УДК 612.822.3

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА ВЗАИМОЗАВИСИМОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МОЗЖЕЧКА, БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ И НОВОЙ КОРЫ (ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ)

© 2021 г. И. Г. Силькис*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: isa-silkis@mail.ru Поступила в редакцию 05.10.2020 г. После доработки 20.10.2020 г. Принята к публикации 29.10.2020 г.

Предлагаемый механизм участия дофамина во взаимозависимом функционировании мозжечка, базальных ганглиев, новой коры и таламуса базируется на его модулирующем влиянии на эффективность синаптической передачи. Сформулированы правила модификации, из которых следует, что активация Д1 рецепторов способствует индукции длительной потенциации в синапсах, образованных мшистыми волокнами на клетках-зернах коры мозжечка, а также нейронах глубоких ядер мозжечка (при условии тормозного влияния на них со стороны клеток Пуркинье). В результате усиливается дисинаптическое возбуждение (через таламические ядра) клеток-мишеней мозжечка в новой коре, стриатуме и дофаминергических структурах. Усиление таламо-стриатного возбуждения, а также активация Д1 рецепторов на стрионигральных клетках, способствующая индукции на них длительной потенциации, а также активация Д2 рецепторов на стриопаллидарных клетках, способствующая индукции на них длительной депрессии, облегчают синергичное растормаживание по прямому и непрямому пути через базальные ганглии тех же таламических клеток и связанных с ними нейронов новой коры. При увеличении концентрации дофамина могут активироваться Д3 рецепторы на клетках Пуркинье и нейронах глубоких ядер мозжечка. Последующая индукция длительной депрессии на возбудительных входах к этим нейронам приведет к ослаблению возбуждения таламических и дофаминергических клеток. Предлагаемый механизм может лежать в основе участия мозжечка в выполнении задач, ранее ассоциировавшихся с участием только базальных ганглиев и новой коры.

Ключевые слова: синаптическая пластичность, дофамин, мозжечок, базальные ганглии, межнейронные связи

DOI: 10.31857/S0301179821010094

Ранее полагали, что такие подкорковые структуры, как базальные ганглии (БГ) и мозжечок, выполняют разные функции. Однако получены экспериментальные свидетельства того, что мозжечок активен и при выполнении задач, которые ассоциировали с участием БГ, и наоборот [18]. Полагают, что в основе этих эффектов лежат связи между нейронами БГ и мозжечка. Эти две филогенетически древние структуры расширялись по мере эволюции. Возможно, связи между ними предшествовали образованию связей между корой и БГ, а также новой корой и мозжечком. Мозжечок и БГ оказывают на новую кору взаимозависимое и дополняющее влияние [18, 42]. Хотя нейроны выходных ядер БГ и глубоких ядер мозжечка (ГЯМ) проецируются в разные ядра таламуса, но последние могут оказывать влияние на одни и те же области коры [42]. Показано на людях и на нечеловекообразных приматах, что зуб-

49

чатое ядро мозжечка (ЗЯМ), а у грызунов латеральное ядро мозжечка (ЛЯМ) активируются при выполнении когнитивных задач [79]. Мозжечок может быть вовлечен в не моторные функции, поскольку реципрокно связан с префронтальной корой (ПфК) и задне-теменной областью коры [17, 58].

Дофамин, выделяющийся в разных участках вышеуказанных нейронных цепей в ответ на условный сигнал и на подкрепление, оказывает существенное влияние на функционирование этих цепей при обучении, благодаря модулирующему действию на эффективность синаптической передачи. Поскольку активность передней части коры мозжечка коррелирует с подкреплением [97], можно полагать, что дофамин влияет на функционирование нейронов мозжечка. Нами был предложен гипотетический механизм влияния дофамина на выбор двигательной активности, а также на обработку сенсорной информации [116, 117]. Этот механизм базируется на модуляции эффективности кортико-стриатных входов и последующей реорганизации активности нейронов в параллельных цепях кора— $Б\Gamma$ —таламус—кора (К— $Б\Gamma$ —T—K) [116]. Выдвинуто предположение, что поскольку мозжечок дисинаптически модулирует активность нейронов входного ядра $Б\Gamma$ стриатума, этот коротколатентный путь может облегчить оптимальный моторный контроль, влияя на знак длительной модификации кортико-стриатных входов и облегчая участие $Б\Gamma$ в этом процессе [29].

В течение длительного времени полагали, что основную роль в функционировании мозжечка играет модификация эффективности синаптической передачи (длительная потенциация (ДП) и длительная депрессия (ДД)) между клетками зернами (КЗ) и клетками Пуркинье (КП), на которые влияет сигнал из нижней оливы (НО), поступающий по лианным волокнам (ЛВ), а также торможение со стороны интернейронов коры мозжечка [65]. Однако в настоящее время показано, что модифицируются также синапсы, образованные министыми волокнами (MB) на K3. входы к интернейронам коры мозжечка, а также входы от КП и от МВ к нейронам ГЯМ. Полагают, что комплексный характер участия мозжечка в обучении зависит от модификации всех указанных синапсов [37]. В частности, для моторного обучения критичной является пластичность на возбудительном входе к нейронам ГЯМ [8], а при зрительно-вестибулярном обучении доминирующими являются ДП на возбудительных входах к КЗ и КП [49].

Правила модификации эффективности синаптических входов к КЗ, КП и нейронам ГЯМ были сформулированы нами ранее [3, 114]. В задачу настоящей работы входило обоснование правил модулирующего влияния дофамина на эффективность входов к нейронам мозжечка, анализ возможных механизмов влияния мозжечка на выделение дофамина, определение роли дофамин-зависимой модуляции синаптической передачи в функционировании нейронной сети, включающей мозжечок, БГ, новую кору и таламус. Упрощенная схема этой сети представлена на рис. 1.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕЖНЕЙРОННЫХ СВЯЗЕЙ В СЕТИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ МОЗЖЕЧОК, БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ, НОВУЮ КОРУ, ТАЛАМУС И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ

Организация нейронной сети мозжечка

Некоторые особенности функциональной организации нейронной сети мозжечка подробно анализировались нами ранее [5, 115]. Внешнее возбуждение поступает по МВ в гранулярный слой коры мозжечка на КЗ, клетки Гольджи (КГ) и интернейроны в виде униполярной кисточки (УКК), которые участвуют в усилении активности КЗ [1]. Аксоны КЗ – параллельные волокна (ПВ) моносинаптически возбуждают и дисинаптически тормозят КП, активируя звездчатые и корзинчатые клетки (ЗК и КК), а также возбуждают клетки Лугаро (КЛ). Клетки Лугаро ингибируют другие ГАМКергические клетки, т.е. КГ, ЗК и КК. Таким образом, в мозжечке имеются условия не только для торможения, но и растормаживания КП, проецирующихся на нейроны ГЯМ. Возбуждение к КП, КГ и нейронам ГЯМ поступает из НО по ЛВ (НО и интернейроны мозжечка не представлены на рисунке с целью его упрощения).

Мозжечок связан с новой корой и БГ через таламус (рис. 1). Возбуждение поступает в мозжечок из новой коры через нейроны ядер моста (ЯМ). В частности, через ЯМ в мозжечок поступают сигналы, вызванные зрительными и звуковыми стимулами [53, 54]. Аксонные коллатерали нейронов ЯМ-МВ оканчиваются на КЗ и интернейронах коры мозжечка, а также на нейронах ГЯМ [113]. Синаптические контакты МВ с нейронами ГЯМ отличаются от контактов, образованных МВ в коре мозжечка [89]. Активность КЗ контролируется КГ, которые вовлечены в цепи афферентного и возвратного торможения КЗ [39]. Аксон одной КГ иннервирует сотни КЗ и десятки УКК [43]. В коре мозжечка имеются также клетки Лугаро (КЛ) [2], которые являются тормозными интернейронами. Они получают возбуждение от МВ и ПВ и образуют множественные аксо-соматические и аксо-дендритные контакты с КП, КГ, КЗ, КК и УКК [2].

Синхронное срабатывание КП в широкой области частот может привести к разрядам глутаматергических, но не ГАМКергических клеток ГЯМ [95]. При этом частота срабатывания глутаматергических клеток не меняется, если нет входа из НО [95]. В свою очередь, в НО проецируются мелкие ГАМКергические клетки ГЯМ [46]. Этот вход подавляет фоновую и вызванную активность нейронов НО [16], благодаря чему формируется цепь отрицательной обратной связи. В отсутствие входа из ГЯМ в НО, в КП появляются комплексные спайки и сильно подавляются простые спайки, что указывает на сильное возбуждение КП [16]. Проекции их ГЯМ в НО организованы таким образом, что цепи НО-кора мозжечка-ГЯМ являются замкнутыми. Существует обратное влияние ГЯМ на кору мозжечка через МВ [48]. Этот вход вызывает моносинаптическое возбуждение КЗ, КГ и дисинаптическое торможение КП. Оптогенетическая активация или ингибирование волокон из ГЯМ в кору мозжечка у обученных



Рис. 1. Упрощенная схема организации межнейронных связей в нейронной сети, включающей новую кору, базальные ганглии, мозжечок и таламус. КОРА – новая кора; СТР – стриатум; КЗ – клетки зерна; КП – клетки Пуркинье; ГЯМ – глубокие ядра мозжечка; СТР. – стриатум, входное ядро базальных ганглиев; БШн – наружная часть бледного шара; ЧВр – ретикулярная часть черного вещества, выходное ядро базальных ганглиев; ЯМ – ядра моста; ТАЛ. – таламус; СТЯ – субталамическое ядро; ДА – дофаминергические структуры: вентральное поле покрышки и компактная часть черного вещества. МВ – мшистые волокна; ПВ – параллельные волокна; ПП и НП – прямой и непрямой пути через базальные ганглии соответственно. Линии, заканчивающиеся белыми и черными кружками – возбудительные и тормозные входы соответственно; пунктирные линии со стрелками – дофаминергические входы.

