. Имеются некоторые основания полагать, что протеолиз может иметь отношение к потенциации тормозных синапсов [55].

Одним из наиболее интенсивно изучаемых протеолитических комплексов, ответственных за перераспределение синаптических белков в зависимости от индивидуального опыта являются протеасомы [78, 79, 81]. Высокая плотность протеасом обнаружена в дендритах, в частности, в гиппокампе [78]. Вместе с тем, субклеточное распределение протеасом, их активность и композиционный состав может, в свою очередь изменяться в зависимости от афферентного притока [81]. Показано, что активация NMDA рецепторов индуцирует CaMKII-зависимый транспорт протеасом из дендритного ствола к шипикам [80, 81]. Существенно, что к этому имеет непосредственное отношение взаимодействие CaMKII с NMDA2B рецептором [62, 78].

Протеасомы осуществляют направленный протеолиз тех белков, которые предварительно были помечены убиквитином. Убиквитинированию подвергаются многие синаптические белки, в том числе имеющие непосредственное отношение к долговременной пластичности [81]. Это могут быть рецепторы, протеинкиназы, многие синаптические белки, факторы транскрипции и другие белки [81]. Протеасомы имеют отношение к посттрансляционным модификациям и активации CaMKII. К субстратам протеасом относятся некоторые ферменты и факторы инициации трансляции и транскрипции [82]. В частности, протеолизу подвергаются как активаторы трансляции, так и репрессоры транскрипции, что может способствовать активации синтеза белка преимущественно за счет транскрипции генов [81, 82]. Соответственно, ингибирование протеасом, хотя и стимулирует зависимость от трансляции увеличение эффективности синапсов, тем не менее, приводит к существенному снижению NMDA-зависимого фосфорилирования CREB и CREB-зависимой экспрессии некоторых ключевых для консолидации генов, в частности, BDNF [81, 82].

Участие протеасом в сетевой нейропластичности распространяется, в том числе, и на тормозные синапсы. Убиквитинация ГАМК_A рецепторов является одним из механизмов регуляции эффективности тормозных синапсов. Показано, что

эндоцитоз ГАМК_A рецепторов происходит в результате их убиквитинации [83], что может иметь отношение к функциям протеасом в долговременной пластичности. Число ГАМК_A рецепторов на поверхности мембраны контролируется тирозин киназными рецепторами и сокращается при активации протеасом.

Зависимый от протеасом протеолиз белков наблюдается сразу после обучения. При блокаде протеасом улучшается индукция, но нарушается поздняя фаза LTP [81, 82, 84, 85]. Этот факт свидетельствует о значении протеасом на этапе консолидации [79, 81, 86, 87]. Учитывая тот факт, что от активности протеасом зависит рост нейритов и образование новых шипиков [62, 88], можно предположить, что консолидация нарушается из-за дефицита структурной пластичности.

При этом функции протеасом связывают с необходимостью дестабилизации существующих синаптических контактов [89]. К их функциям относится интернализация GluR1 субъединиц глутаматных рецепторов [90], регуляция композиционного состава NMDA рецепторов [91]. От убиквитинации зависит протеолиз ключевого для консолидации белка Arc [92]. При активации происходит убиквитин-зависимый протеолиз стеллажных белков постсинаптического уплотнения, тогда как ингибиторы протеасом способствуют их стабилизации [21, 82]. В частности, протеасомы участвуют в NMDA-зависимой деградации PSD-95, что приводит к дестабилизации постсинаптических рецепторов и каналов [93]. Вместе с тем, убиквитирование NMDA2B субъединиц делает их более доступными для протеолиза при попадании в цитозоль [91]. Такой механизм сокращения пула NMDA2B субъединиц, как уже отмечалось, может, по-видимому, способствовать последующей стабилизации синапсов.

Наряду с постсинаптическими функциями, исследуются функции протеасом в пресинаптических механизмах пластичности [78, 81]. Обсуждается значение протеасом в регуляции прорастания аксонных окончаний [90] и образования контакта с постсинаптическим нейроном, от выбора постсинаптического “партнера”, до степени разветвленности синаптических бутонов и, следовательно, числа образованных синапсов [94].

При обсуждении значения протеолиза в долговременной пластичности синапсов невозможно обойти вниманием группу калпаинов. Роль калпаина в долговременной пластичности синапсов подтверждается, в том числе, и при исследовании LTP [95–97]. К активации калпаина приводит вход кальция по NMDA каналам, причем калпаин 1 активируется сразу, тогда как активация калпаина 2 происходит с некоторой задержкой, что связывают с поздней фазой LTP и BDNF-зависимыми модификациями [98, 99].

