

УДК 576.32/36:612.014

МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМАХ НЕЙРОНА

© 2013 г. А.Л. Проскура¹, И.А. Малахин¹, И.И. Турнаев²,
В.В. Суслов², Т.А. Запара¹, А.С. Ратушняк¹

¹ Конструкторско-технологический институт ВТ СО РАН, Новосибирск, Россия;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия,
e-mail: zapara_t@mail.ru

Поступила в редакцию 15 августа 2013 г. Принята к публикации 5 сентября 2013 г.

Синаптические нейрональные контакты являются одним из основных элементов, обеспечивающих пластичность нервной системы, а изменение эффективности синаптической передачи ответственно за такие реакции, как восприятие, проведение возбуждения, обучение и память. Дендритные шипики представляют постсинаптическую часть возбуждающих синапсов высших отделов мозга млекопитающих. Белок-белковые сети микродоменов шипиков формируют функциональную систему синапсов нейрона. Проведена реконструкция концептуальной модели межмолекулярных взаимодействий, обеспечивающих изменение эффективности синаптической передачи вслед за активацией синапса, интеграцию возбуждения в локальной дендритной сети нейрона и длительное поддержание нового уровня нейротрансмиссии.

Ключевые слова: синаптическая пластичность, долговременная потенция, глутаматные рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ

Общепринятой клеточной моделью для изучения синаптической пластичности *in vitro* является долговременная потенция (ДВП) – усиление синаптической передачи между нейронами, возникающее после интенсивного и непродолжительного выброса нейротрансмиттера и сохраняющееся на протяжении длительного времени (Bliss, Collingridge, 1993). Индукция ДВП происходит, например, в результате высокочастотной стимуляции афферентных входов пирамидных нейронов гиппокампа. Гиппокамп активно вовлечен в процессы восприятия информации, ее распознавания, анализа и запоминания (Kjelstrup *et al.*, 2008; Hawley *et al.*, 2012). Поле CA1 гиппокампа обладает выраженной ламинарной организацией клеточных связей и малым числом рекуррентных взаимодействий (Szirmai *et al.*, 2012), что делает его перспективным объектом для исследования ДВП.

Изменение уровня синаптической передачи (синаптическая эффективность) зависит от пре- и постсинаптических механизмов, многие из которых детально изучены (Bliss, Collingridge, 1993; Petersen *et al.*, 1998; O'Connor *et al.*, 2005). Важная роль в этих процессах, по современным представлениям, отводится активности ионотропных глутаматных рецепторов (Shepherd, Huganir, 2007).

В пирамидальных клетках CA1 поля гиппокампа по чувствительности к агонистам выделяют рецепторы НМДА (агонистом является N-метил-D-аспарагиновая кислота) и АМПА (агонист – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) типа.

НМДА рецепторы (НМДАР) состоят из комбинации 5 субъединиц, кодируемых отдельными генами (Grin1 (субъединица zeta), Grin2a-2d (субъединицы epsilon 1-4) (Nagasawa *et al.*, 1996)), которые объединяются в рецепторно-ионофорный комплекс и обладают рядом

особенностей: одновременно хемо- и потенциалчувствительностью, медленной динамикой запуска и длительностью эффекта, способностью к временной суммации. Каналы НМДАР пропускают ионы кальция (Nowak *et al.*, 1984).

В состав АМПА рецепторов (АМПАР) взрослых животных входят 3 субъединицы (Glu 1-3). Тетрамеры АМПАР формируются из двух гомодимеров одной из субъединиц. Так, Glu1/1 являются гомотетрамерами гомодимеров субъединиц Glu1, а гетеротетрамеры Glu1/2 формируются из гомодимеров субъединиц Glu1 и Glu2. Эти два типа рецепторов часто объединяют под общим термином – Glu1 АМПАР. Гетеротетрамеры Glu2/3 собираются из гомодимеров субъединиц Glu2 и Glu3, их часто обозначают как Glu2 АМПАР. Каждая субъединица кодируется отдельным геном (Gria 1-3) (Palmer *et al.*, 2005). Рецепторы, содержащиеся в своем составе Glu2 (Glu1/2, Glu2/3), проницаемы для ионов натрия, но не ионов кальция. Гомотетрамеры Glu1/1 проницаемы для ионов кальция (Сергеев и др., 1999; Palmer *et al.*, 2005).

Различают две основные стадии ДВП: раннюю фазу, сопровождающуюся модификациями уже существующих синаптических белков, и позднюю, которая коррелирует с увеличением белкового синтеза и генетической экспрессией (Steward, Schuman, 2001). Показано, что развитие ДВП сопровождается изменениями морфологии дендритных шипиков – небольших ($< 1 \mu\text{m}^3$) выростов мембраны осевого дендрита, богатых актином и образующих постсинаптическую часть большинства возбуждающих синапсов мозга млекопитающих (Hotulainen, Hoogenraad, 2010). Эти структуры имеют микродоменную организацию. Микродомены – функциональные комплексы белков и липидов, в которых осуществляется физическое взаимодействие и позиционирование молекул партнеров определенного процесса в надмолекулярные комплексы (Tsunoda *et al.*, 1997). Идентифицировано более 1100 белков в синаптической терминали мозга мыши, взаимодействия которых определяют функциональное равновесие между пластичностью и стабильностью эффективности синаптических связей (Collins *et al.*, 2006).