животных приводит к увеличению и уменьшению соответственно мигательного ответа [48].

Организация связей мозжечка с базальными ганглиями и новой корой

Нейроны мозжечка и БГ связаны как непосредственно, так и опосредованно через подкорковые структуры. Нейроны ГЯМ связаны с БГ через ядра таламуса [17, 60] (рис. 1). Возрастание силы стимуляции таламуса увеличивало возбудительную реакцию шипиковых клеток стриатума более чем втрое, а подавление активности таламических клеток блокировало ответ нейронов стриатума на стимуляцию мозжечка [29]. Если при инактивации новой коры спонтанная частота нейронов стриатума снижалась на 50%, то стимуляция мозжечка приводила к коротколатентному возбуждению всех зарегистрированных нейронов стриатума [121]. Таким образом, дисинаптический вход из мозжечка в стриатум является эффективным и может функционировать независимо от новой коры.

Кроме того, аксоны нейронов ЗЯМ проецируются в наружную часть бледного шара (БШн) [60] (рис. 1), причем эти проекции топографически организованы. Нейроны БШн оказывают ингиби-

рующее влияние на клетки выходных ядер БГ, а также на нейроны субталамического ядра (СТЯ). В свою очередь, нейроны СТЯ возбуждают разные ядра БГ и дофаминергические структуры. Также СТЯ является источником возбуждения ГЯМ [27], ядер таламуса [73], педункулопонтийного ядра (ППЯ), ЯМ [23, 50] и дисинаптического возбуждения коры мозжечка [18]. У крыс дисинаптические входы из моторных и ассоциативных частей СТЯ в моторные и не моторные части мозжечка топографически организованы [18, 21]. У приматов топической организации входов из СТЯ в кору мозжечка нет. Нейроны СТЯ получают возбуждение от разных областей новой коры и ППЯ [27]. У нечеловекообразных приматов СТЯ проецируется в КЗ через ЯМ [18] (рис. 1). У крыс СТЯ проецируется в КЗ через ППЯ [18]. Стимуляция СТЯ приводила к увеличению активности клеток ГЯМ на 45% и снижению активности КП на 28% [18], возможно, вследствие возбуждения ЗКиКК.

Замкнутость является важным элементом организации цепей БГ–кора и мозжечок–кора. Области коры, проецирующиеся в БГ или мозжечок, получают иннервацию из выходных ядер этих структур [72]. Следует подчеркнуть, что таламические клетки иннервируют те же области стриатума, что и нейроны ПфК, на которые проецируются эти таламические клетки [133]. Топографически организованные связи между соответствующими компартментами коры мозжечка, ГЯМ и НО образуют параллельные модули, которые играют существенную роль в функционировании мозжечка. Эти модули вовлечены в различные не соматосенсорные двигательные задачи [109].

Мозжечок и новая кора являются частями цепи: новая кора-ЯМ-КЗ-ГЯМ-таламус-кора. В ЯМ поступают сигналы от моторной, первичной соматосенсорной, зрительной и слуховой областей коры, причем кортико-понтийные и кортико-стриатные клетки располагаются в разных подслоях слоя V [53]. Повреждение входа в ЯМ из экстрастриарных зрительных областей приводит к зрительно-моторным нарушениям [53]. На нейронах ЯМ входы из новой коры конвергируют с входами из ГЯМ. Кроме того, аксонные коллатерали нейронов ГЯМ иннервируют НО [78]. Терминали из разных областей новой коры в ЯМ четко разделены и практически не перекрываются, тогда как терминали из ЯМ в кору мозжечка распределены диффузно [20]. Поэтому на нейронах мозжечка может конвергировать разномодальная информация. Поскольку цепи, связывающие мозжечок, БГ и новую кору, топографически организованы, моторные, когнитивные и эмоциональные области, расположенные в каждой из структур цепи, взаимосвязаны [18]. Данные визуализации на человеке также поддерживают точку зрения, что имеются функциональные взаимодействия между лимбическими частями БГ, мозжечка и новой коры [25].

Связи мозжечка с дофаминергическими структурами

Поскольку имеются прямые возбуждающие проекции из ГЯМ в вентральное поле покрышки (ВПП) и компактную часть черного вещества (ЧВк) [24, 130] (рис. 1), мозжечок влияет на выделение дофамина. Электрическая стимуляция мозжечка приводила к выделению дофамина в хвостатом ядре стриатума (ХЯ), являющемся частью моторной цепи, в прилежащем ядре (ПЯ), являющемся частью лимбической цепи [59], и в ПфК [90]. Показано, что оптогенетическая стимуляция входа из ГЯМ в ВПП, приводящая к увеличению активности нейронов ВПП, облегчает выполнение задачи [24]. Кроме того, нейроны ГЯМ могут влиять на выделение дофамина опосредованно за счет передачи возбуждения по цепи ГЯМ-таламус-новая кора-СТЯ-дофаминергические клетки (рис. 1). На это указывают результаты работы [104], в которой показано, что стимуляция ЗЯМ с частотой 50 Гц приводит к увеличению выделения дофамина в мПфК, но

после введения антагониста глутаматных рецепторов в медиодорзальное или вентролатеральное таламические ядра количество выделившегося дофамина снижалось соответственно на 35 и 15%. Благодаря влиянию на выделение дофамина, нейроны ГЯМ являются частью цепи подкрепления.

Поскольку активность нейронов ГЯМ зависит от входов в ГЯМ от КП (рис. 1), они также влияют на выделение дофамина. Так, показано, что хотя электрическая стимуляция ЗЯМ приводит к увеличению выделения дофамина в ПфК как у нормальных мышей, так и генно-модифицированных мышей с отсутствием КП, но у последних выделение дофамина в ПфК было на 60% меньше [90]. Показано, что уменьшение выделения дофамина в мПфК у мутантных мышей с отсутствием КП связано с реорганизацией активности в цепях, включающих, кроме ВПП, таламические ядра – вентролатеральное и медиодорзальное, которые получают возбуждение от нейронов ГЯМ [105]. Подавление активности нейронов ростральных интраламинарных ядер таламуса снижало выделение дофамина из нигростриатных терминалей [34].

ОСОБЕННОСТИ МОДИФИКАЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИНАПТИЧЕСКИХ ВХОДОВ К НЕЙРОНАМ МОЗЖЕЧКА

Клетки Пуркинье

К настоящему времени наибольшее внимание уделяется изучению особенностей и механизмов изменений эффективности синаптических входов к КП. Полагают, что в изменении эффективности входов к КП могут участвовать все нейроны коры мозжечка кроме КГ, поскольку КЗ, ЗК, КК и УКК разряжаются в фазе с комплексным спайком КП, тогда как КГ разряжаются не в фазе [11]. Характер модификации входов к КП зависит от внутриклеточной концентрации Ca²⁺, который поступает через потенциал-зависимые каналы и выделяется из внутриклеточных депо [77]. При низких концентрациях Ca²⁺ в КП на синаптических входах ПВ-КП индуцируется ДПв, а при высоких – ДДв. [32, 56]. Изолированная низкочастотная стимуляция ПВ приводила к ДПв, а высокочастотная – к ДДв. Сочетанная стимуляция ПВ и ЛВ также приводила к ДДв [56]. При значительном повышении концентрации Ca²⁺ в КП генерируются сложные спайки. Показано, что активация примерно 85% синаптических входов ПВ-КП не приводит к заметному электрическому ответу КП [63]. Поскольку входы ПВ-КП слабые, поступающие от КЗ сигналы могут вызывать небольшое увеличение концентрации Ca²⁺, так что чаще всего на КП создаются условия для индукции ДПв.

Модифицируются и тормозные входы к КП от ЗК и КК. Характер модификации также зависит от концентрации Ca^{2+} . При высокой концентрации Ca^{2+} в КП индуцируется ДПт (названная потенциацией отдачи), а при низкой – ДДт [56, 124]. Влияние тормозного действия на КП может быть снижено при поступлении возбуждения из НО по ЛВ. Активация ЛВ могла приводить к индукции ДПт при наличии как спонтанных ТПСТ, так и ТПСТ, вызванных стимуляцией тормозных интернейронов [69]. Поскольку возбуждение и торможение поступают на КП практически одновременно, при высокой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} индуцируются ДДв и ДПт, а при низкой – ДПв и ДДт.

Большинство авторов связывают ДДв в синапсах ПВ-КП и ЛВ-КП с фосфорилированием АМПА рецепторов, а ДПт – с фосфорилированием ГАМКа рецепторов кальций-кальмодулинзависимой протеинкиназой II (CaMKII) и протеинкиназой А (ПКА), а также с ингибированием протеинфосфатазы 1 (ПФ1) [56, 69, 124], а ДПв в синапсах ПВ-КП связывают с активацией протеинфосфатаз [14], т.е. с дефосфорилированием АМПА рецепторов. Полагают также, что в индукции ДДв на КП при совместной стимуляции ПВ и ЛВ участвуют протеинкиназы С и G (ПКС и ПКС) [55] и активация пути NO-цГМФ-ПКС [70]. Однако, при обсуждении механизмов синаптической пластичности в КП авторы вышеуказанных исследований игнорировали то обстоятельство, что в новой коре и гиппокампе увеличение концентрации Ca²⁺ и фосфорилирование АМПА рецепторов на постсинаптическом нейроне приводит к ДПв [101, 120]. За счет фосфорилирования ГАМКа рецепторов протеинкиназами ПКС, CaMKII и ПКА депрессируется ток через ГАМКа рецепторы (т.е. индуцируется ДДт) [76, 93, 107]. На ГАМКа рецепторах есть также сайт для их фосфорилирования ПКG [83].