Роль калпаинов в долговременной пластичности синапсов в значительной степени связана с их регуляторными функциями. К его субстратам относятся участвующие в долговременной пластичности киназы и фосфатазы [100]. Калпаин-зависимому протеолизу подвергаются глутаматные NMDA, AMPA и mGluR рецепторы, тогда как доступность NMDA рецепторов для калпаина ограничена в условиях их взаимодействия с кластерами PSD-95 [101]. Калпаин имеет отношение к активации синтеза белка в ответ на высокочастотное раздражение синаптических входов. При этом он выступает преимущественно как активатор трансляции, в частности, к субстратам калпаина относится один из репрессоров трансляции [102]. Калпаин регулирует активность ферментов, участвующих в фосфорилировании/дефосфорилировании ГАМК рецепторов [4]. Калпаин-зависимый протеолиз глутамат декарбоксилазы оказывает влияние на синтез ГАМК, тем самым и на эффективность ГАМК-ергической передачи [103].

Что касается структурной пластичности, данных, свидетельствующих о непосредственном участии калпаинов, достаточно мало. Полагают, что от активности калпаина зависит структурная стабильность локальных участков клеточной мембраны [104]. Не исключено, что к механизмам дестабилизации может иметь отношение тот факт, что после индукции LTP калпаин-зависимому протеолизу подвергается цитоскелетный белок спектрин [105] и некоторые белки, участвующие в реорганизации актинового цитоскелета [99]. Калпаин участвует в декластеризации постсинаптических стеллажных белков тормозных синапсов [106].

В рамках данного обзора определенный интерес представляют калпаин-зависимые модификации на пресинаптическом уровне. Помимо регуляции секреции медиатора и транспорта везикул [104], активация калпаина в пресинаптической терминали является одной из реакций, предшествующих репульсии конуса роста [107]. К субстратам калпаина относится пресинаптический белок GAP-43 [107] имеющий отношение к пресинаптическим структурным модификациям при LTP и обучении.

С другой стороны, субстратом калпаина является калпастатин — один из основных ферментов [100], ограничивающих активность каспазы-3 и, следовательно, ее участие в элиминации синапсов (“синаптический апоптоз”) [108]. В наших экспериментах LTP развивалась в зависимости от соотношения уровня активации калпаина и каспазы-3 [109]. В целом, поддержание LTP улучшалось при низкой активности калпаина и высокой активности каспазы-3 [110]. Существенно, что при этом задействованы пресинаптические механизмы пластичности [111]. К тому же обнаруже-

но, что если активация каспазы-3 происходит только в области дендритов, что достигается методом локальной фотостимуляции, это приводит к элиминации шипиков без каких либо признаков апоптоза [112]. Дефицит каспазы-3, напротив, приводит к разрастанию шипикового аппарата [112]. Все вместе дает основание предполагать, что калпаин, оставаясь активным на стадии консолидации, может приостанавливать начало структурных модификаций.

ДЕСТАБИЛИЗАЦИЯ БЕЛКОВ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ И ТРАНССИНАПТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ

Очевидно, что началу структурных модификаций препятствуют белки, поддерживающие морфологическое единство синапса, и их протеолиз является необходимым условием [77, 113, 114]. Поэтому дестабилизации синапсов может способствовать протеолиз белков клеточной адгезии и ослабление транссинаптических взаимодействий [76]. Дестабилизация белков клеточной адгезии и транссинаптических белков, по-видимому, является наиболее вероятным объяснением их причастности к ЛТР и механизмам обучения и памяти [77, 115].

Реорганизация поддерживающих структуру синапса белков регулируется внеклеточными протеиназами. В их секрети в ответ на высокочастотное раздражение синаптических входов участвуют и пресинаптический и постсинаптический компартменты [77]. Наиболее изучены в этом отношении металлопротеиназы [116]. Экспрессия металлопротеиназы-9 увеличивается сразу после тетанизации [117, 118], а ее участие в формировании ЛТР ограничено периодом не более 45 минут [119], причем при ингибировании фермента или при его пониженной экспрессии нарушается именно поздняя фаза ЛТР [117–120]. Таким образом, все данные свидетельствуют о том, что участие металлопротеиназы-9 (ММР-9) в ЛТР и обучении связано преимущественно с этапом консолидации.

Полагают, что роль ММР-9 в долговременной пластичности и ЛТР прежде всего связана с дестабилизацией шипикового аппарата [121]. Металлопротеиназа-9 участвует в протеолизе интегринов и взаимодействующих с ними белков, ограничивающих двигательную активность шипиков, что дает им возможность беспрепятственно расти и развиваться в ответ на активацию NMDA рецепторов [117, 121, 122]. Вместе с тем, структурные модификации естественным образом включают реинтеграцию постсинаптических белков [77]. В частности, интегрины удерживают рецепторы в зоне синаптического контакта [20]. Влияние ММР-9 на двигательную активность шипи-

ков сопровождается перераспределением NMDA и AMPA рецепторов [123].

