
ОБЗОРЫ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 612.822.3

КООРДИНИРУЮЩАЯ РОЛЬ АКТИНОВОГО ЦИТОСКЕЛЕТА В КРАТКОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОСЕТЕВОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ С УЧАСТИЕМ ВОЗБУЖДАЮЩИХ И ТОРМОЗНЫХ СИНАПСОВ

© 2023 г. И. В. Кудряшова*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: iv_kudryashova@mail.ru

Поступила в редакцию 19.04.2023 г.

После доработки 20.06.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Проблема частотного кодирования тесно связана с исследованиями механизмов участия тормозных интернейронов в нейросетевой пластичности. В работе изложены основные принципы интеграции тормозных интернейронов в формирование пространственно-временного паттерна активности нейронов при обработке сигнала. Анализируются современные представления о динамическом характере синаптических реакций и их нестабильности в ходе текущей активности. Представленные результаты свидетельствуют о том, что кратковременная пластичность осуществляется в тесном взаимодействии возбуждающих и тормозных синапсов. Обсуждается влияние тормозных потенциалов на активность внутриклеточных посредников, влияющих на динамику постсинаптических модификаций возбуждающих и тормозных синапсов. К настоящему времени многое известно о молекулярных механизмах таких модификаций, однако никаких концептуальных представлений о ключевых факторах, объединяющих реакции внутриклеточного сигналинга в единую систему, обеспечивающую сбалансированность и “адаптивность” модификаций возбуждающих и тормозных синапсов, до сих пор не предлагалось. Приводятся аргументы в пользу координирующей роли актинового цитоскелета. Предполагается, что источником постсинаптических модификаций тормозных синапсов является быстрая адаптация актинового цитоскелета и ассоциированных с ним белков к любым отклонениям от оптимального баланса между возбуждением и торможением.

Ключевые слова: кратковременная пластичность, тормозный контроль, актиновый цитоскелет, дестабилизация синапсов, латеральная диффузия ГАМК_A-рецепторов

DOI: 10.31857/S0044467723050052, **EDN:** VUPNYQ

Общепринято, что способность нейронов реагировать на афферентный сигнал определяется эффективностью проведения в возбуждающих синапсах. Вместе с тем локальные микросети, состоящие из комплекса интернейронов и глиальных клеток, контролируют межнейронные взаимодействия в онлайн-режиме и тесно связаны с функцией настройки, а возможно, и управления распространением сигнала. Фактически такая микросеть представляет собой единый модуль обработки информации, где свойства каждого из участников, включая эффективность возбуждающих и тормозных синапсов, могут подстраиваться в ходе текущей активности для нужд приспособительной деятельности.

Очевидно, что функциональные свойства образующих микроячеек и их влияние на эффективность проведения возбуждающих синапсов формируются на основе индивидуального опыта, однако закономерности их системного преобразования при долговременной и кратковременной пластичности не всегда достаточно изучены. В данной работе основное внимание уделяется взаимодействию перестроенной активности возбуждающих и тормозных синапсов. Предполагается, что в качестве одного из ключевых системообразующих (и преобразующих) факторов могут выступать внутриклеточные сети, образованные акти-

новым цитоскелетом. Дальнейшее развитие представлений о нейросетевой пластичности открывает новые возможности для понимания механизмов обучения и памяти.

1. СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВОЗБУЖДАЮЩЕЙ И ТОРМОЗНОЙ ИННЕРВАЦИИ ПОСТСИНАПТИЧЕСКОГО НЕЙРОНА

К процессингу сигнала могут иметь отношение более десяти типов и тридцати подтипов тормозных интернейронов, связанных между собой и с пирамидными клетками основного пути (Gandolfi et al., 2020). Многообразие их функций в нейросетевой пластичности определяется расположением тормозных синапсов в системе образующих функциональный ансамбль нейронов. Особенности тормозной иннервации обеспечивают специфичные для разных структур мозга функции. Влияние тормозных интернейронов на активацию каждой из клеток системы зависит от расположения синапсов (Bloss et al., 2016). Как правило, тормозные синапсы на соме, дендритах и аксо-аксональные контакты принадлежат разным типам интернейронов (Klausberger, 2009).

