

УДК 612.822.3

РЕОРГАНИЗАЦИЯ АКТИНОВОГО МАТРИКСА КАК ФАКТОР ПРЕСИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

© 2021 г. И. В. Кудряшова*

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

Поступила в редакцию 31.03.2021 г.

После доработки 05.04.2021 г.

Принята к публикации 07.04.2021 г.

В обзоре изложены современные представления о механизмах участия актина в координации пресинаптических функций. Помимо участия актинового цитоскелета в поддержании пространственной организации структуры синапса, к функциям актина относят транспорт и заякоривание необходимых для сигналинга белков, актиновый цитоскелет может ограничивать их латеральную диффузию, способствуя образованию функционально активных комплексов. Результаты исследований свидетельствуют о причастности актиновых филаментов пресинаптического компартмента к регуляции активности секреторного аппарата. Пресинаптический актин участвует в рециркуляции везикул, происходящая при этом реполимеризация актина зависит от условий активации. Предполагается, что деполимеризация актина может способствовать началу формирования обновленного актинового матрикса. Стабилизация этих модификаций после полимеризации актина может иметь отношение не только к постсинаптическим, но и к пресинаптическим механизмам долговременной пластичности.

Ключевые слова: пресинаптическая пластичность, консолидация, дестабилизация, реполимеризация актина, стабилизация

DOI: 10.31857/S1027813321030092

“Dynamic synapses as archives of synaptic history” (Yasui et al., 2005)

Известно, что в основе приспособительного поведения лежит образование новых нейронных ансамблей, которое сопровождается реорганизацией синаптических контактов [1, 2]. Очевидно, что при этом необходимы скоординированные модификации пресинаптического и постсинаптического компартмента. Свойства синапсов зависят от их молекулярного состава, и, прежде всего, от скелетных, стеллажных и якорных белков, которые поддерживают динамическое равновесие сигнальных и регуляторных белков [3].

РЕПОЛИМЕРИЗАЦИЯ АКТИНА ПРИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ

Одним из ключевых процессов, происходящих в синапсах при их структурно-функциональных модификациях, является реполимеризация актиновых филаментов [4, 5]. Об этом свидетельствуют исследования долговременной пластичности синапсов [6–10], основные результаты которых соответствуют изменениям в гиппокампе обучаю-

щихся животных [11, 12]. Полагают, что перепрограммирование актинового цитоскелета позволяет преодолеть устойчивое состояние синапса [13–15] и стабилизировать структурные последствия модификаций при “обучении” [2, 16].

При исследовании долговременной синаптической пластичности с использованием модели долговременной потенциации (ЛТР) было обнаружено, что для консолидации первичных модификаций необходима полимеризация актина [5–8, 10, 13–16]. Объясняя эти результаты, авторы предположили, что сразу после индукции образуются новые актиновые филаменты [14], которые в течение так называемой ранней фазы ЛТР (10–30 мин после индукции [17]) остаются неустойчивыми и легко реагируют на любые депотенцирующие сигналы [6, 8, 13, 14]. После стабилизации такие филаменты, по всей вероятности, приобретают защиту от действия дестабилизирующих факторов и, в частности тех, которые приводят к деполимеризации актина [10, 12–15, 18].

Подавляющее большинство этих публикаций основное внимание уделяют постсинаптическому компартменту [19–22]. В частности, было обнаружено, что образование F-актина усиливается при индукции ЛТР, что обеспечивает рост шипиков, который наблюдается в фазе консолидации

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

[7–9, 15, 16, 18, 22]. Вместе с тем, авторы одной из цитируемых работ обращают внимание на сходство структурных модификаций шипиков с поведением конусов роста аксонов [16]. Таким образом, не исключено, что полимеризация актина может иметь отношение и к пресинаптической потенциации.

ЛТР И ПРЕСИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

Очевидно, что после всех преобразований, связанных с реорганизацией постсинаптического компартмента, для образования полноценного контакта необходима сопряженность структурных модификаций пре- и постсинапса [23–26]. Известно, что пресинаптическая и постсинаптическая ЛТР может развиваться в одних и тех же синапсах [27–29], что типично для некоторых отделов гиппокампа [30–33]. К сожалению, эта область исследования представлена лишь немногочисленными исследованиями, косвенно свидетельствующими о влиянии пресинаптических модификаций на процесс консолидации [23, 34–36]. Вполне вероятно, что пресинаптические модификации, так же, как и в постсинапсе, тесно связаны с реорганизацией актинового цитоскелета [24], а заякоривание актиновыми филаментами всех наиболее известных молекул клеточной адгезии может способствовать согласованным модификациям пресинаптического и постсинаптического компартмента [25]. Очевидно, что от этих механизмов в равной степени зависят структурно-функциональные особенности и пресинаптического, и постсинаптического компартмента.

ФУНКЦИИ ПРЕСИНАПТИЧЕСКОГО АКТИНА. ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПОДХОД

Литературные данные об участии актина в регуляции пресинаптических функций представлены преимущественно работами, использующими в качестве объекта исследования беспозвоночных животных [37–41]. Пресинаптический компартмент центральной нервной системы позвоночных животных в силу некоторых методических ограничений менее доступен для исследования. Однако консервативность организации секреторного аппарата, по мнению большинства авторов, позволяет предполагать сходство молекулярных механизмов пресинаптической пластичности [40, 42, 43]. В частности, одним из общих для всех синапсов компонентов пресинаптического компартмента является актин [38, 44–46]. Его роль в регуляции эффективности синаптического проведения подтверждается в экспериментах на культуре центральных нейронов позвоночных животных, в том числе гиппокампа [3, 4, 46–50].

АКТИНОВЫЙ ЦИТОСКЕЛЕТ ПРЕСИНАПСА

В пресинаптическом компартменте актиновые филаменты образуют хорошо выраженный слой, выстилающий изнутри зону синаптического контакта. Кроме того, обогащенный актином цитоматрикс окружает активную зону пресинапса [37, 38, 46], причем часть филаментов соседствует с везикулами активной зоны [37, 38, 47]. Так же, как и в других клеточных компартментах, актиновые филаменты пресинапса образуют структурный каркас, удерживающий участвующие в регуляции секреции белки. Кроме того, образованные F-актином филаменты отвечают за транспорт и заякоривание везикул и участвующих в регуляции секреции белков в активную зону пресинапса [4, 39, 51–54]. В дополнение к этому, актиновый цитоскелет может ограничивать латеральную диффузию белков [46, 54–56], тем самым способствуя образованию функционально активных комплексов.