НМДАР-зависимый вход ионов кальция после паттерн-зависимого активирования синапса (интенсивного непродолжительного

выброса медиатора) считается главным событием, определяющим развитие ДВП в СА1 поле гиппокампа (Raghuram *et al.*, 2012). Блокада НМДАР нарушает процессы синаптической пластичности и формирование пространственной памяти (Tsien *et al.*, 1996). Число АМПАР на синаптической мембране и их субъединичный состав подвергаются динамическим изменениям в зависимости от состояния синапса, что служит одним из ключевых механизмов изменения синаптической эффективности в поле СА1 гиппокампа (Shepherd, Huganir, 2007).

Исследования пространственно-временной динамики белок-белковых взаимодействий при изменении и поддержании эффективности синаптической передачи могут привести к более глубокому пониманию процессов обработки информации на клеточном уровне. На основании обширных гетерогенных экспериментальных данных впервые проведен комплексный анализ межмолекулярных регуляторных взаимодействий, позволивший реконструировать процессы синхронизации молекулярных ансамблей различных сигнальных систем, реорганизации цитоскелета и транспортной системы клетки.

РЕКОНСТРУКЦИЯ МЕЖБЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЕНДРИТНОГО ШИПИКА В ТЕЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

Реконструкция межбелковых взаимодействий в дендритных шипиках СА1 поля гиппокампа проводилась с использованием технологии GeneNet (РОСПАТЕНТ № 990006 от 15/02/1999 (Ananko *et al.*, 2005)).

В белок-белковой сети «Intermediate-LTP» (<http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/viewer/AMPA.html>) описаны процессы, обеспечивающие усиление нейротрансмиссии, а также поддержание ее нового уровня в течение ДВП. Отдельно реконструированы процессы регулирования формирования везикул, переноса вновь синтезированных белков из сомы в дендрит (сеть «Vesicle's trafficking», локальная версия). В таблице представлена суммарная по двум сетям информация о белках и процессах, задействованных на различных этапах развития и поддержания ДВП (табл.).

Таблица

Белки и кодирующие их гены, участвующие в процессах поддержания нового уровня нейротрансмиссии в течение ДВП

Группа белков и кодирующих их генов*	Процесс
Биосинтез в соме и доставка к ПМ	
GluR1 (<i>Gria1</i>), GluR2 (<i>Gria2</i>), GluR3 (<i>Gria3</i>)	синтез мРНК формирование димеров АМРА рецепторов из мономеров, формирование тетрамеров
FMR1 (<i>Fmr1</i>), CPEB1 (<i>Cpeb1</i>)	локальный синтез в дендрите
Sec12 (<i>Preb</i>), Sar1b (<i>sar1b</i>), Sec16a (<i>sec16a</i>), Sec23A (<i>sec23A</i>), Sec24A (<i>sec24A</i>), Sec13 (<i>sec13</i>), Sec31a (<i>sec31a</i>), p125A (<i>sec23ip</i>)	формирование транспортной везикулы на мембранах ЭР (СОП II покрытые везикулы)
Arf1 (<i>Arf1</i>), GIT1 (<i>Git1</i>), BIG1 (<i>Arfgef1</i>), AP-1 complex (AP1G1 (<i>Ap1gl</i>), AP1B1 (<i>Ap1bl</i>), AP1M1 (<i>Ap1ml</i>), AP1S1 (<i>Ap1sl</i>)), clathrin (<i>Cltc</i> , <i>Cltb</i> , <i>Cltg</i>)	формирование покрытых клатрином везикул на мембранах ГГС
CYFIP/NCKAP1 (CYFIP (<i>Cifip1</i>), NCKAP1 (<i>Nckap1</i>)), WAVE1/ABI2/BRK1 (WAVE1 (<i>Wasf1</i>), ABL2 (<i>Abi2</i>), BRICK (<i>Brk1</i>)), Arp2/3 complex (<i>Arpc2</i> , <i>Arpc3</i>), Rac1 (<i>rac1</i>), MEGAP (<i>Srgap3</i>), HIP1R (<i>Hip1r</i>)	отпочковывание везикулы от мембраны ГГС
KIF5A (<i>Kif5a</i>), Rab8 (<i>rab8a</i>), GRIP1, MYO5A (<i>Myo5a</i>) Stx4 (<i>Stx4</i>), Exo70 (<i>Exoc7</i>), NSF (<i>nsf</i>)	транспорт везикул из сомы к мембране и встраивание экзоцитозных везикул в ПМ
Сортировка АМПАР в дендрите	
RAB5A (<i>rab5a</i>), GRIP1, PICK1 (<i>Pick1</i>), RAB4 (<i>rab4a</i>), GRASP-1 (<i>Gripap1</i>), ARF6 (<i>Arf6</i>), ARNO (<i>Cyth3</i>), ACAP1 (<i>Acap1</i>), GULP1 (<i>Gulp1</i>), Rab11FIP2 effector complex (RAB11 (<i>Rab11A</i>), RAB11-FIP2 (<i>Rab11Fip2</i>)), MYO5b (<i>Myo5b</i>)	рециклинг рецепторов
NEEP21 (<i>nsg1</i>), ARF1, BIG2 (<i>ARFGEF2</i>), AGAP1 (<i>Agap1</i>), AP-3 complex, KIFC2 (<i>Kifc2</i>)	вывод рецепторов в путь деградации белков
Эндоцитоз АМПАР	
PIP5K1g (<i>Pip5k1c</i>), AP-2 complex (AP2A1 (<i>ap2a1</i>), AP2B1 (<i>ap2b1</i>), AP2M1 (<i>ap2m1</i>), AP2S1 (<i>ap2s1</i>), clathrin, EPS15, EPN1, HIP1 (<i>Hip1</i>), AP180, cortactin (<i>Cttn</i>)	формирование покрытой клатрином везикулы
N-WASP (<i>Wasl</i>), Endophilin 3 (<i>Sh3gl3</i>), DYN3 (<i>Dnm3</i>), Homer2 (<i>Homer2</i>)	отпочковывание везикулы от ПМ
MYO6 (<i>Myo6</i>)	транспорт в дендрит
Регулирование динамики АМПАР в СМ	
SAP97 (<i>Dlg1</i>), PSD95 (<i>Dlg4</i>), AKAP5 (<i>Akap5</i>), Moesin (<i>Msn</i>), I-CAM5 (<i>Icam5</i>), PKC alpha (<i>Prkca</i>), PICK1, PKAalpha (<i>Prkaca</i>), CaN (<i>Calnb</i> , <i>Calna</i> , <i>Ppp3r1</i>), CAMKII (<i>Camk2b</i> , <i>Camk2a</i>), PP1 (<i>Ppp1cc</i> , <i>Ppp1r9b</i>), spinophilin, nNOS (<i>Nos1</i>), cGK2 (<i>Prkg2</i>), NPRAP (<i>Ctnnd2</i>), N-cadherin (<i>Cdh2</i>), GRIP2 (<i>Grip2</i>), P4.1 (<i>Epb41</i>), SPT (<i>Sptan1</i>), F-actin, RGRF1 (<i>Rasgrfl</i>), SynGAP (<i>Syngap1</i>), RASH (<i>Hras1</i>)	вход АМПА рецепторов в перисинаптическую зону, закрепление в синаптической зоне и выход из нее
Усложнение подмембранной актиновой сети	
ARF6 (<i>Arf6</i>), EFA6A (<i>Psd</i>), BRAG (<i>Iqsec2</i>), GIT, beta PIX (<i>Arhgef7</i>), CaM (<i>Calm</i>), Kalrn7 (<i>Kalrn</i>), TIAM1 (<i>Tiam1</i>), RAC1 (<i>Rac1</i>)	регуляция динамики нитей актина в головке шипика
Масштабирование АМПАР на СМ	
Arc (<i>Arg3.1</i>)	регулирование возбуждения в локальной дендритной сети