В новой коре и гиппокампе преобладают АМПА рецепторы, содержащие субъединицы GluR1, GluR2 и GluR3, тогда как в мозжечке, таламусе и сетчатке велика концентрация АМПА рецепторов с субъединицей GluR4 с наибольшей проницаемость для Ca²⁺ [33]. Однако фосфорилирование АМПА рецепторов и этого типа ПКС приводит к усилению возбудительной передачи [33], что указывает на ДПв. В ганглиозных клетках сетчатки активация ПКС (что должно увеличить фосфорилирование рецепторов) также приводила к существенному увеличению ВПСП [12]. При увеличении активности ПКС наблюдалось и подавление тока через ГАМКа рецепторы на нейронах сетчатки [131], т.е. имела место депрессия торможения. Приведенные данные позволяют полагать, что ДДв и ДПт, наблюдавшиеся на синаптических входах к КП при увеличении концентрации Ca²⁺, должны являться следствием дефосфорилирования АМПА и ГАМКа рецепторов, а не их фосфорилирования, как принято считать. На это указано в наших предшествующих работах [4, 114]. С нашей точки зрения, при увеличении концентрации Ca²⁺ в КП возрастает активность цАМФ-зависимой фосфодиестеразы, разлагающей цГМФ. То, что цАМФ негативно влияет на цГМФ, показано в работе [91]. В результате снижается активность цГМФ-зависимой ПКG и хотя активность CaMKII, ПКС и ПКА не убывает, снижена суммарная активность протеинкиназ, так что индукция ДДв является следствием дефосфорилирования АМПА рецепторов.

Согласно правилам модификации для нейронов новой коры и гиппокампа [6], ослабление ГАМК торможения постсинаптического нейрона должно способствовать индукции ДПв, а усиление торможения – индукции ДДв. Это условие должно выполняться и для КП при относительно низких концентрациях Ca²⁺. При низкочастотной стимуляции ПВ, при которой концентрация Са²⁺ в КП обычно невелика, для индукции ДДв на синаптическом входе ПВ-КП, было необходимо активировать НМДА рецепторы на интернейронах молекулярного слоя (т.е. на КК и ЗК) [74]. Судя по результатам этой работы, можно полагать, что активация НМДА рецепторов на ЗК и КК способствует индукции ДПв на входах ПВ-ЗК и ПВ-КК и последующему усилению ингибирования КП. Тогда правила модификации для ЗК и КК сходны с правилами для нейронов новой коры и гиппокампа [6].

Нейроны глубоких ядер мозжечка

Возбуждение поступает к нейронам ГЯМ по МВ и ЛВ. Знак модификации синаптического входа МВ-ГЯМ, как и входа ПВ-КП, зависит от концентрации Ca²⁺ [98]. Для индукции ДПв, концентрация Ca²⁺ не должна превышать определенного порогового значения [98]. В частности, можно индуцировать ДПв, подавляя ток через кальциевые каналы L-типа [96]. Эта ДПв является входо-специфичной, и ее индукции препятствует ингибирование CaMKII [98]. Эти данные указывают на то, что в основе ДПв на входе МВ-ГЯМ лежит фосфорилирование ионотропных глутаматных рецепторов. Поскольку в нейронах ГЯМ имеется цГМФ [28], на пластичность их входов может влиять ПКG. Высокочастотная стимуляция только МВ или сочетание стимуляции МВ с деполяризацией нейронов ГЯМ (при этом должна существенно увеличиться концентрация Ca^{2+}) приводили к индукции ДДв в синапсах МВ-ГЯМ [137]. Эта ДДв блокировалась при введении в постсинаптическую клетку хелатора Са²⁺, а для ее индукции требовалась активация мГлу1 рецепторов [135], которые связаны с Gq/11 белками, поэтому воздействие на них должно привести к выходу Ca^{2+} из внутриклеточных депо.

Низкочастотная (10 Гц) стимуляция тормозного входа к нейронам ГЯМ приводила к индукции ДДт, для которой требовалось увеличение внутриклеточной концентрации Ca²⁺ [92]. Судя по тому, что этот эффект наблюдался при блокировании НМЛА-каналов, но требовал активации кальциевых каналов L-типа, для появления эффекта было достаточно небольшого увеличения концентрации Ca²⁺. При поступлении высокочастотного пачечного разряда от КП в синапсах КП-ГЯМ индуцируется ДПт, но если при этом уменьшали возбуждение постсинаптической клетки (т.е. снижали концентрацию Ca²⁺), индунировалась ДЛт [7]. В работе [94] также показано. что индукция ДПт на нейроне ГЯМ зависит от увеличения внутриклеточной концентрации Са²⁺. Из приведенных данных следует, что при относительно низкой внутриклеточной концентрации Ca²⁺ правила модификации эффективности синаптических входов к нейронам ГЯМ, как и входов к КП, такие же, как у нейронов новой коры и гиппокампа.

По-видимому, если тормозное действие на нейроны ГЯМ со стороны КП слабое, концентрация Ca²⁺ в них высока. Если в результате индукции ДПв на входе ПВ-КП тормозное действие КП на нейроны ГЯМ возрастает, внутриклеточная концентрация Ca²⁺ в нейронах ГЯМ будет сравнительно небольшой. Тогда на входах МВ-ГЯМ будет индуцироваться ДПв. а на входах КП-ГЯМ – ДДт. То, что в индукции ДПв на нейронах ГЯМ участвует не только возбуждение, но и торможение, показано в работе [139]. Нейроны ГЯМ спонтанно активны даже без дополнительного возбуждения [139], причем увеличение спонтанной частоты срабатывания КП не уменьшает тоническую частоту разрядов нейронов ГЯМ [15], т.е. не приводит к ослаблению их возбуждения. Более того, если обычная тетанизация МВ не приводила к индукции ДПв на входе МВ-ГЯМ, то эффективность возбуждения увеличивалась при совпадении сигналов от МВ с тормозным входом от КП [99] и усилении торможения со стороны КП [134], причем ДПв в пути МВ-ГЯМ поддерживается столько времени, сколько длится торможение

Клетки-зерна

При высокочастотной стимуляции MB на синаптическом входе MB-K3 наблюдалась индукция HMДА-зависимой ДПв [38, 80] и увеличение тока через АМПА и HMДА каналы [118]. Эти данные указывают на необходимость значительного увеличения концентрации Ca²⁺ для индукции ДПв. Эта ДПв зависела также от активации ПКС и от NO, действующей ретроградно и способствующей выделению глутамата из MB [38, 80]. Поскольку в K3 имеется каскад NO-цГМФ-ПКG [68], в фосфорилировании рецепторов может участвовать ПКG

Торможение к КЗ поступает от КГ. На соме и дендритах КЗ имеются ГАМКа рецепторы, ток через которые зависит от входа Ca²⁺ через НМДАканалы [35]. При активации ПКА или ПКС ток через ГАМКа рецепторы депрессировался [35]. Активация ПКС уменьшала вероятность и время открывания ГАМКа каналов на КЗ, так что ток через них уменьшался [103]. Эти данные указывают на то, что фосфорилирование ГАМКа рецепторов приводит к депрессии торможения. Таким образом, правила модификации эффективности входов к КЗ аналогичны тем, которые характерны для нейронов новой коры и гиппокампа. Большое увеличении концентрации Ca²⁺ в K3, вызванном открыванием НМДА-каналов, способствует индукции ДПв на входе МВ-КЗ и ДДт на входе КГ-КЗ. Показано, что пластичность в синапсах МВ-КЗ зависит от пластичности в синапсах КГ-КЗ [49]. Обычно на входах МВ-КЗ регистрировали ДДв, но в присутствии антагониста ГАМКа рецепторов преобладала ДПв [106]. Поскольку действие ГАМК может уменьшить величину ДПв в синапсах МВ-КЗ [41, 106], можно полагать, что пластичность входа находится под тормозным контролем со стороны КГ. Это торможение критически влияет на число разряжающихся КЗ. В стандартных условиях это число составляет 11%, но оно снижается до 3% при ДДв и увеличивается до 21% при ДПв в синапсах МВ-КЗ. При ослаблении торможения число разряжающихся КЗ может увеличиться до 50% [41]. Хотя число КЗ очень велико, в состоянии покоя большинство из них не разряжается. Поэтому было предположено, что индуцировать ДПв более вероятно, чем ДДв [111].

Интернейроны коры мозжечка

Обзор данных о пластичности синаптических входов к интернейронам коры мозжечка в гранулярном слое (КГ и УКК) и молекулярном слое (ЗК и КК) приведен в работе [49]. Показано, что в синапсах ПВ-ЗК/КК могут индуцироваться как постсинаптическая ДПв, так ДДв [100]. Входоспецифичная ДДв на входе ПВ-ЗК индуцировалась при низкочастотной стимуляции ПВ (2 Гц 60 с), а при сочетании с деполяризацией ЗК индуцировалась ДПв. При высокочастотной стимуляции (8 Гц 15 с) также могла индуцироваться ДПв, которая зависела от увеличении входа Ca²⁺ через проницаемые для него АМПА рецепторы, а также от активности ПКА [100, 119]. Таким образом, правила модификации для ЗК и КК такие же, как для нейронов новой коры и гиппокампа. Полагают, что изменения эффективности синаптических входов ПВ-КК, ПВ-ЗК, как и входов ПВ-КП, тесно связаны с функциями, в контроле которых участвует мозжечок [65].