Исследования на простых нервных системах и культуре нервных клеток, в том числе и гиппокампа, свидетельствуют, что актин участвует в обновлении кластеров, эндоцитозе и рециркуляции везикул [4, 37, 38, 47, 48, 54, 57–59]. Экспериментальной основой этих представлений являются исследования, демонстрирующие основополагающую роль актина в формировании и дальнейшем развитии созревающих синапсов [60].

ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ АКТИНА ЗРЕЛЫХ СИНАПСОВ

Не так очевидны результаты исследования функций пресинаптического актина зрелых синапсов. С возрастом секреторный аппарат становится менее подверженным действию ограничивающих целостность актиновых филаментов препаратов, и в стационарных условиях не всегда удается обнаружить нарушения синаптической передачи после их аппликации [46, 48, 50]. На основании наблюдений за поведением созревающих синапсов было высказано предположение, что актин постепенно теряет связь с регуляторными функциями и в полностью созревших синапсах используется только в качестве цитоскелета [46]. Полагают, что неоднозначность или отсутствие эффектов может объясняться простой суммой нарушений двух противоположных функций актинового цитоскелета [4, 49], который в качестве барьера ограничивает секрецию [47], но при этом способствует мобилизации синаптических везикул. Не исключено, однако, что после созревания и стабилизации центральных синапсов высших позвоночных животных механизмы регуляции пресинаптического высвобождения медиатора становятся в той или иной степени независимыми от актинового цитоскелета.

Действительно, при созревании синапсы приобретают новые качества, и это, по-видимому, затрудняет выявление актин-зависимых механизмов. Главными детерминантами, определяющими вероятность выброса медиатора, становятся активность пресинаптических кальциевых каналов и специфический паттерн экспрессии входящих в состав SNARE комплекса везикулярных белков, по-разному реагирующих на входящий в пресинаптическое окончание кальций [61–64]. Аналогично, стелажные функции актина все больше замещаются другими стелажными белками [46, 60], хотя некоторые из них, в частности белки семейства PSD-95 или Bassoon, продолжают взаимодействовать с актином [47, 60].

История на этом не заканчивается и при обсуждении пресинаптических механизмов долговременной пластичности заслуживает внимания тот факт, что и после созревания центральных синапсов позвоночных животных актин не теряет своего значения, при необходимости включаясь в регуляцию секреции медиатора. Далее изложены аргументы, предполагающие активное участие пресинаптического актина в модификациях эффективности синапсов.

Каждый пресинаптический бутон заполнен везикулами, но только их небольшая часть готова к немедленному экзоцитозу [63]. Хотя четкой границы не существует, при аналитическом описании всего разнообразия механизмов, вовлеченных в регуляцию пресинаптических функций, их принято относить к пулу готовых к высвобождению везикул (readily releasable pool, RRP). Величина этого пула и вероятность выброса каждой из везикул являются ключевыми факторами, от которых и зависит эффективность синапса [63, 65, 66]. Число готовых к высвобождению везикул непостоянно и контролируется целой системой внутриклеточных посредников, включая актин [62, 66].

УЧАСТИЕ АКТИНА В ПОДДЕРЖАНИИ ПУЛА ГОТОВЫХ К ВЫСВОБОЖДЕНИЮ ВЕЗИКУЛ

С одной стороны, взаимодействие синаптических везикул резервного пула с актиновыми филаментами ограничивает их перемещение непосредственно в область активной зоны [45, 60]. С другой стороны, везикулы RRP пула, по некоторым данным, также могут взаимодействовать с актиновыми филаментами [60]. Не исключено, такие филаменты могут иметь отношение к удерживанию синаптических везикул в активной зоне, хотя большинство исследователей склоняются к тому, что их появление в активной зоне может быть связано с транспортной функцией актина. Так или иначе, присутствие актиновых филаментов скорее способствует, чем препятствует

ет большей концентрации синаптических везикул в активной зоне [60].

Фармакологическое разрушение актиновых филаментов приводит к уменьшению пула доступных для секреции везикул, хотя, по мнению авторов, наиболее существенной для этого эффекта мишенью являются филаменты, расположенные латеральнее активной зоны [37]. Объясняя этот факт, авторы предположили, что актиновые филаменты имеют отношение к транспорту везикул в ту зону, где происходит экзоцитоз. Интересно, что баланс между взаимодействующими с синаптическими везикулами и расположенными более латерально актиновыми филаментами непостоянен и зависит от синаптической активности [37]. Эту точку зрения разделяют авторы некоторых других работ [38, 47, 62].

В культуре нейронов гиппокампа объем RRP зрелых синапсов также заметно сокращается на фоне ингибитора полимеризации актина цитохалазина D [50], поэтому вполне вероятно, что по сути своей тот же механизм мобилизации синаптических везикул, за исключением некоторых особенностей молекулярного обеспечения, может сохраняться в течение всей жизни. В том числе, предполагается участие пресинаптического актина в прайминге так называемых быстрых везикул [53, 62]. К тому же, актиновые филаменты являются структурным каркасом, обеспечивающим поддержание миозина [16, 67], также участвующего в рециркуляции везикул [47, 62].

Готовность везикул к экзоцитозу зависит не только от интенсивности входящего кальция, но и от степени их удаленности от активных в данный момент каналов [68–70]. Исследование условий активации возбудимых клеток показало, что взаимодействие актиновых филаментов с $Ca_v\beta$ субъединицами кальциевых каналов имеет отношение к регуляции транспортных функций [71]. В пресинаптических окончаниях такое взаимодействие может способствовать направленному транспорту везикул непосредственно к источнику сигнала [4, 49, 72], и, соответственно, восстановлению пула готовых к употреблению везикул [50]. Этот механизм особенно необходим в условиях повышенной синаптической активности. Более того, в экспериментах на культуре нейронов гиппокампа было обнаружено, что RRP не только легче восстанавливается, но и растет при увеличении экспрессии ассоциированной с актином $Ca_v\beta$ субъединицы, что сопровождается увеличением спонтанной и вызванной секреции [50]. Этот эффект блокируется цитохалазином D [50].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АКТИНА С СИНАПСИНОМ ПРИ РЕЦИРКУЛЯЦИИ ВЕЗИКУЛ

Участие актина в подготовке секреторного аппарата к экзоцитозу осуществляется в тесном взаимодействии с синапсином [37, 73]. Синапсины относятся к семейству фосфопротеинов, непосредственно ассоциированных с синаптическими везикулами и актином [37, 73, 74]. Развитию представлений о механизмах совместного участия синапсинов и актина в мобилизации синаптических везикул немало способствовали исследования *in vitro* [37]. Взаимодействие синапсинов с актином регулируется их фосфорилированием [73, 75]. Дефосфорилированный синапсин прочно связан с молекулами актина, но сразу же отсоединяется от них при фосфорилировании [73, 75]. Это освобождает везикулы, делая их доступными для экзоцитоза [37]. Вслед за этим синапсин направляется в зону эндоцитоза, где вступает во взаимодействие с молекулами мономерного G-актина, что стимулирует образование нового актинового матрикса и его ассоциацию с восстановленными после эндоцитоза везикулами [37, 38].