Субстратом ADAM10 является нейролигин, взаимодействующий с пресинаптическим нейрексином с одной стороны и, с другой стороны, со стеллажными белками постсинаптического уплотнения, удерживая их в зоне синаптического контакта. Зависимый от ADAM10 протеолиз нейролигина наблюдается, в том числе и в нейронах взрослых животных, в частности, при NMDA-зависимой долговременной пластичности [124]. Существенно, что такая же дестабилизация этого комплекса характерна для процессов синаптогенеза [124]. Кроме того, к субстратам ADAM10 относится N-кадхерин [125]. Эти транссинаптические белки имеют отношение к образованию шипиков, синаптогенезу и долговременной пластичности [126]. Увеличение синтеза N-кадхерина наблюдается при индукции ЛТР [127], что способствует развитию пресинаптической пластичности, а по данным электронной микроскопии коррелирует с размером синапсов [128]. К тому же, металлопротеиназы участвуют в процессинге сигнальных молекул, регулирующих поведение аксональных конусов роста. Стабилизация контактов по окончании критического периода повышенной пластичности сопровождается снижением экспрессии металлопротеиназ [129]. От активности металлопротеиназ зависит также развитие тормозной иннервации, которая способствует стабилизации и ограничивает потенциацию глутаматергических синапсов [17].

Роль некоторых других внеклеточных протеиназ, хотя и подтверждается отдельными исследованиями, остается, тем не менее, недостаточно изученной. В необходимом для поддержания ЛТР протеолизе участвует активатор плазминогена tPA. В гиппокампе экспрессия tPA увеличивается в ответ на высокочастотное раздражение перфорантного пути [130], причем поддержание ЛТР ухудшается при блокаде tPA [131]. В ходе ЛТР происходит зависимый от tPA протеолиз ламинина [132]. Одним из ключевых событий, влияющих на эффективность консолидации ЛТР, является увеличение экспрессии BDNF [133]. Во внеклеточном пространстве происходит процессинг зрелой формы BDNF, который осуществляется продуктом активации tPA плазмином [134] и некоторыми металлопротеиназами. BDNF, являясь одним из ключевых для консолидации факторов, стимулирует развитие не только возбуждающих, но и тормозных синапсов [135]. Таким образом, вклад системы tPA/плазмин в поддержание ЛТР соответствует тем модификациям, которые в конечном итоге провоцируют рост синапсов. Необходимо также отметить, что к функциям этой системы относится протеолиз постсинаптических рецепторов, в том числе NMDA2B субъединиц [136], что может свидетельствовать о ее участии в

механизмах стабилизации и метапластичности. Сериновая протеиназа нейропсин, как полагают, вовлекается преимущественно на стадии ранней потенциации [137]. Необходимо, однако, отметить, что к его субстратам относятся белки клеточной адгезии L1-CAM [137] и некоторые участники системы, контролирующей рост и направление движения нейритов, в том числе и тормозных нейронов миндалины и гиппокампа [137].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представления о структурной пластичности как основе консолидации имеют некоторые преимущества по сравнению с классической концепцией протерения синапсов. Нейросетевые основы памяти гарантируют большую устойчивость к разного рода интерферирующим воздействиям, в том числе, текущим модификациям в ходе дальнейшей приспособительной деятельности, и относительную независимость от “молекулярного шума” [18]. Зависимость процессов консолидации и реконсолидации как от синтеза, так и от протеолиза белков [86, 87] может объясняться необходимостью элиминации старых и образования новых синаптических структур.

Неблагоприятные условия внешней среды, провоцирующие стресс реакцию и нейровоспаление, могут изменять баланс необходимых для структурной пластичности сигналов, к которым относятся, в первую очередь, цитокины [138–140] и глюкокортикоиды [141–143]. Аномальные изменения в структурной организации нейронных ансамблей могут представлять “анатомическую” основу хронических нарушений поведения и долговременной пластичности [142, 144–147].

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в соответствии с планом учреждения при финансовой поддержке РФФ (грант № 14-25-00136).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Butz M., Wörgötter F., van Ooyen A. // Brain Res. Rev. 2009. V. 60. № 2. P. 287–305.
2. Bourne J.N., Harris K.M. // Hippocampus. 2011. V. 21. № 4. P. 354–373.
3. Gulyaeva N.V. // Biochemistry (Mosc.). 2017. V. 82. № 3. P. 237–242.
4. Rex C.S., Gavin C.F., Rubio M.D., Kramar E.A., Chen L.Y., Jia Y., Haganir R.L., Muzyczka N., Gall C.M., Miller C.A., Lynch G., Rumbaugh G. // Neuron. 2010. V. 67. № 4. P. 603–617.
5. Blundon J.A., Zakharenko S.S. // Neuroscientist. 2008. V. 14. № 6. P. 598–608.
6. Gal-Ben-Ari S., Kenney J.W., Ounalla-Saad H., Taha E., David O., Levitan D., Gildish I., Panja D., Pai B.,