1.1. Тормозные синапсы на дендритах пирамидных нейронов. Для нестабильных сетей “обучающихся” систем нейронов с высоким адаптационным потенциалом особое значение приобретают синапсы, расположенные на дендритах (Bloss et al., 2016). На дендритах оканчиваются до 90% всех тормозных входов к пирамидным нейронам наиболее важных для обучения отделов гиппокампа (Klausberger, 2009). Тормозные синапсы дендритного ствола шунтируют проведение возбуждения не менее эффективно, чем аксо-аксональные контакты (Gidon, Segev, 2012). От их эффективности зависит возбудимость и порог активации постсинаптического нейрона (Klausberger, 2009). Снижение эффективности тормозных влияний, так же как и синаптическая потенциация, увеличивает вероятность генерации потенциала действия и, следовательно, изменение реакции на сигнал может объясняться суммарным действием этих двух факторов. Иногда пропускная способность нейрона может меняться с преобладанием или даже исключительно за счет тормозных модификаций. Кроме того, тормозные потенциалы ограничивают возможность генерации потенциала действия определенным интерва-

лом времени, тем самым обеспечивая фильтрацию входных сигналов и частотно-временной паттерн реакции (Willadt et al., 2013). Вместе с тем многочисленные синапсы оканчиваются преимущественно на дендритных отростках. Поэтому суммарный результат активации возбуждающих и тормозных входов может сильно различаться в разных участках дендритов одного и того же нейрона (Gidon, Segev, 2012; Willadt et al., 2013).

1.2. Бисинаптическое торможение (рис. 1). Возбуждающий сигнал, поступающий к пирамидным нейронам ассоциативных отделов мозга, нередко сопровождается одновременной активацией тормозных интернейронов. Их синапсы оканчиваются на дендритах и соме тех же пирамидных клеток (Willadt et al., 2013; Bartley, Dobrunz, 2015). Соответственно, афферентный сигнал генерирует комплексный постсинаптический потенциал, который состоит из первоначального ВПСП, на фоне которого развивается более поздний ТПСП. Начало бисинаптического тормозного потенциала приходится на момент времени, когда моносинаптический ВПСП не достигает своего максимума, так что гиперполяризация постсинаптического нейрона сокращает величину и длительность возбудительной реакции (Willadt et al., 2013). Из этого следует, что простое измерение амплитуды ВПСП является недостаточно информативным методом для исследования всего многообразия лежащих в основе запоминания модификаций. Очевидно, что суммарный постсинаптический потенциал может модифицироваться по разным причинам, в том числе не исключаящим постоянство эффективности возбуждающих синапсов. При достаточно интенсивной активации, вызывающей спайковый разряд пирамидных нейронов, импульсация, поступающая по возвратным коллатералям, приводит к повторной активации тормозных интернейронов. Благодаря такой системе связей и их разной эффективности формируется специфический пространственно-временной паттерн реакции на афферентный сигнал.

2. НЕСТАБИЛЬНОСТЬ СИНАПСОВ В УСЛОВИЯХ АФФЕРЕНТНОГО ПРИТОКА

Возбуждающие и тормозные связи формируются в онтогенезе под влиянием индивидуального опыта и обеспечивают относительную стабильность реакции на афферентный сиг-

нал. При этом индивидуальные синапсы демонстрируют, как правило, функциональную нестабильность, постоянно подстраиваясь к текущим условиям афферентного притока. Их эффективность непостоянна и может быстро меняться, в том числе, кратковременные модификации в ходе афферентной импульсации преобразуют частотно-временные характеристики реакции на сигнал.