К наиболее изученным фосфорилирующим синапсин протеинкиназам относится СаМКП [76]. В результате такого фосфорилирования увеличивается пул готовых к экзоцитозу везикул [76, 77]. МАРК фосфорилирует синапсин по другим сайтам, при этом основной эффект разобщения с актиновыми филаментами не изменяется, за исключением некоторых функциональных особенностей. В частности, сайты фосфорилирования МАРК, которые имеют отношение к регуляции секреции, в отличие от сайтов СаМКП, находятся в фосфорилированном состоянии в обычных условиях и дефосфорилируются кальцинейрином при деполимеризации пресинаптического окончания [78]. Таким образом, МАРК и кальцинейрин, скорее всего, задействованы на стадии рециркуляции везикул [38]. Ингибиторы МАРК ограничивают фосфорилирование синапсина и это приводит к снижению секреции [78].

В зрелых синапсах главной функцией синапсина является кластеризация рецепторов и восстановление пула доступных для экзоцитоза везикул [37, 38]. Благодаря взаимодействию с синапсином, актиновые филаменты отвечают, главным образом, за образование и поддержание резервного пула везикул [45, 60, 79]. Дефицит синапсинов приводит к истощению запасов синаптических везикул и ухудшению их рециркуляции [79, 80]. При этом обедняется латеральный актиновый матрикс и уменьшается число везикул в кластере [38]. Этот факт наглядно демонстрирует, что синапсин, по всей вероятности, оказывает влияние на опосредованные актином механизмы рециркуляции везикул. Полагают, что влияние этого механизма

распространяется прежде всего на везикулы резервного пула, а содержание везикул в активной зоне, вероятно, в меньшей степени зависит от синапсинов [80]. Интересно, что такое же снижение числа везикул обнаружено при дефиците стабилизирующих F-актин белков [81].

ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЙ АКТИН И ВЕРОЯТНОСТЬ ВЫБРОСА МЕДИАТОРА

Пресинаптический потенциал действия стимулирует вход кальция и экзоцитоз, причем число участвующих в экзоцитозе везикул, зависит не столько от числа готовых к экзоцитозу везикул, сколько от вероятности выброса медиатора [82], тем более, если сравнивать между собой разные синапсы. После аппликации приостанавливающего процесс полимеризации актина препарата на культуру нейронов гиппокампа, авторы обнаружили множественные эффекты, в том числе увеличение амплитуды вызываемых стимуляцией пресинаптических входов синаптических потенциалов, которое сопровождалось снижением фасилитации при парной стимуляции (PPF) [47]. PPF тест часто используют для определения вероятности выброса медиатора, и снижение PPF может быть признаком ее увеличения [65, 83].

В настоящее время не существует достаточно обоснованных представлений о механизмах влияния актина на вероятность выброса медиатора. Одним из возможных объяснений может быть зависимость вероятности выброса от величины RRP пула [84, 85]. Действительно, в условиях снижения величины входящего кальциевого тока, которое наблюдается, в частности, при деполимеризации актина [86], синаптическая депрессия сопровождается увеличением PPF [87].

Разнообразие эффектов при опустошении депо не всегда подтверждает такую закономерность [88, 89]. Тем не менее, сама возможность увеличения вероятности выброса позволяет предположить, что это может быть связано с истощением RRP вследствие увеличения спонтанной секреции при деполимеризации актина и ослаблении его барьерных функций. Однако маловероятно, что нарушение барьерных функций может объяснить полученные результаты. Во-первых, против этого свидетельствует увеличение амплитуды вызванных ВПСП, которое сопровождается удлинением актиновых филаментов [47]. Сами авторы считают, что барьерные функции даже улучшаются. К тому же, при аппликации цитохалазина D этот эффект не воспроизводится [47]. Что касается частоты спонтанных ВПСП, результаты не всегда совпадают и, как показано в другой работе, она может даже снижаться [48]. А главное, активирующее влияние латрукулина А на спонтанные и вызванные стимуляцией синаптические потенциалы не сопровождалось истощением RRP [47] и, следова-

тельно, вероятность выброса медиатора увеличивалась по другим, пока не очень ясным причинам. Тот факт, что введение фалоидина в постсинаптический нейрон не блокирует этот эффект латрукулина А, позволяет исключить участие постсинаптических механизмов [47]. К тому же, в этой и других работах не наблюдалось изменения амплитуды спонтанных ВПСП [47, 48]. Возможно, имеет значение расположение везикулы относительно канала [71, 90]. Известно, что синаптические везикулы, в зависимости от состава ассоциированных с ними белков, могут иметь разную вероятность выброса и эффективность пополнения медиатора [63]. В связи с этим обсуждается возможность направленного транспорта везикул с разной вероятностью выброса медиатора [61]. Экспрессия специфических маркеров могла бы обеспечить распределение везикул [91]. Авторы допускают такую возможность, хотя неизвестно, как это связано с цитоскелетом [61].

ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЙ АКТИН И КРАТКОВРЕМЕННАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

Еще более важным свойством межнейронных взаимодействий при реализации приспособительного поведения является их участие в генерации временного паттерна активации участвующих в нем нейронов. Кратковременная синаптическая пластичность позволяет обеспечить последовательное включение нейронов, создавая пространственно-временной паттерн активации нейронного ансамбля в целом. Нейроны, слабо реагирующие на первичный сигнал, не сразу вовлекаются в реализацию функций, но фасилитация синаптических входов на какое-то время увеличивает вероятность их последующей активации. Другие, уже выполнившие свою функцию нейроны могут дальше не участвовать в реализации функций, и в активирующих их синапсах развивается кратковременная депрессия. Исследования кратковременной синаптической пластичности используют целый ряд методических подходов, одним из которых является метод парной стимуляции моносинаптических входов с разными межстимульными интервалами.