Клетки Гольджи являются пейсмекерами и преимущественно срабатывают в тета-ритме. Они влияют на пластичность в синапсах МВ-КЗ, поскольку контролируют деполяризацию КЗ и открывание НМДА каналов [36]. Возбуждение к КГ поступает от K3 и из HO, а торможение – от КЛ, которых активируют ГАМКа рецепторы [44]. Высокочастотная стимуляция ПВ (т.е. большое увеличение концентрации Ca²⁺) приводила к индукции гомосинаптической ДДв, причем показано, что эффект постсинаптический [102]. Ответ КГ на периферическую стимуляцию сильно уменьшался при одновременной активации ПВ и ЛВ [66]. Поскольку в фоне вход ПВ-КГ слабый, полагают, что периферическая активация НО и вход НО-КГ депрессирующе влияет на спайковую активность КГ [135]. Поскольку эффективность возбудительного входа ПВ-КГ уменьшается при сильном возбуждение, не исключено, что правила модификации этого входа аналогичны тем, которые характерны для КП и нейронов ГЯМ при большой концентрации Ca²⁺. но противоположны тем, которые свойственны нейронам новой коры/гиппокампа.

Клетки Гольджи регулируют численность активных КЗ, время их срабатывания, когерентность разрялов, а также влияют на возможность индукцию ДПв в синапсах МВ-КЗ [47]. Имеются косвенные доказательства того, что пластичность на входе ПВ-КГ важна для моторного обучения [135]. Известно, что в состоянии покоя интернейроны более активны, чем КЗ [11], поэтому первоначально они более предрасположены к индукции ДДв. Депрессия возбуждения КГ должна приводить к ослаблению торможения КЗ и способствовать индукции на них ДПв. Если индукция ДПв на входе МВ-КЗ и на входе ПВ-КП развивается одновременно с индукцией ДДв на входах к интернейронам, можно ожидать, что при обучении активность КЗ возрастет.

ОСОБЕННОСТИ МОДУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ДОФАМИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИНАПТИЧЕСКИХ ВХОДОВ К НЕЙРОНАМ МОЗЖЕЧКА

Дофаминергические волокна иннервируют и гранулярный слой коры мозжечка, где располагаются КЗ и КГ [51], и молекулярный слой, в котором располагаются КП, ЗК и КК, причем плотность окончаний вблизи КП наибольшая [85]. Дофамин выделяется и в ГЯМ [79]. На нейронах мозжечка имеется несколько типов рецепторов,

чувствительных к дофамину [67]. В частности, на КЗ имеются Д1 рецепторы [136], которые связаны с Gs белками. Воздействие на рецепторы такого типа должно приводить к повышению уровня цАМФ и активности ПКА. С учетом указанных выше особенностей постсинаптических процессов можно ожидать, что активация Д1 рецепторов на КЗ будет способствовать увеличению выраженности ДПв в синапсах МВ-КЗ, если концентрация Ca²⁺ в них меньше определенного значения. На КЗ имеются также Д4 рецепторы, активация которых приводила к уменьшению входа Ca²⁺ через потенциал-зависимые каналы [88]. Воздействие на связанные с Gi/0 белками Д4 рецепторы должно снижать концентрацию цАМФ в нейроне и уменьшать активность цАМФ-зависимой ПКА. Поэтому, если концентрация Ca²⁺ в K3 меньше определенного значения, при воздействии на Д4 рецепторы выраженность ДПв в синапсах МВ-КЗ может уменьшиться или будет индуцироваться ДДв. В ГЯМ Д1 рецепторы располагаются в основном на ГАМКергических клетках, которые как указано выше, проецируются в НО, и в меньшем количестве Д1 рецепторы присутствуют на глутаматергических клетках [79]. Если правила модуляции для этих ГАМКергических клеток такие же, как для нейронов новой коры и гиппокампа, активация Д1 рецепторов должна способствовать индукции ДПв на синаптических входах МВ-ГЯМ, а также на входах от МВ к тормозным нейронам ГЯМ. В результате в ГЯМ увеличится активность как тормозных нейронов, так и возбудительных.

На КП и нейронах ГЯМ, а также в слое, где располагаются КГ, обнаружены связанные с Gi/0 белками Д3 рецепторы [10, 84], причем на КП Д3 рецепторы располагаются только в дольках 9 и 10 [40]. Из правил модуляции следует, что при малых концентрациях Ca²⁺ активация Д3 рецепторов должна уменьшать выраженность ДПв в синапсах ПВ-КП и МВ-ГЯМ. В результате активность КП и нейронов ГЯМ уменьшится. При больших концентрациях Ca²⁺ активация Д3 рецепторов может уменьшить выраженность ДДв в указанных синапсах. Это приведет к увеличению активности КП и нейронов ГЯМ по сравнению с их активностью в отсутствие дофамина. Увеличение экспрессии мРНК с-fos в мозжечке крыс при использовании агониста ДЗ рецепторов, наблюдавшееся в работе [62], что указывает на повышение активности нейронов мозжечка. Количество Д2 рецепторов в мозжечке мало и составляет примерно 4% от их плотности в стриатуме [82]. Если Д2 рецепторы располагаются на КП, их активация может препятствовать индукции ДПв или уменьшать ее выраженность. В этом случае активность КП снизится, а выделение ими ГАМК уменьшится. То, что активация Д2 рецепторов уменьшает синтез ГАМК в мозжечке, показано в работе [122], что указывает на снижение активности ГАМКергических клеток.

Из-за разного сродства рецепторов с дофамином, его действие на эффективность синаптических входов к нейронам мозжечка должно зависеть от концентрации. Известно, что рецепторы групп Д1 и Д2 могут находиться в состояниях высокой и низкой связываемости [127]. Показано. что Д1 рецепторы активировались дофамином, когда его концентрация была мала, тогда как Д2 рецепторы активировались только при увеличении концентрации дофамина [75]. Для активации ДЗ рецепторов требовалась еще большая концентрация дофамина, так как эффективность активации Д3 рецепторов дофамином в 2–5 раз меньше, чем Д2 рецепторов [30]. Оба типа рецепторов Д2 и ДЗ могут экспрессироваться в одной клетке, так что воздействие на них усиливает эффект снижения активности цАМФ [30].

Показано, что по мере обучения с подкреплением меняется активность КЗ, которые составляют половину от всех клеток мозга и реагируют как на условный сенсорный стимул, так и безусловный подкрепляющий стимул [19, 128]. По мере прогресса обучения у двух третей зарегистрированных КЗ наблюдался ответ, обусловленный подкреплением [52]. Поскольку подкрепление обычно приводит к выделению дофамина и поскольку у Д1 рецепторов высокое сродство с дофамином, то даже при низкой концентрации они могут активироваться и способствовать увеличению активности КЗ. При этом изменится функционирование всей нейронной сети мозжечка. То, что выходной сигнал из мозжечка ассоциируется с сигналом подкрепления из ВПП, показано в работе [57].

ПРАВИЛА МОДИФИКАЦИИ И ДОФАМИН-ЗАВИСИМОЙ МОДУЛЯЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИНАПТИЧЕСКИХ ВХОДОВ К НЕЙРОНАМ ТАЛАМУСА И СУБТАЛАМИЧЕСКОГО ЯДРА

Эффективность возбудительных синаптических входов к нейронам таламуса может потенциироваться. Так, показано, что высокочастотная стимуляция вызывает ДПв в нейронах вентропостеролатерального ядра таламуса [108]. Стимуляция прямого синаптического входа из гиппокампа в передние ядра таламуса также может вызывать ДПв [125]. Поскольку показано, что ДПв на синаптических входах в таламус связана с фосфорилированием ионотропных глутаматных рецепторов протеинкиназами: ПКА, ПКС и CaMKII [132], можно полагать, что правила модификации возбудительной синаптической передачи в таламусе такие же, как в новой коре и гиппокампе.

В таламус также поступает дофаминергическая иннервация. В частности, дофаминергические волокна обнаружены в медиодорзальном ядре таламуса, которое связано с ПфК [86]. На нейронах латеральных ядер таламуса имеются Д1 и Д2 рецепторы, причем в согласии с правилами модуляции показано, что воздействие на них оказывает разнонаправленные эффекты [129]. Согласно правилам модуляции, активация Д2 рецепторов должна способствовать индукции ДДв и приводить к снижению количества разрядов таламических клеток. Действительно, активация Д2 рецепторов на нейронах паравентрикулярного ядра и вентральных срединных ядер таламуса уменьшала спайковую активность этих нейронов [31].