- Wibrand K., Simpson T.I., Proud C.G., Bramham C.R., Armstrong J.D., Rosenblum K. // Learn. Mem. 2012. V. 19. № 9. P. 410–422.
7. Caroni P., Donato F., Muller D. 2012. // Nat. Rev. Neurosci. V. 13. P. 478–490.
8. Chen L.Y., Rex C.S., Casale M.S., Gall C.M., Lynch G. // J. Neurosci. 2007. V. 27. № 20. P. 5363–5372.
9. De Roo M., Klausner P., Muller D. // PLoS Biol. 2008. V. 6. № 9. P. e219.
10. Bosch M., Castro J., Saneyoshi T., Matsuno H., Sur M., Hayashi Y. // Neuron. 2014. V. 82. P. 444–459.
11. Yang G., Pan F., Gan W.B. // Nature. 2009. V. 462. P. 920–924.
12. Lynch M.A. // Physiol. Rev. 2004. V. 84. № 1. P. 87–136.
13. Кудряшова И.В. // Нейрохимия. 2011. Т. 28. № 14. С. 261–273.
14. Lang C., Barco A., Zablow L., Kandel E.R., Siegelbaum S.A., Zakharenko S.S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. № 47. P. 16665–16670.
15. Toni N., Buchs P.A., Nikonenko I., Povilaitis P., Parisi L., Muller D. // J. Neurosci. 2001. V. 21. № 16. P. 6245–6251.
16. Dobie F.A., Craig A.M. // J. Neurosci. 2011. V. 31. P. 10481–10493.
17. Flores C.E., Nikonenko I., Mendez P., Fritschy J.M., Tyagarajan S.K., Muller D. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. V. 112. № 1. P. E65–E72.
18. Choquet D., Triller A. // Neuron. 2013. V. 80. № 3. P. 691–703.
19. Kerr J.M., Blanpied T.A. // J. Neurosci. 2012. V. 32. № 2. P. 658–673.
20. Frischknecht R., Heine M., Perrais D., Seidenbecher C.I., Choquet D., Gundelfinger E.D. // Nat. Neurosci. 2009. V. 12. P. 897–904.
21. Minerbi A., Kahana R., Goldfeld L., Kaufman M., Marom S., Ziv N.E. // PLoS Biol. 2009. V. 7. P. e1000136.
22. Meyer D., Bonhoeffer T., Scheuss V. // Neuron. 2014. V. 82. P. 430–443.
23. Steiner P., Higley M.J., Xu W., Czervionke B.L., Malenka R.C., Sabatini B.L. // Neuron. 2008. V. 60. № 5. P. 788–802.
24. Muir J., Arancibia-Carcamo I.L., MacAskill A.F., Smith K.R., Griffin L.D., Kittler J.T. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. V. 107. P. 16679–16684.
25. Zito K., Scheuss V., Knott G., Hill T., Svoboda K. // Neuron. 2009. V. 61. P. 247–258.
26. Redondo R.L., Okuno H., Spooner P.A., Frenguelli B.G., Bito H., Morris R.G. // J. Neurosci. 2010. V. 30. № 14. P. 4981–4989.
27. Lunardi P., Sachser R.M., Sierra R.O., Pedraza L.K., Medina C., de la Fuente V., Romano A., Quillfeldt J.A., de Oliveira Alvares L. // Mol. Neurobiol. 2018. V. 55. № 2. P. 958–967.
28. Kramár E.A., Lin B., Rex C.S., Gall C.M., Lynch G. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2006. V. 103. P. 5579–5584.
29. Lynch G., Rex C.S., Gall C.M. // Neuropharmacology. 2007. V. 52. P. 12–23.
30. Tamano H., Minamino T., Fujii H., Takada S., Nakamura M., Ando M., Takeda A. // Hippocampus. 2015. V. 25. № 8. P. 952–62.