Считается, что феномен парной фасилитации (PPF) имеет преимущественно пресинаптическую природу [92] и связан со следовыми эффектами, возникающими в пресинапсе после прохождения потенциала действия, в частности, с постепенным удалением ионов кальция в течение десятков миллисекунд [93]. Число вовлекаемых в экзоцитоз везикул зависит от концентрации кальция и это определяет увеличение секреции при повторной активации на фоне остаточного кальция. Во-первых, увеличение остаточного кальция создает дополнительные сайты секреции. Во-вторых, на остаточный кальций реагируют Ca^{2+} сенсоры, в

том числе те, которые модулируют активность пресинаптических кальциевых каналов [94]. События развиваются в зависимости от того, какой из Ca^{2+} сенсоров вступает в реакцию [94–96]. Характер кратковременных модификаций зависит также от экспрессии $Ca_v\beta$ субъединиц. В частности, экспрессия $Ca_v\beta_4$ способствует PPF, а кратковременную депрессию при парной стимуляции (PPD) связывают с $Ca_v\beta_{2a}$ субъединицей [97]. Активирующее влияние $Ca_v\beta_4$ прекращается после разобщения с актином [50].

Помимо основного, реакция на парную стимуляцию включает также ряд других сопутствующих механизмов, как правило, подавляющих PPF. Значимый вклад в снижение PPF вносят модификации постсинаптических рецепторов и модулирующее влияние входов другой медиаторной специфичности, преимущественно тормозных. Степень участия этих механизмов и их зависимость от актина не имеют прямого отношения к цели данного обзора и будут подробно рассмотрены в дальнейшем.

Изменение реакции при повторной активации может быть в той или иной степени связано с частичными потерями медиатора, особенно если до этого синапсы были более активны. С одной стороны, актин необходим для быстрого восстановления запасов медиатора [57, 98]. Обнаружено, что взаимодействие актина с $Ca_v\beta_4$ ускоряет восстановление пула доступных для экзоцитоза везикул [50]. В частности, от этого зависит быстрый, независимый от клатрина эндоцитоз, который происходит не больше чем за 50–100 мс по соседству с активной зоной [50]. Если объем RRP при этом увеличивается, очевидно, что это может приводить к увеличению PPF. В некоторых синапсах обнаружено, что и другие виды эндоцитоза также зависят от актина [59]. С другой стороны, из-за того, что фосфорилированный синапсин быстро связывается с F-актином, часть везикул остается за пределами активной зоны [62, 99], так что объем RRP и, соответственно, PPF уменьшается.

Необходимо отметить, что в процессе эндоцитоза с участием синапсина могут происходить отклонения, которые приводят не только к перераспределению синаптических везикул, но и к реорганизации структуры актинового матрикса. Актиновые филаменты состоят из молекул полимеризованного F-актина, но в тех же пресинаптических компартаментах обнаруживается достаточно много диффузно распространенного мономерного (глобулярного) G-актина, который образуется в том числе и при рециркуляции везикул [100]. Образовавшийся G-актин вновь используется для образования F-актина и обновления цитоматрикса, а способность синапсина удерживать молекулы G-и F-актина на близком расстоянии друг от друга способствует его полимеризации

[74, 101]. Характер взаимоотношений синапсов с актином, в том числе их “полимеризующий потенциал”, модулируется целым рядом регулируемых кальцинеирином белков [38].

Динамический баланс фосфорилированного и дефосфорилированного синапсина при разных режимах активации создает условия для постоянного обновления актиновых филаментов, что, в свою очередь, влияет на распределение ассоциированных с синапсином везикул [38]. По некоторым данным это может происходить не только в зоне эндоцитоза, но и внутри уже сформированных кластеров [38]. Вероятно, по этой причине изменение электрической активности может влиять на размер RRP [66].

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ФУНКЦИИ АКТИНА В ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

Роль актинового матрикса в регуляции секреции медиатора позволяет предположить, что его реорганизация, так же, как и в постсинапсе, может иметь отношение к пресинаптическим механизмам долговременной пластичности [4]. Наблюдения за поведением актиновых филаментов *in vitro* показывают, что большинство из них являются достаточно стабильными, другие же находятся в неустойчивом состоянии [39, 46]. Как правило, это короткие, склонные к деполимеризации филаменты, которые реагируют на подведение латрукулина А, быстро образуются и также быстро исчезают [47].

Так же, как и в постсинапсе, перераспределение пресинаптических филаментов зависит от электрической активности [38, 39, 46]. При активации плотность окружающих везикулы филаментов увеличивается за счет мобилизации из соседних областей и образования новых [38, 46]. Их увеличение в активной зоне по сравнению с состоянием покоя обнаруживается уже через 2 минуты после начала стимуляции [38]. Оказалось, что в основном нестабилен именно этот, вновь образованный F-актин [37].

Согласно развиваемым здесь представлениям, дестабилизация синапсов необходима для начала тех преобразований, которые могли бы обеспечить долговременное поддержание нового функционального состояния “обученного” синапса [2, 14, 60]. Полагают, что актин является главной мишенью для дестабилизирующих и стабилизирующих сигналов [10, 14, 17, 60]. В настоящее время неясно, связана ли ранняя стадия консолидации только с образованием новых короткоживущих филаментов [14], или же деполимеризация ранее существующих тоже необходима, как минимум, для обеспечения двигательной активности.

Не вызывает сомнения тот факт, что полимеризация и деполимеризация актина играет клю-

чевую роль в структурных изменениях пресинаптического компартмента за счет реорганизации цитоскелета [25, 102]. Вместе с тем, экспериментальных данных явно недостаточно, чтобы подтвердить возможность участия деполимеризации пресинаптического актина в дестабилизации синапсов на ранней стадии консолидации. Такая возможность не исключается благодаря наличию деполимеризующих актин регуляторных белков, реагирующих на активацию и участвующих в пресинаптической пластичности [4].

Актин-связывающий белок профилин участвует в обеспечении динамической нестабильности и реструктуризации актинового цитоскелета. Вместе с динамином и актином, с ним ассоциирован синапсин [103], что позволяет предположить его участие в эндоцитозе и рециркуляции везикул [38, 100]. Деполимеризация происходит при дефосфорилировании кофилина [104], активации миозина II [105], что может влиять на активность NMDA каналов [106]. Образованные в результате деполимеризации мономеры используются для образования новых молекул F-актина и удлинения старых. Не исключено, что при долговременной пластичности увеличение числа мономеров или их баланса с F-актином, вероятно, каким-то образом стимулирует процесс сборки и поэтому блокада миозина II ингибирует LTP [16].