Синаптические входы к нейронам СТЯ также модифицируются. Высокочастотная стимуляция входов в СТЯ приводит к индукции ДПв, причем этот эффект зависел от активации НМДА рецепторов и являлся постсинаптическим [112]. Таким образом, правила модификации возбудительной синаптической передачи для СТЯ такие же, как для новой коры и гиппокампа. В модуляции синаптического входа к нейронам СТЯ участвует дофамин. В согласии с правилами модуляции показано, что активация связанных с Gs белками Д5 рецепторов усиливала активность подгруппы нейронов СТЯ, которые генерируют пачечные разряды, и что этот эффект связан с активацией ПКА [13]. Поскольку возбуждение из СТЯ, поступающее к КЗ, увеличивает их активность (см. выше), выделение дофамина в СТЯ должно способствовать этому эффекту.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МОЗЖЕЧКА, БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ И НОВОЙ КОРЫ ПРИ ВЫДЕЛЕНИИ ДОФАМИНА

Взаимодействия между пластическими процессами в мозжечке, новой коре и БГ, которые формируют интегрированную систему, лежащую в основе ряда моторных и когнитивных функций, обсуждаются в работе [22]. Предлагаемый в настоящей работе механизм базируется на других принципах. Из этого механизма следует, что активность нейронов ГЯМ больше и, следовательно, больше их возбуждающее влияние на нейроны таламуса в отсутствие сигнала из НО. Этот вывод противоречит широко распространенной точке зрения, что сигнал из НО необходим для обучения и выполнения движения. поскольку облегчает индукцию ДДв в синапсах ПВ-КП, последующему ослаблению тормозного действия на нейроны ГЯМ и увеличению их активности. В пользу предложенного нами механизма свидетельствуют данные о том, что для моторного обучения не требуется индукция ДДв на КП и что двигательное обучение нарушается после блокады ДПв на КП [110], а не

ДДв, как следует из лющепринятого механизма. Для вестибуло-окулярного рефлекса индукция ДДв в синапсах ПВ-КП также не требовалась [61]. Более того, ДДв в синапсах ПВ-КП подавляла сигналы, управляющие движением глаз, тогда как ДПв их усиливала [61, 62]. Отмечено, что нет прямых доказательств участия входа из НО в выполнении движения, которое подкрепляется [87]. Двигательное обучение у обезьян наблюдалось и без инструктирующего сигнала из НО [71].

Как указано выше, у генно-модифицированных мышей с отсутствием КП выделение дофамина в ПфК, вызванное электрической стимуляцией ЗЯМ, было на 60% меньше, чем у нормальных мышей [90]. Этот эффект свидетельствует в пользу предлагаемого механизма, согласно которому наличие тормозного входа от КП способствует индукции ДПв в синапсах МВ-ГЯМ, увеличению активности нейронов ГЯМ и последующему возбуждению дофаминергических клеток. В отсутствие входа от КП будет меньше и активность нейронов ГЯМ. Следовательно, снизится их возбуждающее действие на дофаминергические клетки.

Ранее нами было указано на то, что и в отсутствие дофамина модификация возбудительных и тормозных синаптических входов к нейронам мозжечка может происходить одновременно и взаимозависимо [5, 115]. Аналогичное предположение было сделано позднее в работах [49, 81]. Как указывалось выше, при небольших концентрациях дофамина активируются Д1 рецепторы. Если вход МВ-КЗ первоначально не был сильным, активация Д1 рецепторов на КЗ, а также на возбудительных и тормозных нейронах ГЯМ может способствовать увеличению их активности. Поскольку тормозные нейроны ГЯМ проецируются в НО, увеличится торможение клеток НО и уменьшится их возбуждающее действие на нейроны ГЯМ. При этом уровень Са²⁺ в нейронах ГЯМ будет относительно низким, на входе МВ-ГЯМ сможет индуцироваться ДПв и активность нейронов ГЯМ возрастет. В результате увеличится их возбуждающее влияние на таламус, а через него на новую кору и стриатум. Блокада Д1 рецепторов должна приводить к противоположному эффекту. Действительно показано, что блокада Д1 рецепторов приводит к снижению активности нейронов в медиальной фронтальной коре и ухудшению выполнения поведенческой задачи [58]. О важной роли тормозных нейронов ГЯМ свидетельствует тот факт, что их избирательное ингибирование приводит к нарушению пространственной навигации [79].

Поскольку при высоких концентрациях дофамина смогут активироваться Д3 рецепторы, выраженность ДПв в синапсах МВ-ГЯМ должна снизиться. В результате уменьшится возбуждение нейронов таламуса, а также их клеток-мишеней в новой коре и стриатуме. По-видимому, такой механизм может лежать в основе данных о том, что введение агониста Д2/Д3 рецепторов в дольки 9 и 10 мозжечка снижает локомоторную активность [9].

Нейроны ГЯМ могут влиять на активность нейронных цепей К-БГ-Т-К, включающих моторные, зрительные и слуховые области новой коры, поскольку через ядра таламуса возбуждают клетки новой коры, шипиковые клетки стриатума и дофаминергические нейроны. Показано, что таламо-стриатный вход оказывает существенное влияние на активность шипиковых клеток [64]. Стимуляция дисинаптического пути из мозжечка в стриатум через вентролатеральное ядро таламуса меняла коротколатентные (около 10 мс) ответы примерно у половины нейронов стриатума [29]. Если изолированная высокочастотная стимуляция коры приводила к ДДв на кортико-стриатном входе, то одновременная стимуляция коры и мозжечка меняла знак модификации на ДПв [29]. Как следует из предложенного нами механизма функционирования БГ [116], улучшение условий модификации кортико-стриатных входов способствует синергичному растормаживанию по прямому и непрямому пути через БГ нейронов таламуса, СТЯ и ППЯ. Поскольку нейроны СТЯ и ППЯ возбуждают дофаминергические клетки, активность последних должна возрасти.

Методом визуализации показано, что при различных стратегиях улучшения выполнения задачи в активность вовлекаются разные участки цепей БГ-мозжечок-новая кора [45], причем активность топографически связанных БГ. мозжечка и новой коры меняется во время обучения. Вначале активируется цепь, включающая вентромедиальную ПфК, вентральный стриатум, заднюю часть мозжечка. По мере прогресса обучения активируется ассоциативная когнитивная цепь, включающая дорзолатеральную ПфК, дорзомедиальный стриатум и латеральную заднюю часть мозжечка. Затем активность смещается в моторную часть цепи, которая включает дополнительную моторную область коры, скорлупу стриатума и переднюю часть мозжечка [18]. Известно, что выбор и параметры движения регулируются мотивацией. С помощью метода визуализации показано, что активация мозжечка коррелирует с параметрами движения, которые модулируются мотивацией [126].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ особенностей взаимодействий в нейронных сетях, включающих мозжечок, БГ и новую кору, представляет интерес в связи с тем, что нарушения функционирования этих цепей связаны с различными заболеваниями. Так, перенос аномальной активности мозжечка в БГ может привести к дистонии [29]. Анормальное функционирование цепи, которая включает хвостатое ядро стриатума, латеральную часть мозжечка и дорзолатеральную ПфК, ассоциируют с когнитивной дисфункцией при болезни Альцгеймера [138] и состоянии тревожности [26]. Червь мозжечка участвует в процессах, связанных с эмоциональной памятью и с двигательными ответами на эмоционально значимые стимулы. Нарушения функционирования этой структуры ассоциируют с аутизмом и шизофренией [123]. Проведенный в настоящей работе анализ возможных механизмов взаимосвязанного функционирования указанных структур может быть полезен для поиска подходов к лечению некоторых неврологических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Калиниченко С.Г., Охотин В.Е. Униполярные кисточковые клетки новый тип возбудительных интернейронов коры мозжечка и улитковыых ядер мозгового ствола // Морфология. 2003. Т. 124. № 6. С. 7–21.
- Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В. Морфологические особенности клеток Лугаро коры мозжечка // Морфология. 2003. Т. 123. № 2. С. 42–47.
- 3. Силькис И.Г. Унифицированный постсинаптический механизм пластичности в стриатуме, новой коре, гиппокампе и мозжечке // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2000. Т. 86. № 5. С. 519– 531.
- 4. Силькис И.Г. Механизм модификации возбудительных и тормозных входов к различным нейронам оливо-мозжечковой сети // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2000. Т. 50. № 3. С. 372–387.
- 5. Силькис И.Г. Взаимозависимая модификации возбудительных и тормозных связей в оливо-мозжечковой нейронной сети // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2000. Т. 50. № 6. С. 899– 912.
- Силькис И.Г. Унифицированный постсинаптический механизм влияния различных нейромодуляторов на модификацию возбудительных и тормозных входов к нейронам гиппокампа (Гипотеза) // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33. № 1. С. 40–56.
- Aizenman C.D., Manis P.B., Linden D.J. Polarity of long-term synaptic gain change is related to postsynaptic spike firing at a cerebellar inhibitory synapse // Neuron. 1998. V. 21. № 4. P. 827–835.
- Bagnall M.W., du Lac S. A new locus for synaptic plasticity in cerebellar circuits // Neuron. 2006. V. 51. № 1. P. 5–7.
- 9. *Barik S., de Beaurepaire R.* Dopamine D3 modulation of locomotor activity and sleep in the nucleus accumbens and in lobules 9 and 10 of the cerebellum in

the rat. Prog Neuropsychopharmacol // Biol. Psychiatry. 2005. V. 29. № 5. P. 718–726.