2.1. Частотная фасилитация и депрессия. В естественных условиях реакция пресинаптического нейрона на афферентный сигнал редко ограничивается единственным потенциалом действия. Остаточные явления от каждого из них сохраняются до нескольких десятков миллисекунд, меняя эффективность синаптического проведения при повторной активации. К наиболее изученным механизмам кратковременного увеличения амплитуды ответа относится пресинаптическая фасилитация (Jackman, Regehr, 2017). Кальций, входящий в пресинапс при генерации потенциала действия и стимулирующий выброс медиатора, удаляется не сразу, взаимодействуя с чувствительными к кальцию пресинаптическими белками, активация которых способствует закориванию и увеличению проводимости кальциевых каналов и ускоряет восстановление доступного пула секреторных везикул (Jackman, Regehr, 2017). Наблюдаемое при этом увеличение секреции медиатора постепенно восстанавливается до исходного уровня в течение 20–200 мс в соответствии с кинетикой изменения остаточного кальция. Одновременно с этим другие Ca^{2+} -сенсоры могут инактивировать пресинаптические кальциевые каналы, тем самым снижая выброс медиатора при повторной активации пресинаптического волокна (Jackman, Regehr, 2017; Mochida, 2019). В зависимости от частотных характеристик входного сигнала механизмы кратковременной депрессии дополняются инактивацией пресинаптических потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов в течение рефрактерного периода сразу после спайкового разряда пресинаптической клетки, а также скоростью восстановления запасов медиатора в наиболее активных синапсах (Jackman, Regehr, 2017). Постсинаптические механизмы кратковременной депрессии могут быть связаны с десенситизацией и латеральной диффузией постсинаптических рецепторов (Mele et al., 2019). Все эти механизмы сосуществуют в каждом из синапсов, и от степени их участия

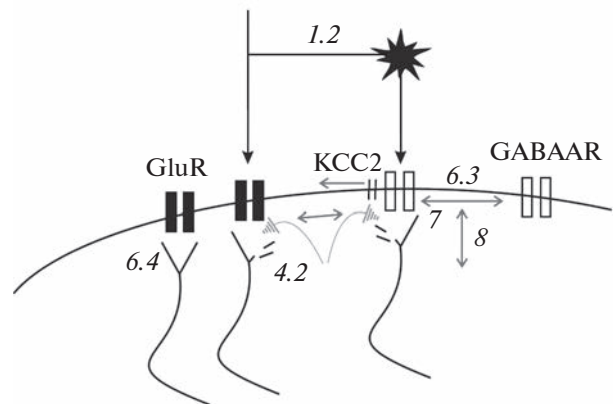


Рис. 1. Постсинаптические механизмы, обеспечивающие согласованность модификаций возбуждающих и тормозных синапсов на фоне деполимеризации актина. GluR — глутаматные рецепторы, GABAAR — ГАМК_A рецепторы, KCC2 — K-Cl транспортеры. Стрелками указано направление реакций. Все объяснения в соответствующих разделах основного текста, указанных на схеме цифрами.

Fig. 1. Possible mechanisms of concerted postsynaptic modifications in excitatory and inhibitory synapses during actin depolymerization. GluR — glutamate receptors, GABAAR — GABA_A receptors, KCC2 — K-Cl transporters. Arrows indicate the direction of reactions. All the explanations are in the corresponding sections of the main text, presented in the scheme.

зависит характер кратковременных модификаций (Большаков, Розов, 2014; Bartley, Dobrunz, 2015; Jackman, Regehr, 2017; Валиуллина-Рахматуллина и др., 2019).