После фосфорилирования кофилин инактивируется, что останавливает процесс деполимеризации и способствует дальнейшей полимеризации и росту филаментов [107]. Показано, что фосфорилирование кофилина происходит вслед за высокочастотным раздражением синаптических входов [16] и может иметь отношение к механизмам поддержания LTP в фазе стабилизации [10, 14]. К стабилизации F-актина в активной зоне пресинапса имеет отношение *riccolo* и некоторые другие регуляторные белки, функции которых связывают с обеспечением готовности синаптических везикул к экзоцитозу [62, 81, 108].

ИНГИБИТОРЫ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ И ДЕПОЛИМЕРИЗАЦИИ АКТИНА КАК МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ КОНСОЛИДАЦИИ

Некоторые дополнительные сведения о механизмах консолидации были получены в экспериментах с использованием ингибиторов полимеризации и деполимеризации актина. Разумеется, эксперименты с аппликацией ингибирующих или активирующих деполимеризацию и полимеризацию препаратов полностью не воспроизводят естественные условия. Ингибитор деполимеризации актина джасплакинолид проникает через клеточную мембрану [109], что в значительной степени снимает методические ограничения при исследовании функций пресинаптического актина в цен-

тральных синапсах высших позвоночных животных. Тот факт, что в поле CA1 переживающих срезов гиппокампа взрослых крыс LTP снижается, если тетанизация производится на фоне джасплакинолида, свидетельствует в пользу гипотезы о необходимости фазы дестабилизации, тем более, что индукция и самая ранняя фаза LTP не нарушались [14]. В зависимости от поступающих сигналов, LTP, как известно, может угашаться, а аппликация джасплакинолида предотвращает депотенциацию [13–15, 110]. Вполне вероятно, что джасплакинолид может улучшать поддержание LTP и как активатор полимеризации [109, 111].

Отсутствие данных не позволяет полностью перенести эти рассуждения на пресинаптические механизмы долговременной пластичности. Существенно, что в цитируемой выше работе джасплакинолид не препятствует увеличению F-актина в шипиках после индукции LTP [14]. Поэтому пресинаптические механизмы влияния джасплакинолида на развитие LTP можно считать вполне вероятными. Некоторые эффекты джасплакинолида, которые были получены при других режимах стимуляции, в норме не вызывающих долговременных модификаций, лишь косвенно свидетельствуют о возможности его влияния на пресинаптическую пластичность.

В культуре нейронов гиппокампа сочетание стандартной стимуляции с аппликацией джасплакинолида приводит к увеличению числа активных пресинаптических бутонов [48]. Наши предварительные данные показывают, что в гиппокампе взрослых крыс на фоне джасплакинолида PPF может снижаться, но только, так же, как и пресинаптическая LTP, при исходно низкой вероятности выброса медиатора [14]. Можно предположить, что джасплакинолид, как активатор полимеризации, стабилизирует последствия тех модификаций, которые направлены на восстановление нормального уровня синаптической активности [112, 113].

Хотя и в отсутствие дополнительной стимуляции джасплакинолид сам по себе способен провоцировать распространение актина в пресинаптический компартмент [46], что может объяснять наблюдаемое при этом увеличение секреции [39, 48]. Тем более, что применение другого ингибитора деполимеризации фаллоидина вызывает пресинаптическую депрессию [39]. Такая депрессия не обязательно связано с нарушениями секреторного аппарата. Введенный в пресинапс фаллоидин не влияет на генерацию пресинаптического потенциала действия, но при этом снижается величина кальциевого сигнала и постсинаптический ток [114]. Таким образом, в основе данной пресинаптической депрессии, скорее всего, лежит инактивация кальциевых каналов, и вследствие этого снижается экзоцитоз [39]. С другой стороны, деполимеризация актина

тоже снижает входящий кальциевый ток [87, 115], так что различия в эффектах ингибиторов пока непонятны. Связывание с фаллоидином ограничивают некоторые ассоциированные с актином белки, в том числе кофилин, и это определяет специфику его эффектов [47].

Увеличение эффективности синапсов после индукции LTP может быть причиной стабилизации синаптического F-актина и ассоциированных с ним протеинов [60]. Аппликация латрукулина А на переживающие срезы гиппокампа взрослых крыс ухудшает поддержание LTP, однако этот эффект зависит от момента аппликации [14]. Известно, что латрукулин А блокирует полимеризацию актина и его действие, как полагают [47], направлено преимущественно на короткие лабильные филаменты.

Согласно развиваемым здесь представлениям, прекращение роста и развития этих филаментов может нарушать процесс консолидации. Уже через 10 мин после тетанизации, LTP становится устойчивой к латрукулину А и, следовательно, процесс консолидации заканчивается в течение этого короткого периода [14]. При использовании в качестве объекта исследования более простых нервных систем тоже было обнаружено, что синапсы, реагирующие на высокочастотное раздражение увеличением секреции, демонстрируют дефицит потенциации после обработки латрукулином А [116, 117]. В культуре нейронов гиппокампа латрукулин А предотвращает потенциацию и увеличение RRP после активации пресинаптических кальциевых каналов, а также рост числа активных бутонов [50].

Простая аппликация латрукулина А в стационарных условиях не влияет на рециркуляцию везикул, эндоцитоз и экзоцитоз [39, 46, 47]. Вместе с тем, в одних экспериментах латрукулин А приводит к увеличению секреции медиатора, которое сопровождается снижением PPF, что свидетельствует об увеличении выброса медиатора [47]. В других экспериментах спонтанная и вызванная синаптическая активность снижается [48, 87]. Такое же разнообразие эффектов наблюдается и при сочетании латрукулина А с низкочастотной стимуляцией [39, 46, 118]. Судя по всему, преобладающие деполимеризации само по себе не определяют характер модификаций [4, 46, 47], и окончательный эффект зависят, по всей вероятности, от условий стимуляции, “молекулярного фона” и других особенностей функционального состояния синапса. В том числе нельзя исключить и роль системных факторов.