31. Galvez B., Gross N., Sumikawa K. // *Neuropharmacology*. 2016. V. 105. P. 378–387.
32. Reinhard J.R., Kriz A., Galic M., Angliker N., Rajalu M., Vogt K.E., Ruegg M.A. // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 11613.
33. Ramachandran B., Frey J.U. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 12167–12173.
34. Gu J., Lee C.W., Fan Y., Komlos D., Tang X., Sun C., Yu K., Hartzell H.C., Chen G., Bamberg J.R., Zheng J.Q. // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. № 10. P. 1208–1215.
35. Rust M.B., Gurniak C.B., Renner M., Vara H., Morando L., Görlich A., Sassoè-Pognetto M., Banachabouchi M.A., Giustetto M., Triller A., Choquet D., Witke W. // *EMBO J.* 2010. V. 29. № 11. P. 1889–1902.
36. Gardiner J., Overall R., Marc J. // *Synapse*. 2011. V. 65. P. 249–256.
37. Sankaranarayanan S., Atluri P.P., Ryan T.A. // *Nat. Neurosci.* 2003. V. 6. P. 127–135.
38. Kathe C., Cammarota M., Medina J.H. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. V. 106. P. 40–47.
39. Flavell S.W., Greenberg M.E. // *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. V. 31. P. 563–590.
40. Panja D., Dagyte G., Bidinosti M., Wibrand K., Kristiansen A.M., Sonenberg N., Bramham C.R. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 46. P. 31498–31511.
41. Guzowski J.F., Lyford G.L., Stevenson G.D., Houston F.P., McLaughlin J.L., Worley P.F., Barnes C.A. // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 3993–4001.
42. Chowdhury S., Shepherd J.D., Okuno H., Lyford G., Petralia R.S., Plath N., Kuhl D., Huganir R.L., Worley P.F. // *Neuron*. 2006. V. 52. № 3. P. 445–459.
43. Huang F., Chotiner J.K., Steward O. // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 34. P. 9054–9067.
44. Wibrand K., Messaoudi E., Håvik B., Steenslid V., Løvlie R., Steen V.M., Bramham C.R. // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 23. № 6. P. 1501–1511.
45. Okamoto K., Okamoto K., Narayanan R., Lee S.H., Murata K., Hayashi Y. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. № 15. P. 6418–6423.
46. Gambrill A.C., Barria A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. № 14. P. 5855–5860.
47. Coultrap S.J., Bayer K.U. // *Trend. Neurosci.* 2012. V. 35.10. P. 607–618.
48. Sanhueza M., Lisman J. // *Mol. Brain*. 2013. V. 6. P. 10.
49. Akashi K., Kakizaki T., Kamiya H., Fukaya M., Yamasaki M., Abe M., Natsume R., Watanabe M., Sakimura K. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 10869–10882.
50. Fink C.C., Fink C.C., Bayer K.U., Myers J.W., Ferrell J.E. Jr., Schulman H., Meyer T. // *Neuron*. 2003. V. 39. № 2. P. 283–297.
51. Kristensen A.S., Kristensen A.S., Jenkins M.A., Banke T.G., Schousboe A., Makino Y., Johnson R.C., Huganir R., Traynelis S.F. // *Nat. Neurosci.* 2011. V. 14. № 6. P. 727–735.
52. Lee S.J., Escobedo-Lozoya Y., Szatmari E.M., Yasuda R. // *Nature*. 2009. V. 458. № 7236. P. 299–304.
53. Lisman J., Yasuda R., Raghavachari S. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. V. 13. № 3. P. 169–182.