* Курсивный шрифт – гены, прямой – белки. ПМ – плазматическая мембрана, СМ – синаптическая мембрана ПМ дендритного шипика.

В сети «Intermediate-LTP» впервые продемонстрировано, как структура дендритного шипика обеспечивает пространственно-временную динамику функциональных взаимодействий каскадов белков, отвечающих за процессы ДВП.

Мы реконструировали высокоупорядоченную микродоменную организацию шипиков как на горизонтальном (мембрана шипика – синаптическая, перисинаптическая, экстра-синаптическая), так и вертикальном уровнях (межбелковые сети сигнальных и структурных белков – постсинаптическое уплотнение (ПСУ)). Патология их морфологии связана с рядом психических расстройств (Kasai *et al.*, 2010).

Показано, что каждый микродомен содержит свой набор белков, обеспечивающих специфические процессы в течение ДВП. Так, синаптическая мембрана (СМ) – постсинаптическая часть синапса, содержит кластеры ионотропных глутаматных рецепторов (Chen *et al.*, 2008). Ее внутриклеточная поверхность связана с ПСУ. В составе ПСУ обнаружено около 620 белков, 9 из них связаны с АМРАР, более 450 – кластеризуются с НМДАР (Collins *et al.*, 2006).

Размером ПСУ и ее стабильностью управляют скаффолдные (структурообразующие) белки, которые обеспечивают пространствен-

ную организацию функциональных взаимодействий других белков (Okabe, 2007; Sheng, Hoogenraad, 2007).

Микродомен перисинаптической мембраны (ПСМ) примыкает к СМ и выступает как зона динамического депо в процессах траффикинга глутаматных рецепторов (Tardin *et al.*, 2003; Ashby *et al.*, 2004).

Микродомен экстра-синаптической мембраны (ЭСМ) включает в себя сайты экзоцитоза, эндоцитоза и оставшуюся часть мембраны шипика. Зоны экзоцитоза и эндоцитоза являются независимыми компартментами мембраны, отличающимися специфическим набором белков (Pettrini *et al.*, 2009; Kennedy *et al.*, 2010), участвующих в круговороте мембранных белков как при базовых условиях, когда синапс пластически неактивен (Gerges *et al.*, 2004), так и после индукции ДВП синапса (Steiner *et al.*, 2005; Orazo, Choquet, 2011).