Необходимо отметить, что такое состояние фактически воспроизводит, по крайней мере, частично, то, что предположительно происходит на самых ранних стадиях консолидации и связано с дестабилизацией синапсов. Поэтому более тща-

тельное и продуманное исследование с использованием этого ингибитора может способствовать дальнейшему развитию наших представлений о ранней фазе консолидации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные неопровержимо свидетельствуют о ключевой роли актина в регуляции пресинаптических функций и дают основание продолжить исследования зависимых от актина механизмов долговременной синаптической пластичности. В рамках представлений о дестабилизации и стабилизации синапсов в фазе консолидации одним из существенных для запоминания факторов является реорганизация актинового матрикса. Закономерности реполимеризации актина при долговременной пластичности — предмет малоизученный. Наименее доступной для исследования является самая ранняя фаза консолидации, связанная с деполимеризацией актина и дестабилизацией синапсов. Имеются основания полагать, что состояние актиновых филаментов само по себе не определяет характер модификаций и от их реполимеризации зависит в основном консолидация и поддержание индуцируемых другими сигналами модификаций. Вместе с тем, зависимость эффективности синапсов и их динамических характеристик от состояния актинового матрикса создает условия для поддержания их индивидуального разнообразия в соответствии с принадлежностью к нейросетевым механизмам реализации приспособительного поведения [119].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 гг. (AAAA-A17-117092040002-6). Дополнительное внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meyer D., Bonhoeffer T., Scheuss V. // *Neuron*. 2014. V. 82. P. 430–443.
2. Кудряшова И.В. // *Нейрохимия*. 2019. Т. 36. № 1. С. 3–13.
3. Choquet D., Triller A. // *Neuron*. V. 80. № 3. 2013. P. 691–703.
4. Cingolani L.A., Goda Y. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. V. 9. P. 344–356.
5. Ramachandran B., Frey J.U. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 12167–12173.
6. Krucker T., Siggins G.R., Halpain S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 6856–6861.
7. Fukazawa Y., Saitoh Y., Ozawa F., Ohta Y., Mizuno K., Inokuchi K. // *Neuron*. 2003. V. 38. P. 447–460.
8. Kramar E.A., Lin B., Rex C.S., Gall C.M., Lynch G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. P. 5579–5584.
9. Chen L.Y., Rex C.S., Casale M.S., Gall C.M., Lynch G. // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 5363–5372.
10. Messaoudi E., Kanhema T., Soule J., Tiron A., Dagey G., da Silva B., Bramham C.R. // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 10445–10455.
11. Fischer A., Sananbenesi F., Schrick C., Spiess J., Radulovic J. // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. P. 1962–1966.
12. Tamano H., Minamino T., Fujii H., Takada S., Nakamura M., Ando M., Takeda A. // *Hippocampus*. 2015. V. 25. № 8. P. 952–962.
13. Yang Y., Wang X.B., Frerking M., Zhou Q. // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. P. 5740–5751.
14. Rex C.S., Chen L.Y., Sharma A., Liu J., Babayan A.H., Gall C.M., Lynch G. // *J. Cell Biol.* 2009. V. 186. № 1. P. 85–97.
15. Galvez B., Gross N., Sumikawa K. // *Neuropharmacology*. 2016. V. 105. P. 378–387.
16. 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.
17. Lynch G., Rex C.S., Gall C.M. // *Neuropharmacology*. 2007. V. 52. P. 12–23.
18. Kelly M.T., Yao Y., Sondhi R., Sacktor T.C. // *Neuropharmacology*. 2007. V. 52. P. 41–45.
19. Matsuzaki M., Honkura N., Ellis-Davies G.C., Kasai H. // *Nature*. 2004. V. 429. P. 761–766.
20. Lang C., Barco A., Zablow L., Kandel E.R., Siegelbaum S.A., Zakharenko S.S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. V. 101. P. 16665–16670.
21. Bellot A., Guivernau B., Tajés M., Bosch-Morató M., Valls-Comamala V., Muñoz F.J. // *Brain Research*. 2014. V. 1573. P. 1–16.
22. Bosch M., Castro J., Saneyoshi T., Matsuno H., Sur M., Hayashi Y. // *Neuron*. 2014. V. 82. P. 444–459.
23. Zakharenko S.S., Zablow L., Siegelbaum S.A. // *Nat. Neurosci.* 2001. V. 4. P. 711–717.
24. Antonova I., Arancio O., Trillat A.C., Wang H.G., Zablow L., Udo H., Kandel E.R., Hawkins R.D. // *Science*. 2001. V. 294. P. 1547–1550.
25. Monday H.R., Younts T.J., Castillo P.E. // *Annu. Rev. Neurosci.* 2018. V. 41. P. 299–322.
26. Sanderson T.M., Georgiou J., Collingridge G.L. // *Front. Neural Circuits*. 2020. 14: 9.
27. Blundon J.A., Zakharenko S.S. // *Neuroscientist*. 2008. V. 14. № 6. P. 598–608.
28. Enoki R., Hu Y.-L., Hamilton D., Fine A. // *Neuron*. 2009. V. 62. P. 242–253.
29. Kandel E.R., Dudai Y., Mayford M.R. // *Cell*. 2014. V. 157. P. 163–186.
30. Malinow R., Tsien R.W. // *Nature*. 1990. V. 46. P. 177–180.