54. Buard I., Coultrap S.J., Freund R.K., Lee Y.S., Dell'Acqua M.L., Silva A.J., Bayer K.U. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. 24. P. 8214–8220.
55. Marsden K.C., Shemesh A., Bayer K. U., Carroll R. C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2010. V. 107. P. 20559–20564.
56. Halt A.R., Dallapiazza R.F., Zhou Y., Stein I.S., Qian H., Juntti S., Wojcik S., Brose N., Silva A.J., Hell J.W. // *EMBO J.* 2012. V. 31. № 5. P. 1203–1216.
57. Dupuis J. P. Ladépêche L., Seth H., Bard L., Varela J., Mikasova L., Bouchet D., Rogemond V., Honnorat J., Hanse E., Groc L. // *Embo J.* 2014. V. 33. № 8. P. 842–861.
58. Foster K.A., McLaughlin N., Edbauer D., Phillips M., Bolton A., Constantine-Paton M., Sheng M. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 7. P. 2676–2685.
59. Zhang Y.P., Holbro N., Oertner T.G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. V. 105. P. 12039–12044.
60. Pi H.J., Otmakhov N., El Gaamouch F., Lemelin D., De Koninck P., Lisman J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. № 32. P. 14437–14442.
61. Barria A., Malinow R. // *Neuron*. 2005. V. 48. P. 289–301.
62. Hamilton A.M. Oh W.C., Vega-Ramirez H., Stein I.S., Hell J.W., Patrick G.N., Zito K. // *Neuron*. 2012. V. 74. № 6. P. 1023–1030.
63. Gardoni F., Mauceri D., Malinverno M., Polli F., Costa C., Tozzi A., Siliquini S., Picconi B., Cattabeni F., Calabresi P., Di Luca M. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 669–677.
64. Wang D., Cui Z., Zeng Q., Kuang H., Wang L.P., Tsien J.Z., Cao X., Chapouthier G. // *PLoS One*. 2009. V. 4. P. e7486.
65. Volianskis A., Bannister N., Collett V.J., Irvine M.W., Monaghan D.T., Fitzjohn S.M., Jensen M.S., Jane D.E., Collingridge G.L. // *J. Physiol. Lond.* 2013. V. 591. P. 955–972.
66. Yashiro K., Philpot B.D. // *Neuropharmacology*. 2008. V. 55.7. P. 1081–1094.
67. Grosshans D.R., Clayton D.A., Coultrap S.J., Brown-ing M.D. // *Nat. Neurosci.* 2002. V. 5. P. 27–33.
68. Bellone C., Nicoll R.A. // *Neuron*. 2007. V. 55. P. 779–785.
69. Sanz-Clemente A., Gray J. A., Ogilvie K. A., Nicoll R. A., Roche K. W. // *Cell Rep.* 2013. V. 3.3. P. 607–614.
70. Sun Y.Y., Cai W., Yu J., Liu S.S., Zhuo M., Li B.M., Zhang X.H. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 30743.
71. Yin X., Takei Y., Kido M.A., Hirokawa N. // *Neuron*. 2011. V. 70. P. 310–325.
72. Bard L., Sainlos M., Bouchet D., Cousins S., Mikasova L., Breillat C., Stephenson F.A., Imperiali B., Choquet D., Groc L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. P. 19561–19566.
73. Quinlan E.M., Lebel D., Brosh I., Barkai E. // *Neuron*. 2004. V. 41. P. 185–192.
74. Sachser R.M., Santana F., Crestani A.P., Lunardi P., Pedraza L.K., Quillfeldt J.A., Hardt O., Alvares Lde O. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 22771.
75. Кудряшова И.В. // *Нейрохимия*. 2009. Т. 26. № 3. С. 191–201.
76. Sonderegger P., Matsumoto-Miyai K. // *Trend. Neurosci.* 2014. V. 37. P. 413–423.
77. Salazar I.L., Caldeira M.V., Curcio M., Duarte C.B. // *Neurochem. Res.* 2016. V. 41. № 1–2. P. 156–82.
78. Bingol B., Sheng M. // *Neuron*. 2011. V. 69. P. 22–32.