Проведенный нами анализ регуляторных взаимодействий сети «Intermediate-LTP» позволил выделить ключевые процессы, лежащие в основе индукции и развития ДВП в CA1 поле гиппокампа после ВЧС (рис. 1).

В течение нескольких минут происходит запуск всей сети регуляторных каскадов, обеспечиваемых, как можно предположить,

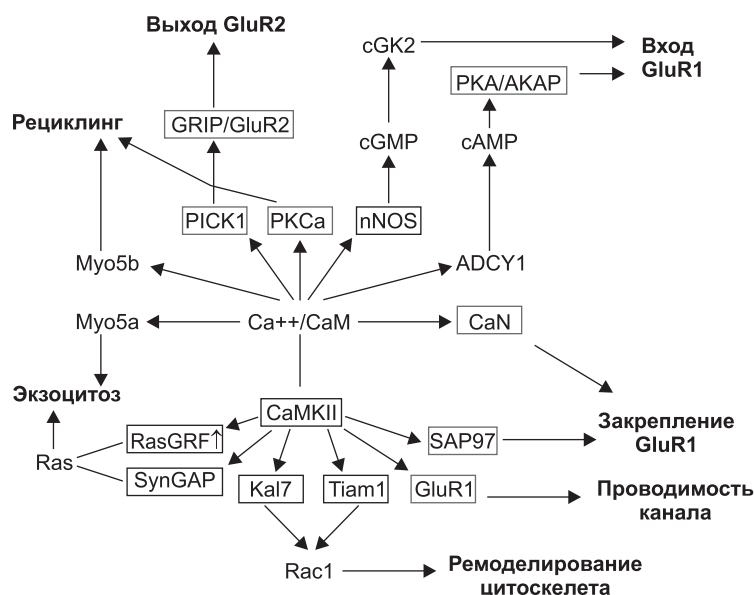


Рис. 1. Анализ сети «Intermediate LTP» базы данных GeneNet.

Кальций – основной регулятор процессов, обеспечивающих развитие ДВП. Шрифтом выделены основные процессы, протекающие в дендритном шипике в течение индукции и развития ДВП в CA1 поле гиппокампа. GluR1 – Glu1-содержащие АПМА рецепторы; GluR2 – Glu2/3 АПМА рецепторы.

предсуществующей до индукции ДВП синапса структурой белковых взаимодействий между микродоменами шипика (O'Connor *et al.*, 2005; Patterson *et al.*, 2010) (рис. 2).

Входящие через расположенные в центре СМ НМДА рецепторы ионы кальция (Chen *et al.*, 2008; Raghuram *et al.*, 2012) запускают каскады регуляторных взаимодействий, что обеспечивает в итоге быстрое увеличение эффективности синаптической передачи (рис. 1). Кальций запускает доставку, экзоцитоз, встраивание в ПСМ, латеральное перемещение в СМ (Shi *et al.*, 1999; Passafaro *et al.*, 2001; Correia *et al.*, 2008; Nikandrova *et al.*, 2010) и закрепление на ПСУ Glu1 АМПАР (Shen *et al.*, 2000; Honkura *et al.*, 2008), а также вывод Glu2/3 АМПАР из СМ в ПСМ и их эндоцитоз в составе эндосом в дендрит (Lu, Ziff, 2005; Eyster, 2007; Orazo, Choquet, 2011). Итогом является замена субъединичного состава АМПАР в СМ (рис. 2).

Считается, что этот процесс является ключевым для экспрессии ДВП в первые минуты после индукции (Newpher, Ehlers, 2008). Вероятно, это объясняет наблюдаемое, по крайней мере в ряде экспериментов, увеличение объема шипика (Hanse, Gustafsson, 1992). Высокочастотная стимуляция также сразу вызывает значитель-

ное усиление синаптических токов (Hanse, Gustafsson, 1992; O'Connor *et al.*, 2005).

Геометрия шипика и быстрое связывание кальция кальмодулином (и иными кальций-связывающими белками) обеспечивают быстрое затухание волны возбуждения в каскадах киназ/фосфатаз (Raghuram *et al.*, 2012). В связи с этим напрашивается вывод о важности пространственного позиционирования активируемых входящим кальцием молекул с их субстратами. Так, считается, что пространственное сближение источника синтеза цАМФ (активируемой кальцием циклазы) (Mons *et al.*, 2003) и РКА (цАМФ-зависимой белковой киназы) играет ключевую роль для процесса развития ДВП в CA1 поле гиппокампа (Kim *et al.*, 2011) (рис. 2).

«Intermediate-LTP» является концептуальной моделью, отражающей принцип формирования функциональной системы межбелковых взаимодействий между всеми микродоменами шипика после индукции ДВП.