- Barili P., Bronzetti E., Ricci A. et al. Microanatomical localization of dopamine receptor protein immunoreactivity in the rat cerebellar cortex // Brain Res. 2000. V. 854. № 1–2. P. 130–138.
- Barmack N.H., Yakhnitsa V. Functions of interneurons in mouse cerebellum // J. Neurosci. 2008. V. 28. № 5. P. 1140–1152.
- 12. *Barnstable C.J., Wei J.Y., Han M.H.* Modulation of synaptic function by cGMP and cGMP-gated cation channels // Neurochem. Int. 2004. 45. № 6. P. 875–884.
- 13. *Baufreton J., Garret M., Rivera A. et al.* D5 (not D1) dopamine receptors potentiate burst-firing in neurons of the subthalamic nucleus by modulating an L-type calcium conductance // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 3. P. 816–825.
- Belmeguenai A., Hansel C. A role for protein phosphatases 1, 2A, and 2B in cerebellar long-term potentiation // J. Neurosci. 2005. V. 25. № 46. P. 10768–10772.
- 15. Belmeguenai A., Hosy E., Bengtsson F. et al. Intrinsic plasticity complements long-term potentiation in parallel fiber input gain control in cerebellar Purkinje cells // J. Neurosci. 2010. V. 30. № 41. P. 13630–13643.
- Bengtsson F., Hesslow G. Cerebellar control of the inferior olive // Cerebellum (Norway). 2006. V. 5. № 1. P. 7–14.
- 17. *Bostan A.C., Dum R.P., Strick P.L.* Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia // Trends Cogn. Sci. 2013. V. 17. P. 241–254.
- Bostan A.C., Strick P.L. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network // Nat. Rev. Neurosci. 2018. V. 19. № 6. P. 338–350.
- Bray N. Cerebellum: The little learning brain // Nat. Rev. Neurosci. 2017. V. 18. № 5. P. 263.
- Brodal P., Bjaalie J.G. Salient anatomic features of the cortico-ponto-cerebellar pathway // Prog. Brain Res. 1997. V. 114. P. 227–249.
- Caligiore D., Arbib M.A., Miall R.C., Baldassarre G. The super-learning hypothesis: Integrating learning processes across cortex, cerebellum and basal ganglia // Neurosci. Biobehav. Rev. 2019. V. 100. P. 19–34.
- Caligiore D., Pezzulo G., Baldassarre G. et al. Consensus paper: towards a systems-level view of cerebellar function: the interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex // Cerebellum 2017. V. 16. № 1. P. 203–229.
- 23. Carpenter M.B., Carleton S.C., Keller J.T., Conte P. Connections of the subthalamic nucleus in the monkey // Brain Res. 1981. V. 224. № 1. P. 1–29.
- Carta I., Chen C.H., Schott A.L. et al. Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior // Science. 2019. V. 363. № 6424. eaav0581.
- 25. Cauda F., Geminiani G., D'Agata F. et al. Functional connectivity and coactivation of the nucleus accumbens: a combined functional connectivity and

structure-based meta-analysis // J. Cogn. Neurosci. 2011. V. 23. P. 2864–2877.

- 26. Caulfield M.D., Zhu D.C., McAuley J.D., Servatius R.J. Individual differences in resting-state functional connectivity with the executive network: support for a cerebellar role in anxiety vulnerability // Brain Struct. Funct. 2016. V. 221. № 6. P. 3081–3093.
- Cavdar S., Özgür M., Çakmak Y.Ö. et al. Afferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: emphasis on bilateral and interhemispheric connections // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 2018. V. 78. № 3. P. 251–263.
- Chan-Palay V., Palay S.L. Immunocytochemical localization of cyclic GMP: light and electron microscope evidence for involvement of neuroglia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. № 3. P. 1485–1488.
- Chen C.H., Fremont R., Arteaga-Bracho E.E., Khodakhah K. Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia // Nat. Neurosci. 2014. V. 17. № 12. P. 1767–1775.
- Chio C.L., Lajiness M.E., Huff R.M. Activation of heterologously expressed D3 dopamine receptors: comparison with D2 dopamine receptors // Mol. Pharmacol. 1994. V. 45. № 1. P. 51–60.
- Clark A.M., Leroy F., Martyniuk K.M, et al. Dopamine D2 receptors in the paraventricular thalamus attenuate cocaine locomotor sensitization // eNeuro. 2017. V. 4. № 5. ENEURO.0227-17. 2017.
- Coesmans M., Weber J.T., De Zeeuw C.I., Hansel C. Bidirectional parallel fiber plasticity in the cerebellum under climbing fiber control // Neuron. 2004. V. 44. № 4. P. 691–700.
- 33. Correia S.S., Duarte C.B., Faro C.J. et al. Protein kinase C gamma associates directly with the GluR4 alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor subunit. Effect on receptor phosphorylation // J. Biol. Chem. 2003. V. 278. № 8. P. 6307-6313.
- Cover K.K., Gyawali U., Kerkhoff W.G. et al. Activation of the rostral intralaminar thalamus drives reinforcement through striatal dopamine release // Cell Rep. 2019. V. 26. № 6. P. 1389–1398.
- Cupello A., Robello M. GABA(A) receptor modulation in rat cerebellum granule cells // Recept. Channels. 2000. V. 7. № 2. P. 151–171.
- 36. D'Angelo E. The critical role of Golgi cells in regulating spatio-temporal integration and plasticity at the cerebellum input stage // Front. Neurosci. 2008. V. 2. Nº 1. P. 35-46.
- D'Angelo E., Mapelli L., Casellato C. et al. Distributed circuit plasticity: new clues for the cerebellar mechanisms of learning // Cerebellum. 2016. V. 15. № 2. P. 139–151.
- D'Angelo E., Rossi P., Gall D. et al. Long-term potentiation of synaptic transmission at the mossy fiber-granule cell relay of cerebellum // Prog. Brain Res. 2005. V. 148. P. 69–80.

- D'Angelo E., Solinas S., Mapelli J. et al. The cerebellar Golgi cell and spatiotemporal organization of granular layer activity // Front. Neural Circuits. 2013. V. 7. Article 93.
- Diaz J., Lévesque D., Lammers C.H. et al. Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D3 receptor in the rat brain // Neuroscience. 1995. V. 65. № 3. P. 731–745.
- 41. Diwakar S., Lombardo P., Solinas S. et al. Local field potential modeling predicts dense activation in cerebellar granule cells clusters under LTP and LTD control // PLoS One. 2011. V. 6. № 7. P. e21928.
- 42. *Doya K*. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. This opinion paper provides a perspective on the learning-oriented specializations of the basal ganglia and the cerebellum // Curr. Opin. Neurobiol. 2000. V. 10. № 6. P. 732–739.
- Dugué G.P., Dumoulin A., Triller A., Dieudonné S. Target-dependent use of co-released inhibitory transmitters at central synapses // J. Neurosci. 2005. V. 25. № 28. P. 6490–6498.
- Eyre M.D., Nusser Z. Only a Minority of the inhibitory inputs to cerebellar golgi cells originates from local GABAergic cells // eNeuro. 2016. V. 3. № 2. ENEU-RO.0055-16.2016.
- Fermin A.S., Yoshida T., Yoshimoto J. et al. Modelbased action planning involves cortico-cerebellar and basal ganglia networks // Sci. Rep. 2016.V. 6. P. 31378.
- Fredette B.J., Mugnaini E. The GABAergic cerebelloolivary projection in the rat // Anat. Embryol. (Berl). 1991. V.184. № 3. P. 225–243.
- Galliano E., Mazzarello P., D'Angelo E. Discovery and rediscoveries of Golgi cells // J. Physiol. 2010. V. 588. Pt 19. P. 3639–3655.
- Gao Z., Proietti-Onori M., Lin Z. et al. Excitatory cerebellar nucleocortical circuit provides internal amplification during associative conditioning // Neuron. 2016. V. 89. № 3. P. 645–657.
- 49. *Gao Z., van Beugen B.J., De Zeeuw C.I.* Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning // Nat. Rev. Neurosci. 2012. V. 13. № 9. P. 619–635.
- 50. *Giolli R.A., Gregory K.M., Suzuki D.A. et al.* Cortical and subcortical afferents to the nucleus reticularis tegmenti pontis and basal pontine nuclei in the macaque monkey // Vis. Neurosci. 2001. V. 18. № 5. P. 725–740.
- Giompres P, Delis F. Dopamine transporters in the cerebellum of mutant mice // Cerebellum. 2005. V. 4. № 2. P. 105–111.
- 52. Giovannucci A., Badura A., Deverett B. et al. Cerebellar granule cells acquire a widespread predictive feedback signal during motor learning // Nat. Neurosci. 2017. V. 20. № 5. P. 727–734.
- Glickstein M. Mossy-fibre sensory input to the cerebellum // Prog. Brain Res. 1997. V. 114. P. 251–259.