79. Jarome T.J., Helmstetter F.J. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. V. 105. P. 107–116.
80. Cajigas I.J., Will T., Schuman E.M. // *EMBO J.* 2010. V. 29.16. P. 2746–2752.
81. Hegde A.N., Haynes K.A., Bach S.V., Beckelman B.C. // *Front. Mol. Neurosci.* 2014. Dec 1. V. 7. P. 96.
82. Dong C., Bach, S. V., Haynes, K. A., and Hegde, A. N. // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. P. 3171–3182.
83. Arancibia-Cárcamo L., Yuen E.Y., Muir J., Lumb M.J., Michels G., Saliba R.S., Smart T.G., Yan Zh., Kittler J.T., Moss S.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 41. P. 17552–17557.
84. Karpova A., Mikhaylova M., Thomas U., Knopfel T., Behnisch T. // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 4949–4955.
85. Santos A.R., Mele M., Vaz S.H., Kellermayer B., Grimaldi M., Colino-Oliveira M., Rombo D.M., Comprido D., Sebastiao A.M., Duarte C.B. // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. P. 3319–3329.
86. Bonin R.P., De Koninck Y. // *Trend. Neurosci.* 2015. V. 38. P. 336–344.
87. Borodinova A. A., Zuzina A.B., Balaban P.M. // *Biochemistry (Mosc.)*. 2017. V. 82. № 3. P. 243–256.
88. Hsia H.E., Kumar R., Luca R., Takeda M., Courchet J., Nakashima J., Wu S., Goebbels S., An W., Eickholt B.J., Polleux F., Rotin D., Wu H., Rossner M.J., Bagni C., Rhee J.S., Brose N., Kawabe H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. P. 13205–13210.
89. Kaang B.K., Choi J.H. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 970. P. 221–240.
90. Lin A., Hou Q., Jarzylo L., Amato S., Gilbert J., Shang F., Man H.Y. // *J. Neurochem.* 2011. V. 119. № 1. P. 27–39.
91. Jurd R., Thornton C., Wang J., Luong K., Phamluong K., Kharazja V., Gibb S. L., Ron D. // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 1. P. 301–310.
92. Mabb A.M., Je H.S., Wall M.J., Robinson C.G., Larsen R.S., Qiang Y., Correa S.A., Ehlers M.D. // *Neuron.* 2014. V. 82. P. 1299–1316.
93. Anggono V., Hagan R.L. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2012. V. 22. P. 461–469.
94. Johnston J.A., Madura K. // *Prog. Neurobiol.* 2004. V. 73. № 4. P. 227–257.
95. Khoutorsky A., Spira M.E. // *Learn. Mem.* 2009. V. 16.2. P. 129–141.
96. Amini M., Ma C.L., Farazifard R., Zhu G., Zhang Y., Vanderluit J., Zoltewicz J.S., Hage F., Savitt J.M., Lagace D.C., Slack R.S., Beique J.C., Baudry M., Greer P.A., Bergeron R., Park D.S. // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. P. 5773–5784.
97. Wang Y., Zhu G., Briz V., Hsu Y.T., Bi X., Baudry M. // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 3051.
98. Zadran S., Jourdi H., Rostamiani K., Qin Q., Bi X., Baudry M. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 1086–1095.
99. Briz V., Zhu G., Wang Y., Liu Y., Avetisyan M., Bi X., Baudry M. // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. P. 2269–2282.
100. Гуляева Н.В. // *Биохимия.* 2003. Т. 68. № 11. С. 1459–1470.
101. Dong Y.N., Waxman E.A., Lynch D.R. // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 49. P. 11035–11045.
102. Wang C. Huang Y. // *Mol. Cell. Biol.* 2012. V. 32. № 16. P. 3321–3332.
103. Monnerie H., Le Roux P.D. // *Exp. Neurol.* 2008. V. 213. № 1. P. 145–153.
104. Wu H.Y., Lynch D.R. // *Mol. Neurobiol.* 2006. V. 33. № 3. P. 215–236.
105. Jourdi H., Yanagihara T., Martinez U., Bi X., Lynch G., Baudry M. // *Neurochem. Int.* 2005. V. 46. № 1. P. 31–40.
106. Bausen M., Weltzien F., Betz H., O'Sullivan G.A. // *Mol. Cell. Neurosci.* 2010. V. 44. P. 201–209.
107. Zakharov V.V., Mosevitsky M.I. // *J. Neurochem.* 2007. V. 101. № 6. P. 1539–1551.
108. Mattson M.P., Duan W. // *J. Neurosci. Res.* 1999. V. 58. № 1. P. 152–166.
109. Кудряшова И.В., Онуфриев М.В., Гуляева Н.В. // *Нейрохимия.* 2012. Т. 29. № 2. С. 122–127.
110. Кудряшова И.В., Онуфриев М.В. // *Нейрохимия.* 2013. Т. 30. № 1. С. 29–34.
111. Кудряшова И.В., Онуфриев М.В., Гуляева Н.В. // *Нейрохимия.* 2014. Т. 31. № 3. С. 200–206.
112. Erturk A., Wang Y., Sheng M. // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. P. 1672–1688.
113. Mukhina I.V., Korotchenko S.A., Dityatev A.E. // *Neurochem. J.* 2012. V. 6. P. 89–99.
114. Tsien R.Y. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. P. 12456–12461.
115. Włodarczyk J., Mukhina I., Kaczmarek L., Dityatev A. // *Dev. Neurobiol.* 2011. V. 71. P. 1040–1053.
116. Huntley G.W. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. V. 13. P. 743–757.
117. Nagy V., Bozdagi O., Matynia A., Balcerzyk M., Okulski P., Dzwonek J., Costa R.M., Silva A.J., Kaczmarek L., Huntley G.W. // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 1923–1934.
118. Wiera G., Wozniak G., Bajor M., Kaczmarek L., Mozzymas J.W. // *Hippocampus.* 2013. V. 23. P. 529–543.
119. Wojtowicz T., Mozzymas J.W. // *Hippocampus.* 2010. V. 20. P. 917–921.
120. Meighan P.C., Meighan S.E., Davis C.J., Wright J.W., Harding J.W. // *J. Neurochem.* 2007. V. 102. P. 2085–2096.
121. Michaluk P., Wawrzyniak M., Alot P., Szczot M., Wyrembek P., Mercik K., Medvedev N., Wilczek E., De Roo M., Zuschratter W., Muller D., Wilczynski G.M., Mozzymas J.W., Stewart M.G., Kaczmarek L., Włodarczyk J. // *J. Cell Sci.* 2011. V. 124. P. 3369–3380.
122. Wang X.B., Bozdagi O., Nikitczuk J.S., Zhai Z.W., Zhou Q., Huntley G.W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. P. 19520–19525.
123. Szepesi Z., Hosy E., Ruszczycki B., Bijata M., Pyskaty M., Bikbaev A., Heine M., Choquet D., Kaczmarek L., Włodarczyk J. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 5. P. e98274.
124. Prox J., Bernreuther C., Altmeyen H., Grendel J., Glatzel M., D'hooge R., Stroobants S., Ahmed T., Balschun D., Willem M., Lammich S., Isbrandt D., Schweizer M., Horré K., De Strooper B., Saftig P. // *J. Neurosci.* 2013. V. 32. P. 12915–12928.
125. Malinverno M., Carta M., Epis R., Marcello E., Verpelli C., Cattabeni F., Sala C., Mulle C., Di Luca M., Gardoni F. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 48. P. 16343–16355.