Белковый набор микродоменов в течение базовой нейротрансмиссии конститутивно поддерживает баланс киназ и фосфатаз, малых ГТФаз и их регуляторов, липидный состав мембраны, плотность трансмембранных белков,

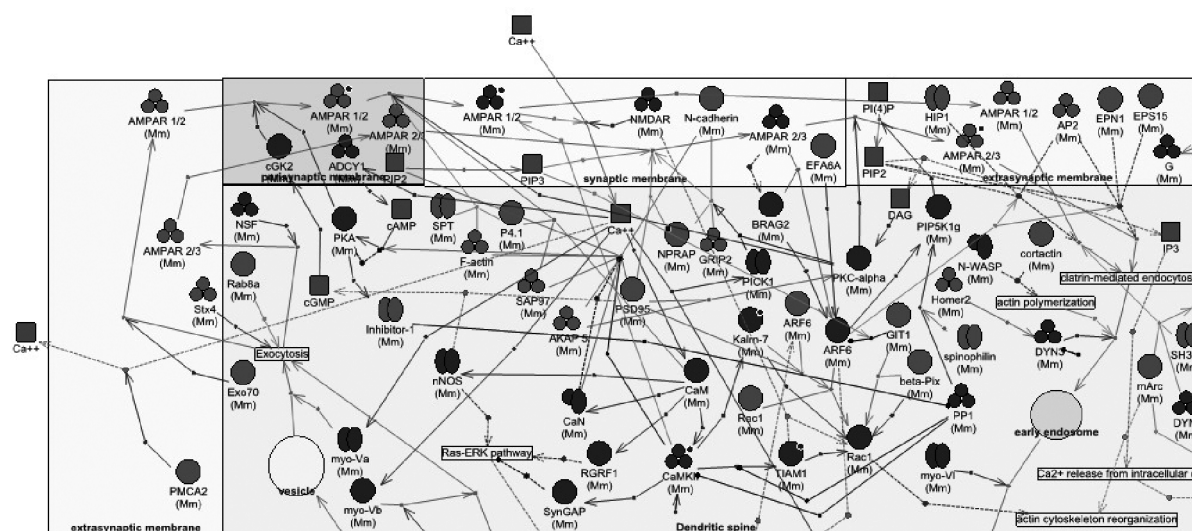


Рис. 2. Фрагмент сети «Intermediate LTP». Основные межмолекулярные регуляторные взаимодействия после ВЧС.

Synaptic membrane – синаптическая мембрана; perisynaptic membrane – перисинаптическая мембрана; extrasynaptic membrane – внесинаптическая мембрана (зона эндоцитоза). ■ – низкомолекулярные вещества; ● – мономер; ○ – димер; ○○ – мультимерный белок; стрелки – взаимодействия белков.

Белки и реакции описаны в формате базы данных GeneNet (<http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/viewer/AMPA.html>).

в том числе и **Glu2/3-AMPAР**, ответственных за деполяризацию синаптической мембраны, необходимую для активирования НМДАР при индукции ДВП (Оразо, Choquet, 2011). Все это обеспечивает, как можно предположить, подготовленное состояние дендритных шипиков для восприятия приходящего на синаптическую мембрану информационного сигнала и его первичную обработку.

В течение экспрессии ДВП запускаются регуляторные взаимодействия, приводящие к нарушению существующих до индукции межмолекулярных взаимодействий. Ключевым событием, по нашему мнению, при этом является нарушение существовавшей до индукции цитоархитектуры шипика – происходят разрывы и появление открытых концов актиновых нитей (Ф-актин, рис. 3) и формируется пул глобулярного актина (G-актин, рис. 3) (Sellers, 2000). Таким образом, складываются условия для формирования новой функциональной сети головки шипика адекватно пришедшему на синапс сигналу (рис. 3).

Запускаются контуры обратной негативной регуляции, препятствующие избыточному увеличению синаптической эффективности. Например, через активирование фосфатаз кальцинейрина (Jouvenceau *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2011) и PP1 (белковая фосфатаза 1) (Genoux *et al.*, 2002) (рис. 2).

По мере развития ДВП запускаются процессы, обеспечивающие замену встроенных в первые минуты после индукции Glu1 АМПАР на Glu2 АМПАР. Так, известно, что уже через 20 минут после индукции ДВП происходит замена Glu1 АМПАР на Glu2 АМПАР (Plant *et al.*, 2006) (рис. 2).

Работа каскадов малых ГТФаз обеспечивает элонгацию и ветвление актиновых нитей (Wegner *et al.*, 2008) (рис. 3). Таким образом, восстанавливается целостность цитоархитектуры шипика, что, как мы предполагаем, работает на каркасное закрепление новой, сформированной в результате активности синапса, структуры межбелковых взаимодействий шипика – пространственного позиционирования молекул-партнеров, определяющих эффективность синаптической передачи, которая далее поддерживается в течение продолжительного времени. Поддержание новой структуры шипика и нового уровня синаптической эффективности тесно связано с процессами синтеза и созревания новых белков в соме нейрона (Малахин и др., 2012).

В «Intermediate-LTP» показано, что формирование новой межбелковой сети шипика контролируется на уровне всего дендритного ответвления через регуляцию процессов локального синтеза и синаптического масштабирования.