- Guell X., D'Mello A.M., Hubbard N.A. et al. Functional territories of human dentate nucleus // Cereb Cortex. 2020. V. 30. № 4. P. 2401–2417.
- 55. *Hartell N.A.* Inhibition of cGMP breakdown promotes the induction of cerebellar long-term depression // J. Neurosci. 1996. V. 16. № 9. P. 2881–2890.
- 56. *Hashimoto K., Kano M.* Calcium dependent forms of synaptic plasticity in cerebellar Purkinje cells // Clin. Calcium. 2001. V. 11. № 11. P. 1432–1439.
- 57. *Heffley W., Hull C.* Classical conditioning drives learned reward prediction signals in climbing fibers across the lateral cerebellum // Elife. 2019. V. 8. e46764.
- Heskje J., Heslin K., De Corte B.J. et al. Cerebellar D1DR-expressing neurons modulate the frontal cortex during timing tasks // Neurobiol. Learn. Mem. 2020. V. 170. P. 107067.
- Holloway Z.R., Paige N.B., Comstock J.F. et al. Cerebellar modulation of mesolimbic dopamine transmission is functionally asymmetrical // Cerebellum. 2019. V. 18. № 5. P. 922–931.
- 60. *Hoshi E., Tremblay L., Feger J. et al.* The cerebellum communicates with the basal ganglia // Nat. Neurosci. 2005. V. 8. P. 1491–1493.
- 61. *Inagaki K., Hirata Y.* Computational theory underlying acute vestibulo-ocular reflex motor learning with cerebellar long-term depression and long-term potentiation // Cerebellum. 2017. V. 16. № 4. P. 827–839.
- Ishibashi T., Wakabayashi J., Ohno Y. 7-Hydroxy-N,N'-di-n-propyl-2-aminotetraline, a preferential dopamine D3 agonist, induces c-fos mRNA expression in the rat cerebellum // Jpn. J. Pharmacol. 2002. V. 89. № 3. P. 309–315.
- 63. *Isope P., Barbour B.* Properties of unitary granule cell– Purkinje cell synapses in adult rat cerebellar slices // J. Neurosci. 2002. V. 22. № 22. P. 9668–9678.
- Johnson K.A., Mateo Y., Lovinger D.M. Metabotropic glutamate receptor 2 inhibits thalamically-driven glutamate and dopamine release in the dorsal striatum // Neuropharmacology. 2017. V. 117. P. 114–123.
- Jörntell H. Cerebellar synaptic plasticity and the credit assignment problem // Cerebellum. 2016. V. 15. № 2. P. 104–111.
- 66. Jörntell H., Ekerot C.F. Receptive field plasticity profoundly alters the cutaneous parallel fiber synaptic input to cerebellar interneurons *in vivo* // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 29. P. 9620–9631.
- 67. Joseph B., Nandhu M.S., Paulose C.S. Dopamine D1 and D2 receptor functional down regulation in the cerebellum of hypoxic neonatal rats: neuroprotective role of glucose and oxygen, epinephrine resuscitation // Pharmacol. Res. 2010. V. 61. № 2. P. 136–141.
- 68. Jurado S., Sánchez-Prieto J., Torres M. Elements of the nitric oxide/cGMP pathway expressed in cerebellar granule cells: biochemical and functional characterisation // Neurochem. Int. 2004. V. 45. № 6. P. 833–843.

- 69. *Kawaguchi S.Y., Hirano T.* Signaling cascade regulating long-term potentiation of GABA(A) receptor responsiveness in cerebellar Purkinje neurons // J. Neurosci. 2002. V. 22. № 10. P. 3969–3976.
- Kawaguchi S.Y., Hirano T. Gating of long-term depression by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II through enhanced cGMP signalling in cerebellar Purkinje cells // J. Physiol. 2013. V. 591. № 7. P. 1707–1730.
- Ke M.C., Guo C.C., Raymond JL. Elimination of climbing fiber instructive signals during motor learning // Nature Neurosci. 2009. V. 12. № 9. P. 1171– 1179.
- Kelly R.M., Strick P.L. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 23. P. 8432–8444.
- Kitai S. T., Kita H. in: The Basal Ganglia II. // Advances in Behavioral Biology V. 32 (eds. Carpenter M.B. & Jayaraman A.) Springer. Boston, 1987. P. 357–373.
- Kono M., Kakegawa W., Yoshida K., Yuzaki M. Interneuronal NMDA receptors regulate long-term depression and motor learning in the cerebellum // J. Physiol. 2019. V. 597. № 3. P. 903–920.
- Korchounov A., Meyer M.F., Krasnianski M. Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation // J. Neural Transm. (Vienna). 2010. V. 117. № 12. P. 1359–1369.
- 76. Krishek B.J., Xie X., Blackstone C., Huganir R.L. et al. Regulation of GABAA receptor function by protein kinase C phosphorylation // Neuron. 1994. V. 12. № 5. P. 1081–1095.
- Lamont M.G., Weber J.T. The role of calcium in synaptic plasticity and motor learning in the cerebellar cortex // Neurosci. Biobehav. Rev. 2012. V. 36. № 4. P. 1153–1162.
- 78. Lee H.S., Kosinski R.J., Mihailoff G.A. Collateral branches of cerebellopontine axons reach the thalamus, superior colliculus, or inferior olive: a doublefluorescence and combined fluorescence-horseradish peroxidase study in the rat // Neuroscience. 1989. V. 28. № 3. P. 725–734.
- 79. Locke T.M., Soden M.E., Miller S.M. et al. Dopamine D(1) receptor-positive neurons in the lateral nucleus of the cerebellum contribute to cognitive behavior // Biol. Psychiatry.2018. V. 84. № 6. P. 401–412.
- Maffei A., Prestori F., Shibuki K. et al. NO enhances presynaptic currents during cerebellar mossy fibergranule cell LTP // J. Neurophysiol. 2003. V. 90. № 4. P. 2478–2483.
- Mapelli L., Pagani M., Garrido J.A., D'Angelo E. Integrated plasticity at inhibitory and excitatory synapses in the cerebellar circuit // Front. Cell. Neurosci. 2015. V. 9. Article 169.
- Martres M.P., Sales N., Bouthenet M.L., Schwartz J.C. Localisation and pharmacological characterisation of D-2 dopamine receptors in rat cerebral neocortex and cerebellum using [1251]iodosulpride // Eur. J. Pharmacol. 1985. V. 118. № 3. P. 211–219.

- McDonald B.J., Moss S.J. Differential phosphorylation of intracellular domains of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunits by calcium/calmodulin type 2-dependent protein kinase and cGMP-dependent protein kinase // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. N
 № 27. P. 18111–18117.
- 84. Mehdizadeh M., Ashtari N., Jiao X. et al. Alteration of the dopamine receptors' expression in the cerebellum of the lysosomal acid phosphatase 2 mutant (Naked-Ataxia (NAX)) mouse // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 8. P. 2914.
- 85. *Melchitzky D.S., Lewis D.A.* Tyrosine hydroxylaseand dopamine transporter-immunoreactive axons in the primate cerebellum. Evidence for a lobular- and laminar-specific dopamine innervation // Neuropsychopharmacology. 2000. V. 22. № 5. P. 466–472.
- Melchitzky D.S., Lewis D.A. Dopamine transporterimmunoreactive axons in the mediodorsal thalamic nucleus of the macaque monkey // Neuroscience. 2001. V. 103. № 4. P. 1033–1042.
- Medina J.F. Teaching the cerebellum about reward // Nat. Neurosci. 2019. V. 22. № 6. P. 846–848.
- Mei Y.A., Griffon N., Buquet C. et al. Activation of dopamine D4 receptor inhibits an L-type calcium current in cerebellar granule cells // Neuroscience. 1995. V. 68. № 1. P. 107–116.
- Mihailoff G.A. Identification of pontocerebellar axon collateral synaptic boutons in the rat cerebellar nuclei // Brain Res. 1994. V. 648. № 2. P. 313–318.
- Mittleman G., Goldowitz D., Heck D.H., Blaha C.D. Cerebellar modulation of frontal cortex dopamine efflux in mice: relevance to autism and schizophrenia // Synapse. 2008. V. 62. № 7. P. 544–550.
- Moon C., Jaberi P., Otto-Bruc A. et al. Calcium-sensitive particulate guanylyl cyclase as a modulator of cAMP in olfactory receptor neurons // J. Neurosci. 1998. V. 18. № 9. P. 3195–3205.
- 92. *Morishita W., Sastry B.* Postsynaptic mechanisms underlying long term depression of gabaergic transmission in neurons of the deep cerebellar nuclei // J. Neurophysiol. 1996. V. 76. № 1. P. 59–68.
- 93. Moss, S.J., Smart, T.G., Blackstone C.D., Huganir R.L. Functional modulation of GABAA receptors by CAMP-dependent protein phosphorylation // Science. 1992. V. 257. № 5070. P. 661–665.
- 94. *Ouardouz M., Sastry B.R.* Mechanisms underlying LTP of inhibitory synaptic transmission in the deep cerebellar nuclei // J. Neurophysiol. 2000. V. 84. № 3. P. 1414–1421.
- 95. Özcan O.O., Wang X., Binda F. et al. Differential coding strategies in glutamatergic and gabaergic neurons in the medial cerebellar nucleus // J. Neurosci. 2020. V. 40. № 1. P. 159–170.
- 96. Person A.L., Raman I.M. Deactivation of L-type Ca current by inhibition controls LTP at excitatory synapses in the cerebellar nuclei // Neuron. 2010. V. 66. № 4. P. 550–569.