126. Arikath J., Reichardt L.F. // *Trend. Neurosci.* 2008. V. 31. P. 487–494.
127. Bozdagi O., Wang X.B., Nikitczuk J.S., Anderson T.R., Bloss E.B., Radice G.L., Zhou Q., Benson D.L., Huntley G.W. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 30. P. 9984–9989.
128. Mendez P., De Roo M., Poglia L., Klauser P., Muller D. // *J. Cell Biol.* 2010. V. 189. № 3. P. 589–600.
129. Aujla P.K., Huntley G.W. // *J. Comp. Neurol.* 2014. V. 522. P. 1249–1263.
130. Qian Z., Gilbert M.E., Colicos M.A., Kandel E.R., Kuhl D. // *Nature.* 1993. V. 361. P. 453–457.
131. Zhuo M., Holtzman D.M., Li Y., Osaka H., DeMaro J., Jacquelin M., Bu G. // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 542–549.
132. Nakagami Y., Abe K., Nishiyama N., Matsuki N. // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 2003–2010.
133. Gulyaeva N.V. // *Biochemistry (Mosc.)*. 2017. V. 82. № 3. P. 301–307.
134. Nagappan G., Zaitsev E., Senatorov V.V. Jr., Yang J., Hempstead B.L., Lu B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 1267–1272.
135. Johnson-Venkatesh E.M., Umemori H. // *Eur. J. Neurosci.* 2010. V. 32. №2. P. 181–190.
136. Ng K.S., Leung H.W., Wong P.T., Low C.M. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 25520–25529.
137. Tamura H., Ishikawa Y., Shiosaka S. // *Rev. Neurosci.* 2013. V. 24. P. 365–374.
138. Kettenmann H., Kirchhoff F., Verkhratsky A. // *Neuron.* 2013. V. 77. P. 10–18.
139. Morris G.P., Clark I.A., Zinn R., Vissel B. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. V. 105. P. 40–53.
140. Wu Y., Dissing-Olesen L., MacVicar B.A., Stevens B. // *Trend. Immunol.* 2015. V. 36. № 10. P. 605–613.
141. McEwen B.S. // *Physiol. Rev.* 2007. V. 87. P. 873–904.
142. Lin Y.C., Koleske A.J. // *Annu. Rev. Neurosci.* 2010. V. 33. P. 349–378.
143. Liston C., Gan W.B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. 16074–16079.
144. Piser T.M. // *Brain Behav. Immun.* 2010. V. 24. № 4. P. 515–524.
145. Tishkina A., Stepanichev M., Kudryashova I., Freiman S., Onufriev M., Lazareva N., Gulyaeva N. // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 304. P. 1–10.
146. Gorbunova A.A., Kudryashova I.V., Manolova A.O., Novikova M.R., Stepanichev M.Y., Gulyaeva N.V. // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)*. 2017. V. 77. № 3. P. 244–253.
147. Onufriev M.V., Freiman S.V., Peregud D.I., Kudryashova I.V., Tishkina A.O., Stepanichev M.Y., Gulyaeva N.V. // *Biochemistry (Mosc.)*. 2017. V. 82. № 3. P. 275–281.

Molecular Basis of Destabilization of Synapses as a Factor of Structural Plasticity

I. V. Kudryashova

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Within the framework of ideas about structural plasticity as the basis of long-term memory, it is proved that destabilization of the molecular complex supporting the existing state of the synapse is necessary to start the consolidation process. This complex consists of proteins of extracellular matrix, including cell adhesion molecules and transsynaptic proteins, skeletal, scaffold, and anchoring proteins that form a basis for integration and maintenance of signaling and regulatory proteins. We review experimental data on the importance of destabilization of synapses for efficient maintenance of long-term potentiation (LTP). We demonstrate that induction of structural modifications depends on composition of NMDA receptors closely related to destabilization of proteins of the cytoskeleton. It is suggested that not only in early ontogeny but also in adult animals the interaction of CAMKII and the intracellular domain of NMDA2B receptors is necessary for destabilization and activation of synaptogenesis whereas its substitution for NMDA2A subunit promotes stabilization of synapses. A key role of proteolysis in long-term plasticity and destabilization of synapses is discussed.

Keywords: structural plasticity, long-term potentiation, consolidation, NMDA2B receptors, destabilization, proteolysis