Локальный синтез в дендрите поддерживает необходимый для шипиков состав белков (Liu

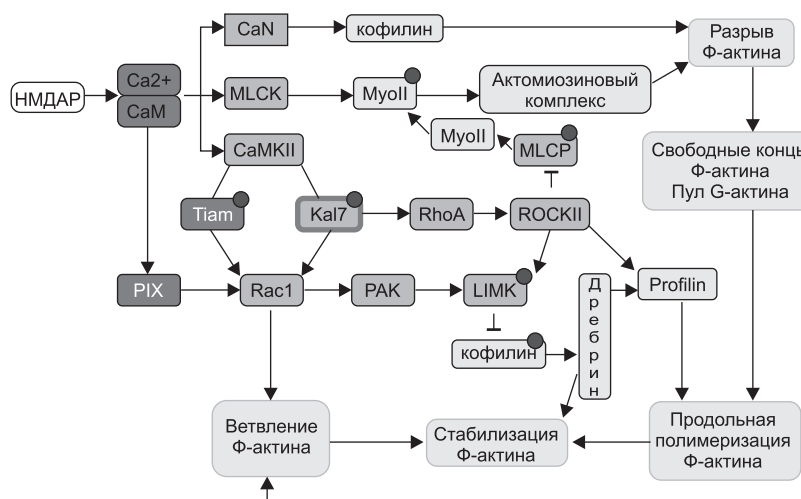


Рис. 3. Схематичное представление молекулярных механизмов, транслирующих нейротрансмиссию в изменение цитоархитектуры дендритного шипика в течение индукции и экспрессии ДВП.

—|— выключение; → — активирование белка/запуск процесса; ● — фосфорилирование.

et al., 2006; Verpelli *et al.*, 2010). Субъединицы Glu1 и Glu2 локально синтезируются после активирования НМДАР и поступают в шипик, поддерживая кругооборот АМПАР в течение развития ДВП (Martin, Zukin, 2006).

Известно, что в диапазоне 10–20 мин после индукции ДВП происходит процесс масштабирования на СМ АМПАР – ускорение их эндоцитоза (Peebles *et al.*, 2010). Главным регулятором является локально синтезируемый после индукции ДВП белок Arc (activity regulated protein) (Messaoudi *et al.*, 2007), который заходит во все активные в этот момент шипики дендрита. Чем выше уровень эффективности синапса в шипике, тем больше молекул Arc заходит в него и тем эффективнее ускоряются вывод АМПАР из СМ и их уход в дендрит. Таким образом, выравнивается итоговый уровень синаптической эффективности во всей группе активных шипиков дендрита (Peebles *et al.*, 2010). Дефекты гена *Arc* приводят к бифазным изменениям гиппокампальной ДВП в поле СА1 с повышением ранней и отсутствием поздней фаз ДВП (Plath *et al.*, 2006).

Имеются данные, что после НМДАР-зависимой индукции отдельного шипика нейронов поля СА1 гиппокампа наблюдаются выход ряда активных молекул семейства малых ГТФаз и их заход в соседние шипики дендрита. Считается, что данные процессы могут способствовать усилению эффективности их синаптической передачи, а также понижению порога возбуждения неактивных близко расположенных шипиков (Harvey *et al.*, 2008; Patterson *et al.*, 2010; Murakoshi *et al.*, 2011).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активирование синапса запускает функциональные межбелковые взаимодействия микродоменов дендритного шипика, что обеспечивает прием сигнала и быстрое увеличение эффективности синаптической передачи в минутном интервале после индукции ДВП. Структурная пластичность шипика тесно связана с функциональной пластичностью синапса, что опосредует формирование новой межбелковой сети взаимодействий адекватно пришедшему сигналу. Поддержание нового уровня синаптической эффективности контролируется про-

цессами возбуждения/торможения в локальной сети дендрита.

Работа выполнена при поддержке базового проекта фундаментальных исследований РАН № 35.1.5; гранта РФФИ 12-01-00639-а, интеграционного проекта СО РАН № 136; Минобрнауки РФ (соглашение 8740).

ЛИТЕРАТУРА

- Малахин И.А., Проскура А.Л., Запара Т.А., Ратушняк А.С. Влияние сборки транспортных везикул на процессы сохранения эффективности синаптической передачи // Вестн. НГУ. 2012. Т. 10. № 4. С. 14–20.
- Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ: Монография. Волгоград: Семь ветров, 1999. 640 с.
- Ananko E.A., Podkolodny N.L., Stepanenko I.L. *et al.* GeneNet in 2005 // Nucl. Acids Res. 2005. V. 33. P. 425–427.
- Ashby M.C., De La Rue S.A., Ralph G.S. *et al.* Removal of AMPA receptors (AMPA) from synapses is preceded by transient endocytosis of extrasynaptic AMPARs // J. Neurosci. 2004. V. 24. No. 22. P. 5172–5176.
- Bliss T.V., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus // Nature. 1993. V. 361. No. 6407. P. 31–39.
- Chen X., Winters C., Azzam R. *et al.* Organization of the core structure of the postsynaptic density // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. No. 11. P. 4453–4458.
- Collins M.O., Husi H., Yu L., Brandon J.M. *et al.* Molecular characterization and comparison of the components and multiprotein complexes in the postsynaptic proteome // J. Neurochem. 2006. V. 97. P. 16–23.
- Correia S.S., Bassani S., Brown T.C. *et al.* Motor protein-dependent transport of AMPA receptors into spines during long-term potentiation // Nat. Neurosci. 2008. V. 11. No. 4. P. 457–466.
- Eyster K.M. The membrane and lipids as integral participants in signal transduction: lipid signal transduction for the non-lipid biochemist // Adv. Physiol. Educ. 2007. V. 31. No. 1. P. 5–16.
- Genoux D., Haditsch U., Knobloch M. *et al.* Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory // Nature. 2002. V. 418. No. 6901. P. 970–975.
- Gerges N.Z., Tran I.C., Backos D.S. *et al.* Independent functions of hsp90 in neurotransmitter release and in the continuous synaptic cycling of AMPA receptors // J. Neurosci. 2004. V. 24. No. 20. P. 4758–66.
- Hanse E., Gustafsson B. Postsynaptic, but not presynaptic, activity controls the early time course of long-term potentiation in the dentate gyrus // J. Neurosci. 1992. V. 12. No. 8. P. 3226–3240.
- Harvey C.D., Yasuda R., Zhong H., Svoboda K. The spread of Ras activity triggered by activation of a single dendritic spine // Science. 2008. V. 321. No. 5885. P. 136–140.
- Hawley D.F., Morch K., Christie B.R., Leasure J.L. Differential response of hippocampal subregions to stress and