31. *Malgaroli A., Ting A.E., Wendland B., Bergamaschi A., Villa A., Tsien R.W., Scheller R.H.* // *Science*. 1995. V. 268. P. 1624–1628.
32. *Nicoll R.A., Malenka R.C.* // *Nature*. 1995. 377. P. 115–118.
33. *Emptage N.J., Reid C.A., Fine A., Bliss T.V.* // *Neuron*. 2003. V. 38: P. 797–804.
34. *Sokolov M.V., Rossokhin A.V., Astrelin A.V., Frey J.U., Voronin L.L.* // *Brain Res*. 2002. V. 957. P. 61–75.
35. *Bayazitov I.T., Richardson R.J., Fricke R.G., Zakharenko S.S.* // *J. Neurosci*. 2007. V. 27. № 43. P. 11510–11521.
36. *Кудряшова И.В., Онуфриев М.В., Гуляева Н.В.* // *Нейрохимия*. 2014. Т. 31. № 3. С. 200–206.
37. *Bloom O., Evergren E., Tomilin N., Kjaerulff O., Low P., Brodin L., Pieribone V.A., Greengard P., Shupliakov O.* // *J. Cell Biol*. 2003. V. 161. P. 737–747.
38. *Shupliakov O., Bloom O., Gustafsson J.S., Kjaerulff O., Low P., Tomilin N., Pieribone V.A., Greengard P., Brodin L.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99. P. 14476–14481.
39. *Bleckert A., Photowala H., Alford S.* // *J. Neurophysiol*. 2012. V. 107. № 12. P. 3479–3492.
40. *Davis G.W., Müller M.* // *Annu. Rev. Physiol*. 2015. V. 77. P. 251–270.
41. *Böhme M.A., McCarthy A.W., Grasskamp A.T., Beuschel C.B., Goel P., Jusyte M., Laber D., Huang Sh., Rey U., Petzoldt A.G., Lehmann M., Göttfert F., Haghighi P., Hell S.W., Oswald D., Dickman D., Sigrist S.J., Walter A.M.* // *Nat. Commun*. 2019. V. 10. P. 1085.
42. *Ackermann F., Waites C.L., Garner C.C.* // *EMBO Rep*. 2015. V. 16. P. 923–938.
43. *Walter A.M., Bohme M.A., Sigrist S.J.* // *Neurosci. Res*. 2018. V. 127. P. 3–13.
44. *Fifkova E., Delay R.J.* // *J. Cell Biol*. 1982. V. 95. P. 345–350.
45. *Hirokawa N., Sobue K., Kanda K., Harada A., Yorifuji H.* // *J. Cell Biol*. 1989. V. 108. P. 111–126.
46. *Sankaranarayanan S., Atluri P.P., Ryan T.A.* // *Nat. Neurosci*. 2003. V. 6. P. 127–135.
47. *Morales M., Colicos M.A., Goda Y.* // *Neuron*. 2000. V. 27. P. 539–550.
48. *Yao J., Qi J., Chen G.* // *J. Neurosci*. 2006. V. 26. № 31. P. 8137–8147.
49. *Rust M.B., Maritzen T.* // *Exp. Cell Res*. 2015. V. 335. P. 165–171.
50. *Guzman G.A., Guzman R.E., Jordan N., Hidalgo P.* // *Front. Cell Neurosci*. 2019. 13:125.
51. *Hallermann S., Silver R.A.* // *Trend. Neurosci*. 2013. V. 36. P. 185–194.
52. *Lee J.S., Ho W.K., Lee S.H.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. V. 109. P. E765–E774.
53. *Lee J.S., Ho W.K., Neher E., Lee S.H.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110. P. 15079–15084.
54. *Miki T., Malagon G., Pulido C., Llano I., Neher E., Marty A.* // *Neuron*. 2016. V. 91. P. 808–823.
55. *Halpain S.* // *Nat. Neurosci*. 2003. V. 6. P. 101–102.
56. *Dillon C., Goda Y.* // *Annu. Rev. Neurosci*. 2005. V. 28. P. 25–55.
57. *Watanabe S., Rost B.R., Camacho-Perez M., Davis M.W., Sohl-Kielczynski B., Rosenmund C., Jorgensen E.M.* // *Nature*. 2013. V. 504. P. 242–247.
58. *Dason J.S., Smith A.J., Marin L., Charlton M.P.* // *J. Physiol*. 2014. V. 592. № 4. P. 621–633.
59. *Wu X.S., Lee S.H., Sheng J., Zhang Z., Zhao W.D., Wang D., Jin Y., Charnay P., Ervasti J.M., Wu L.-G.* // *Neuron*. 2016. V. 92. P. 1020–1035.
60. *Zhang W., Benson D.L.* // *J. Neurosci*. 2001. V. 21. № 14. P. 5169–5181.
61. *Chamberland S., Tóth K.* // *J. Physiol*. 2016. V. 594. № 4. P. 825–835.
62. *Körber Ch., Kuner Th.* // *Front. Synapt. Neurosci*. 2016. 8:5.
63. *Kaesler P.S., Regehr W.G.* // *Curr. Opin. Neurobiol*. 2017. V. 43. P. 63–70.
64. *Ghelani T., Sigrist S.J.* // *Front. Neuroanat*. 2018. 12:81.
65. *Dobrunz L.E., Stevens C.F.* // *Neuron*. 1997. V. 18. P. 995–1008.
66. *Moulder K.L., Mennerick S.* // *J. Neurosci*. 2005. V. 25. № 15. P. 3842–3850.
67. *Vicente-Manzanares M., Ma X., Adelstein R.S., Horwitz A.R.* // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2009. V. 10. P. 778–790.
68. *Augustine G.J.* // *Curr. Opin. Neurobiol*. 2001. V. 11. P. 320–326.
69. *Wadel K., Neher E., Sakaba T.* // *Neuron*. 2007. V. 53. P. 563–575.
70. *Thanawala M.S., Regehr W.G.* // *J. Neurosci*. 2013. V. 33. № 11. P. 4625–4633.
71. *Stölting G., Campos de Oliveira R., Guzman R.E., Miranda-Laferte E., Conrad R., Jordan N., Schmidt S., Hendriks J., Gensch Th., Hidalgo P.* // *J. Biol. Chem*. 2015. V. 290. № 8. P. 4561–4572.
72. *Evans L.L., Lee A.J., Bridgman P.C., Mooseker M.S.* // *J. Cell Sci*. 1998. V. 111. P. 2055–2066.
73. *Bahler M., Greengard P.* // *Nature*. 1987. V. 326. P. 704–707.
74. *Benfenati F., Valtorta F., Chieregatti E., Greengard P.* // *Neuron*. 1992. V. 8. P. 377–386.
75. *Benfenati F., Valtorta F., Rubenstein J.L., Gorelick F.S., Greengard P., Czernik A.J.* // *Nature*. 1992. V. 359. P. 417–420.
76. *Wang Z.-W.* // *Mol. Neurobiol*. 2008. V. 38. № 2. P. 153–166.
77. *Greengard P., Valtorta F., Czernik A.J., Benfenati F.* // *Science*. 1993. V. 259. P. 780–785.
78. *Jovanovic J.N., Sihra T.S., Nairn A.C., Hemmings H.C. Jr., Greengard P., Czernik A.J.* // *J. Neurosci*. 2001. V. 21. № 20. P. 7944–7953.
79. *Pieribone V.A., Shupliakov O., Brodin L., Hilfiker-Rothenfluh S., Czernik A.J., Greengard P.* // *Nature*. 1995. V. 375. P. 493–497.
80. *Vasileva M., Horstmann H., Geumann C., Gitler D., Kuner T.* // *Eur. J. Neurosci*. 2012. V. 36. P. 3005–3020.
81. *Mukherjee K., Yang X., Gerber S.H., Kwon H.B., Ho A., Castillo P.E., Liu X., Südhof Th.C.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. P. 6504–6509.