- 97. Ploghaus A., Tracey I., Clare S. et al. Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97. № 16. P. 9281–9286.
- Pugh J.R., Raman I.M. Mechanisms of potentiation of mossy fiber EPSCs in the cerebellar nuclei by coincident synaptic excitation and inhibition. Version 2 // J. Neurosci. 2008. V. 28. № 42. P. 10549–10560.
- 99. Pugh J.R., Raman I.M. Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei // Trends Neurosci. 2009. V. 32. № 3. P. 170–177.
- Rancillac A., Crépel F. Synapses between parallel fibres and stellate cells express long-term changes in synaptic efficacy in rat cerebellum // J. Physiol. 2004. V. 554. Pt. 3. P. 707-720.
- 101. Ren S.Q., Yan J.Z., Zhang X.Y. et al. PKCλ is critical in AMPA receptor phosphorylation and synaptic incorporation during LTP // EMBO J. 2013. V. 32. № 10. P. 1365–1380.
- 102. Robberechts Q., Wijnants M., De Schutter E. Long-term depression at parallel fiber to Golgi cell synapses // J. Neurophysiol. 2010. V. 104. № 6. P. 3413–3423.
- 103. Robello M., Amico C., Cupello A. Cerebellar granule cell GABA(A) receptors studied at the single-channel level: modulation by protein kinase G // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. V. 253. № 3. P. 768– 773.
- 104. Rogers T.D., Dickson P.E., Heck D.H. et al. Connecting the dots of the cerebro-cerebellar role in cognitive function: neuronal pathways for cerebellar modulation of dopamine release in the prefrontal cortex // Synapse. 2011. V. 65. № 11. P. 1204–12.
- 105. Rogers T.D., Dickson P.E., McKimm E. et al. Reorganization of circuits underlying cerebellar modulation of prefrontal cortical dopamine in mouse models of autism spectrum disorder // Cerebellum. 2013. V. 12. № 4. P. 547–556.
- 106. *Roggeri L., Rivieccio B., Rossi P., D'Angelo E.* Tactile stimulation evokes long-term synaptic plasticity in the granular layer of cerebellum // J. Neurosci. 2008. V. 28. № 25. P. 6354–6359.
- 107. Sachidanandan D., Reddy H.P., Mani A. et al. The neuropeptide orexin-a inhibits the GABAA receptor by pkc and Ca²⁺/CaMKII-dependent phosphorylation of its β 1 subunit // J. Mol. Neurosci. 2017. V. 61. No 4. P. 459–467.
- 108. Sanoja R., Taepavarapruk N., Benda E. et al. Enhanced excitability of thalamic sensory neurons and slow-wave EEG pattern after stimuli that induce spinal long-term potentiation // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 38. P. 15109–15119.
- 109. Sarpong G.A., Vibulyaseck S., Luo Y. et al. Cerebellar modules in the olivo-cortico-nuclear loop demarcated by pcdh10 expression in the adult mouse // J. Comp. Neurol. 2018. V. 526. № 15. P. 2406–2427.
- 110. Schonewille M., Gao Z., Boele H.J. et al. Reevaluating the role of LTD in cerebellar motor learning // Neuron. 2011. V. 70. № 1. P. 43–50.

УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК том 52 № 1 2021

- 111. Seja P., Schonewille M., Spitzmaul G. et al. Raising cytosolic Cl− in cerebellar granule cells affects their excitability and vestibulo-ocular learning // EMBO J. 2012. V. 31. № 5. P. 1217–1230.
- 112. Shen K.Z., Zhu Z.T., Munhall A., Johnson S.W. Synaptic plasticity in rat subthalamic nucleus induced by high-frequency stimulation // Synapse. 2003. V. 50. № 4. P. 314–319.
- 113. *Shinoda Y., Sugihara I., Wu H.S., Sugiuchi Y.* The entire trajectory of single climbing and mossy fibers in the cerebellar nuclei and cortex // Prog. Brain Res. 2000. V. 124. P. 173–186.
- 114. *Silkis I.G.* The unitary modification rules for neural networks with excitatory and inhibitory synaptic plasticity // Biosystems. 1998. V.48. № 1–3. P. 205–213.
- 115. *Silkis I*. Interrelated modification of excitatory and inhibitory synapses in three-layer olivary-cerebellar neural network // Biosystems. 2000. V. 54. № 3. P. 141–149.
- 116. Silkis I. The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia // Biosystems. 2001. V. 59. № 1. P. 7–14.
- 117. *Silkis I*. A hypothetical role of cortico-basal gangliathalamocortical loops in visual processing // Biosystems. 2007. V. 89. № 1–3. P. 227–235.
- Sola E., Prestori F., Rossi P. et al. Increased neurotransmitter release during long-term potentiation at mossy fibre-granule cell synapses in rat cerebellum // J. Physiol. 2004. V. 557. Pt. 3. P. 843–861.
- 119. Soler-Llavina G.J., Sabatini B.L. Synapse-specific plasticity and compartmentalized signaling in cerebellar stellate cells // Nature Neurosci. 2006. V. 9. № 6. P. 798–806.
- 120. Song Q., Zheng H.W., Li X.H. et al. Selective Phosphorylation of AMPA receptor contributes to the network of long-term potentiation in the anterior cingulate cortex // J. Neurosci. 2017. V. 37. № 35. P. 8534–8548.
- 121. Stern E.A., Kincaid A.E., Wilson C.J. Spontaneous subthreshold membrane potential fluctuations and action potential variability of rat corticostriatal and striatal neurons in vivo // J. Neurophysiol. 1997. V. 77. P. 1697–1715.
- 122. Steulet A.F., Bernasconi R., Leonhardt T. et al. Effects of selective dopamine D1 and D2 receptor agonists on the rate of GABA synthesis in mouse brain // Eur. J. Pharmacol. 1990. V. 191. № 1. P. 19–27.
- 123. *Strata P*. The emotional cerebellum // Cerebellum. 2015. V. 14. № 5. P. 570–577.
- 124. Sugiyama Y., Kawaguchi S.Y., Hirano T. mGluR1-mediated facilitation of long-term potentiation at inhibitory synapses on a cerebellar Purkinje neuron // Eur. J. Neurosci. 2008. V. 27. № 4. P. 884–896.
- 125. *Tsanov M., Vann S.D., Erichsen J.T. et al.* Differential regulation of synaptic plasticity of the hippocampal and

the hypothalamic inputs to the anterior thalamus // Hippocampus. 2011. V. 21. № 1. P. 1–8.

- 126. *Turner R.S., Desmurget M., Grethe J. et al.* Motor subcircuits mediating the control of movement extent and speed // J. Neurophysiol. 2003. V. 90. № 6. P. 3958– 3566.
- 127. Vessotskie J.M., Kung M.P., Chumpradit S., Kung H.F. Quantitative autoradiographic studies of dopamine D3 receptors in rat cerebellum using [1251]S(-)5-OH-PIPAT // Brain Res. 1997. V. 778. № 1. P. 89–98.
- 128. Wagner M.J., Kim T.H., Savall J. et al. Cerebellar granule cells encode the expectation of reward // Nature. 2017. V. 544. № 7648. P. 96–100.
- 129. Wang Z., Liang S., Yu S. et al. Distinct Roles of Dopamine Receptors in the Lateral Thalamus in a Rat Model of Decisional Impulsivity // Neurosci. Bull. 2017. V. 33. № 4. P. 413–422.
- 130. Watabe-Uchida M., Zhu L., Ogawa S.K. Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons // Neuron. 2012. V. 74. № 5. P. 858–873.
- Wexler E.M., Stanton P.K., Nawy S. Nitric oxide depresses GABAA receptor function via coactivation of cGMP-dependent kinase and phosphodiesterase // J. Neurosci. 1998. V. 18. № 7. P. 2342–2349.
- 132. Willis W.D. Long-term potentiation in spinothalamic neurons // Brain Res. Rev. 2002. V. 40. № 1–3. P. 202–214.
- 133. Wright C.I., Groenewegen H.J. Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat // Neuroscience. 1996. V. 73. N
 2. P. 359–373.
- 134. Wu Y., Raman I.M. Facilitation of mossy fibre-driven spiking in the cerebellar nuclei by the synchrony of inhibition // J. Physiol. 2017. V. 595. № 15. P. 5245–5264.
- 135. *Xu W., Edgley S.A.* Climbing fibre-dependent changes in Golgi cell responses to peripheral stimulation // J. Physiol. 2008. V. 586. № 20. P. 4951–4959.
- 136. Yang G., Zhou M.H., Ren Z. et al. Amoxapine inhibits delayed outward rectifier K(+) currents in cerebellar granule cells via dopamine receptor and protein kinase A activation // Cell Physiol. Biochem. 2011. V. 28. № 1. P. 163–174.
- 137. *Zhang W., Linden D.J.* Long-term depression at the mossy fiber deep cerebellar nucleus synapse // J. Neurosci. 2006. V. 26. № 26. P. 6935–6944.
- Zheng W., Liu X., Song H. et al. Altered functional connectivity of cognitive-related cerebellar subregions in Alzheimer's disease // Front. Aging Neurosci. 2017. V. 9. Article 143.
- 139. Zheng N., Raman I.M. Synaptic inhibition, excitation, and plasticity in neurons of the cerebellar nuclei // Cerebellum. 2010. V. 9. № 1. P. 56–66.

63

Effect of Dopamine on The Interdependent Functioning of The Cerebellum, Basal Ganglia and Neocortex (A Hypothetical Mechanism)

I. G. Silkis*

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117485 Russia *e-mail: isa-silkis@mail.ru

Abstract—The proposed mechanism for the effect of dopamine on the interdependent functioning of the cerebellum, basal ganglia, neocortex and thalamus is based on its modulatory action in the efficacy of synaptic transmission. It follows from the modification rules which have been formulated that activation of D1 receptors promotes induction of LTP of the efficacy of synapses formed by mossy fibers on granule cells, and neurons of the deep cerebellar nuclei (given that these neurons are inhibited by Purkinje cells). As a result, disynaptic excitation (through the thalamic nuclei) of cerebellar target cells in the neocortex, striatum and dopaminergic structures is enhanced. An increase in thalamo-striatal excitation facilitates dopamine-dependent modification of the efficacy of cortico-striatal inputs and subsequent disinhibition through the basal ganglia of the same thalamic cells and connected with them neocortical neurons. With a significant increase in the concentration of dopamine, D3 receptors can be activated on the Purkinje cells and neurons of the deep cerebellar nuclei. Subsequent induction of LTD at their excitatory inputs must lead to weakening in the excitation of thalamic and dopaminergic neurons. The proposed mechanism may underlie the participation of the cerebellum in the performance of tasks previously associated with the involvement of only the basal ganglia and neocortex.

Keywords: synaptic plasticity, dopamine, cerebellum, basal ganglia, interneuronal connections