- learning // PLoS One. 2012. V. 7. No. 12. P. E53126.
- Honkura N., Matsuzaki M., Noguchi J. *et al.* The subspine organization of actin fibers regulates the structure and plasticity of dendritic spines // *Neuron*. 2008. V. 57. No. 5. P. 719–729.
- Hotulainen P., Hoogenraad C.C. Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function // *J. Cell. Biol.* 2010. V. 189. P. 619–629.
- Jouveneau A., Billard J.M., Haditsch U. *et al.* Different phosphatase-dependent mechanisms mediate long-term depression and depotentiation of long-term potentiation in mouse hippocampal CA1 area // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 18. No. 5. P. 1279–1285.
- Kasai H., Fukuda M., Watanabe S. *et al.* Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition // *Trends. Neurosci.* 2010. V. 33. No. 3. P. 121–129.
- Kennedy M.J., Davison I.G., Robinson C.G., Ehlers M.D. Syntaxin-4 defines a domain for activity-dependent exocytosis in dendritic spines // *Cell*. 2010. V. 141. 3. P. 524–535.
- Kim M., Park A.J., Havekes R. *et al.* Colocalization of protein kinase A with adenylyl cyclase enhances protein kinase A activity during induction of long-lasting long-term-potentiation // *PloS. Comput. Biol.* 2011. V. 7. No. 6. P. E1002084.
- Kjelstrup K.B., Solstad T., Brun V.H. *et al.* Finite scale of spatial representation in the hippocampus // *Science*. 2008. V. 321. No. 5885. P. 140–143.
- Li H., Rao A., Hogan P.G. Interaction of calcineurin with substrates and targeting proteins // *Trends. Cell. Biol.* 2011. V. 21. No. 2. P. 91–103.
- Liu S.H., Cheng H.H., Huang S.Y. *et al.* Studying the protein organization of the postsynaptic density by a novel solid phase- and chemical cross-linking-based technology // *Mol. Cell. Proteomics*. 2006. V. 5. No. 6. P. 1019–1032.
- Lu W., Ziff E.B. PICK1 interacts with ABP/GRIP to regulate AMPA receptor trafficking // *Neuron*. 2005. V. 47. No. 3. P. 407–421.
- Martin K.C., Zukin R.S. RNA trafficking and local protein synthesis in dendrites: an overview // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. No. 27. P. 7131–7134.
- Messaoudi E., Kanhema T., Soulé J. *et al.* Sustained Arc/Arg3.1 synthesis controls long-term potentiation consolidation through regulation of local actin polymerization in the dentate gyrus *in vivo* // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. No. 39. P. 10445–10455.
- Mons N., Guillou J.L., Decorte L., Jaffard R. Spatial learning induces differential changes in calcium/calmodulin-stimulated (ACI) and calcium-insensitive (ACII) adenylyl cyclases in the mouse hippocampus // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2003. 79. No. 3. P. 226–235.
- Murakoshi H., Wang H., Yasuda R. Local, persistent activation of Rho GTPases during plasticity of single dendritic spines // *Nature*. 2011. V. 472. No. 7341. P. 100–104.
- Nagasawa M., Sakimura K., Mori K.J. *et al.* Gene structure and chromosomal localization of the mouse NMDA receptor channel subunits // *Brain Res. Mol. Brain. Res.* 1996. V. 36. No. 1. P. 1–11.
- Newpher T.M., Ehlers M.D. Glutamate receptor dynamics in dendritic microdomains // *Neuron*. 2008. V. 58. No. 4. P. 472–497.
- Nikandrova Y.A., Jiao Y., Baucum A.J. *et al.* Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II binds to and phosphorylates a specific SAP97 splice variant to disrupt association with AKAP79/150 and modulate alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-type glutamate receptor (AMPA) activity // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. No. 2. P. 923–934.
- Nowak L., Bregestovski P., Ascher P. *et al.* Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones // *Nature*. 1984. V. 307. No. 5950. P. 462–465.
- O'Connor D.H., Wittenberg G.M., Wang S.S-H. Graded bidirectional synaptic plasticity is composed of switch-like unitary events // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. P. 9679–9684.
- Okabe S. Molecular anatomy of the postsynaptic density // *Mol. Cell. Neurosci.* 2007. V. 34. P. 503–518.
- Opazo P., Choquet D. A three-step model for the synaptic recruitment of AMPA receptors // *Mol. Cell. Neurosci.* 2011. V. 46. No. 1. P. 1–8.
- Palmer C.L., Cotton L., Henley J.M. The molecular pharmacology and cell biology of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors // *Pharmacol. Rev.* 2005. V. 57. No. 2. P. 253–277.
- Passafaro M., Piëch V., Sheng M. Subunit-specific temporal and spatial patterns of AMPA receptor exocytosis in hippocampal neurons // *Nat. Neurosci.* 2001. V. 4. No. 9. P. 917–926.
- Patterson M.A., Szatmari E.M., Yasuda R. AMPA receptors are exocytosed in stimulated spines and adjacent dendrites in a Ras-ERK-dependent manner during long-term potentiation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. No. 36. P. 15951–15956.
- Peebles C.L., Yoo J., Thwin M.T. *et al.* Arc regulates spine morphology and maintains network stability *in vivo* // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. No. 42. P. 18173–18178.
- Petersen C.C., Malenka R.C., Nicoll R.A., Hopfield J.J. All-or-none potentiation at CA3-CA1 synapses // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. No. 8. P. 4732–4737.
- Petrini E.M., Lu J., Cognet L. *et al.* Endocytic trafficking and recycling maintain a pool of mobile surface AMPA receptors required for synaptic potentiation // *Neuron*. 2009. V. 63. No. 1. P. 92–105.
- Plant K., Pelkey K.A., Bortolotto Z.A. *et al.* Transient incorporation of native GluR2-lacking AMPA receptors during hippocampal long-term potentiation // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. No. 5. P. 602–604.
- Plath N., Ohana O., Dammermann B. *et al.* Arc/Arg3.1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories // *Neuron*. 2006. V. 52. No. 3. P. 437–444.
- Raghuram V., Sharma Y., Kreutz M.R. Ca²⁺ sensor proteins in dendritic spines: a race for Ca²⁺ // *Front. Mol. Neurosci.* 2012. V. 5. P. 61.
- Sellers J.R. Myosins: a diverse superfamily // *Biochim. Biophys. Acta*. 2000. V. 1496. P. 3–22.
- Shen L., Liang F., Walensky L.D., Huganir R.L. Regulation of AMPA receptor GluR1 subunit surface expression by a 4. 1N-linked actin cytoskeletal association // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. No. 21. P. 7932–7940.
- Sheng M., Hoogenraad C.C. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view // *Annu.*