82. Hanse E., Gustafsson B. // *J. Physiol. (Lond)*. 2001. V. 5371. P. 141–149.
83. Jackman S.L., Regehr W.G. // *Neuron*. 2017. V. 94. P. 447–464.
84. Dobrunz L.E. // *Int. J. Dev. Neurosci*. 2002. V. 20. P. 225–236.
85. Millar A.G., Bradacs H., Charlton M.P., Atwood H.L. // *J. Neurosci*. 2002. V. 22. № 22. P. 9661–9667.
86. Furukawa K., Smith-Swintosky V.L., Mattson M.P. // *Exp. Neurol*. 1995. V. 133. P. 153–163.
87. Kim C.H., Lisman J.E. // *J. Neurosci*. 1999. V. 19. P. 4314–4324.
88. Emptage N.J., Reid C.A., Fine A. // *Neuron*. 2001. V. 29. № 1. P. 197–208.
89. Carter A.G., Vogt K.E., Foster K.A., Regehr W.G. // *J. Neurosci*. 2002. V. 22. № 1. P. 21–28.
90. Cooper R.L., Winslow J.L., Govind C.K., Atwood H.L. // *J. Neurophysiol*. 1996. V. 75. P. 2451–2466.
91. Voglmaier S.M., Edwards R.H. // *Curr. Opin. Neurobiol*. 2007. V. 17. P. 374–380.
92. Fioravante D., Regehr W.G. // *Curr. Opin. Neurobiol*. 2011. V. 21. P. 269–274.
93. Scullin C.S., Tafaya L.C., Wilson M.C., Partridge L.D. // *Brain Res*. 2012. V. 1431. P. 1–12.
94. Catterall W.A., Leal K., Nanou E. // *J. Biol. Chem*. 2013. V. 288. P. 10742–10749.
95. Mochida S., Few A.P., Scheuer T., Catterall W.A. // *Neuron*. 2008. V. 57. № 2. P. 210–216.
96. Yan J., Leal K., Magupalli V.G., Nanou E., Martinez G.Q., Scheuer T., Catterall W.A. // *Mol. Cell. Neurosci*. 2014. V. 63. P. 124–131.
97. Xie M., Li X., Han J., Vogt D.L., Wittemann S., Mark M.D., Herlitze S. // *J. Cell Biol*. 2007. V. 178. P. 489–502.
98. Lou X. // *Front. Cell Neurosci*. 2018. 12:66.
99. Versteegen A.M., Tagliatti E., Lignani G., Marte A., Stolerio T., Atias M., Corradi A., Valtorta F., Gitler D., Onofri F., Fassio A., Benfenati F. // *J. Neurosci*. 2014. V. 34. P. 7266–7280.
100. Bernstein B.W., DeWit M., Bamberg J.R. // *Brain Res. Mol. Brain Res*. 1998. V. 53. P. 236–251.
101. Valtorta F., Greengard P., Fesce R., Chiergatti E., Benfenati F. // *J. Biol. Chem*. 1992. V. 267. P. 11281–11288.
102. Michel K., Müller J.A., Oprisoreanu A.M., Schoch S. // *Exp. Cell Res*. 2015. V. 335. P. 157–164.
103. Witke W., Podtelejnikov A.V., Di Nardo A., Sutherland J.D., Gurniak C.B., Dotti C., Mann M. // *EMBO J*. 1998. V. 17. P. 967–976.
104. McGough A., Pope B., Chiu W., Weeds A. // *J. Cell Biol*. 1997. V. 138. P. 771–781.
105. Medeiros N.A., Burnette D.T., Forscher P. // *Nat. Cell Biol*. 2006. V. 8. P. 215–226.
106. Rosenmund C., Westbrook G.L. // *Neuron*. 1993. V. 10. P. 805–814.
107. Niwa R., Nagata-Ohashi K., Takeichi M., Mizuno K., Uemura T. // *Cell*. 2002. V. 108. P. 233–246.
108. Waites C.L., Leal-Ortiz S.A., Andlauer T.F., Sigrist S.J., Garner C.C. // *J. Neurosci*. 2011. V. 31. P. 14250–14263.
109. Bubb M.R., Spector I., Beyer B.B., Fosen K.M. // *J. Biol. Chem*. 2000. V. 275. P. 5163–5170.
110. Peng Y., Zhao J., Gu Q.-HH., Chen R.-QQ., Xu Z., Yan J.-Z., Wang S.-H., Liu S.-Y., Chen Z., Lu W. // *Hippocampus*. 2010. V. 20. P. 646–658.
111. Holzinger A. // *Meth. Mol. Biol*. 2009. V. 586. P. 71–87.
112. Müller M., Genç Ö., Davis G.W. // *Neuron*. 2015. V. 85. P. 1056–1069.
113. Ortega J.M., Genç Ö., Davis G.W. // *eLife*. 2018. V. 7. P. e40385.
114. Photowala H., Freed R., Alford S. // *J. Physiol*. 2005. V. 569. P. 119–135.
115. Johnson B.D., Byerly L. // *Neuron*. 1993. V. 10. P. 797–804.
116. Cole J.C., Villa B.R., Wilkinson R.S. // *J. Physiol*. 2000. V. 525. P. 579–586.
117. Richards D.A., Rizzoli S.O., Betz W.J. // *J. Physiol. (Lond)*. 2004. V. 557. P. 77–91.
118. Sakaba T., Neher E. // *J. Neurosci*. 2003. V. 23. P. 837–846.
119. Yasui T., Fujisawa Sh., Tsukamoto M., Matsuki N., Ikegaya Y. // *J. Physiol*. 2005. V. 566. № 1. P. 143–160.

Actin Rearrangement as a Factor of Presynaptic Plasticity

I. V. Kudryashova

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia

The review presents recent findings on the mechanisms for the actin involvement into the regulation of presynaptic functions. In addition to the structural role of actin cytoskeleton in synaptic maintenance and stabilization, its functions are related to transport and anchoring of regulatory and signaling proteins; actin cytoskeleton can act as barrier for lateral diffusion promoting the formation of functionally active protein complexes. Research data indicate the involvement of presynaptic actin in release machinery. In particular it participates in recirculation of vesicles, this associated with actin repolymerization depending on the pattern of synaptic activity. It is supposed that actin depolymerization may initiate the reorganization of presynaptic actin cytomatrix, and stabilization of new frame after actin polymerization may support long-term maintenance of presynaptic as well as postsynaptic modifications.

Keywords: presynaptic plasticity, consolidation, destabilization, actin repolymerization, stabilization