- Rev. Biochem. 2007. V. 76. P. 823–847.
- Shepherd J.D., Huganir R.L. The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2007. V. 23. P. 613–643.
- Shi S.H., Hayashi Y., Petralia R.S. *et al.* Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation // *Science*. 1999. V. 284. No. 5421. P. 1811–18116.
- Steiner P., Alberi S., Kulangara K. *et al.* Interactions between NEEP21, GRIP1 and GluR2 regulate sorting and recycling of the glutamate receptor subunit GluR2 // *EMBO J.* 2005. V. 24. No. 16. P. 2873–2884.
- Steward O., Schuman E.M. Protein synthesis at synaptic sites on dendrites // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 299–325.
- Szirnai I., Buzsáki G., Kamondi A. 120 years of hippocampal Schaffer collaterals // *Hippocampus*. 2012. V. 22. No. 7. P. 1508–1516.
- Tardin C., Cognet L., Bats C. *et al.* Direct imaging of lateral movements of AMPA receptors inside synapses // *EMBO J.* 2003. V. 22. No. 18. P. 4656–4665.
- Tsien J.Z., Huerta P.T., Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory // *Cell*. 1996. V. 87. No. 7. P. 1327–1338.
- Tsunoda S., Sierralta J., Sun Y. *et al.* A multivalent PDZ-domain protein assembles signaling complexes in a G-protein-coupled cascade // *Nature*. 1997. V. 388. P. 243–249.
- Verpelli C., Piccoli G., Zanchi A. *et al.* Synaptic activity controls dendritic spine morphology by modulating eEF2-dependent BDNF synthesis // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. No. 17. P. 5830–5842.
- Wegner A.M., Nebhan C.A., Hu L. *et al.* N-Wasp and the arp2/3 complex are critical regulators of actin in the development of dendritic spines and synapses // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 15912–15920.

INTERMOLECULAR INTERACTIONS IN NEURONAL FUNCTIONAL SYSTEMS

A.L. Proskura¹, I.A. Malachin¹, T.A. Zapara¹, I.I. Turnaev²,
V.V. Suslov², A.S. Ratuschnyak¹

¹Design Technological Institute of Digital Techniques SB RAS, Novosibirsk, Russia;

²Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia,

e-mail: zapara_t@mail.ru

Summary

Neuronal synaptic contacts are among the basic elements that determine the plasticity of the nervous system. Changes in the efficiency of synaptic transmission mediate sensation, conduction of excitation, learning, and memory. Dendritic spines are the postsynaptic part of excitatory synapses in higher divisions of mammalian brains. Protein–protein networks of spine microdomains form the functional system of neuronal synapses. Reconstruction of the conceptual model of molecular interactions has been performed. The model represents activity-dependent changes of the synaptic transmission efficiency, integration of excitation in the local dendritic network of a neuron, and prolonged maintenance of the new level of neurotransmission.

Key words: synaptic plasticity, long-term potentiation, glutamate receptors.