2.2. Вариабельность частотных характеристик. Хотя индивидуальные синапсы настроены преимущественно на фасилитацию или депрессию, разные свойства кратковременной пластичности могут быть обнаружены в популяции однородных синапсов и даже в ответвлениях одних и тех же нейронов. (Klug et al., 2012). Это, по-видимому, объясняется разным соотношением участвующих в реакции механизмов кратковременной фасилитации и депрессии. Независимость динамики кратковременных модификаций индивидуальных синапсов от сомы и друг от друга дает основание предполагать, что динамическое равновесие разных механизмов кратковременной пластичности формируется в ходе индивидуального опыта (Klug et al., 2012). В частности, создаваемый при этом специфический молекулярный профиль синапса определяет воспроизведение не только пространственного, но и частотно-временного паттерна активации.

ции вовлеченных в поведенческий акт нейронов. При этом нельзя, по-видимому, не учитывать роль системных факторов и, в частности, влияние других медиаторных систем на динамику внутриклеточного кальция и посттрансляционные модификации участвующих в реакции белков (Chiu et al., 2019; Mele et al., 2019; Runge et al., 2020). Развитие модификаций может зависеть от особенностей глутаматергических, холинергических, дофаминергических и других модулирующих влияний (Mele et al., 2019).

3. ВКЛАД ТОРМОЗНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В ФОРМИРОВАНИЕ ПАТТЕРНОВ СИНАПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Тематика данного обзора ограничивается обсуждением закономерностей динамического взаимодействия глутаматергических и ГАМКергических синапсов, которые являются ведущими партнерами в нейросетевой пластичности. Каждый тормозный интернейрон иннервирует большое число пирамидных нейронов, причем терминали одного и того же аксона имеют разную вероятность выброса ГАМК, что создает специфический пространственный паттерн не только активации нейронов, но и кратковременной и долговременной пластичности (Hayama et al., 2013). Существенный вклад в комплексную обработку сигнала вносят тормозные синапсы, расположенные на дендритах (Bloss et al., 2016; Ravasenga et al., 2022). Исключительная роль этих синапсов связана с дифференцированным влиянием на возбудимость разных дендритных компартментов постсинаптического нейрона. С точки зрения развиваемых в данной работе представлений особый интерес вызывают тормозные синапсы, расположенные на дендритных шипиках (Chiu et al., 2013; Pizzarelli et al., 2020; Ravasenga et al., 2022). Их функции не ограничиваются кратковременным подавлением активности на фоне генерируемых тем же сигналом полисинаптических ТПСП (Willadt et al., 2013; Bartley, Dobrunz, 2015). Одновременно с этим генерируемые тормозными синапсами дендритные потенциалы меняют молекулярный фон, на котором происходит дальнейшее развитие модификаций (Chiu et al., 2013).

3.1. Влияние на кальций-зависимую пластичность. Активация ключевых для синаптической пластичности ферментов происходит при изменении внутриклеточного содержания

кальция, а кальциевый сигнал дендритных шипиков контролируется соматостатин-содержащими тормозными интернейронами (Horn, Nicoll, 2018). Активация тормозных входов ограничивает приток кальция в дендритные компартменты и, в частности, в шипики (Mullner et al., 2015). В том числе ТПСП может тормозить вход кальция по NMDA-каналам, для открытия которых необходима деполяризация. Это обеспечивает защиту от случайных и нежелательных модификаций и может хотя бы частично компенсировать зависимость от потенциально разной величины кальциевого сигнала исходно высокоэффективных и низкоэффективных синапсов.

Одним из факторов, способствующих проторению синапсов, считается сочетание их активации с генерацией потенциалов действия в постсинаптическом нейроне. Очевидно, что бисинаптический ТПСП снижает вероятность генерации постсинаптического потенциала действия в наиболее ответственный с точки зрения образования ассоциативной связи период. И, следовательно, все способствующие растормаживанию сигналы стимулируют более активный вход кальция и NMDA-зависимую пластичность, включая все те динамические процессы, которые происходят в ходе текущей активности (Hayama et al., 2013; Wang, Maffei, 2014; Кудряшова, 2015; Gandolfi et al., 2020). Обращает на себя внимание тот факт, что депрессия тормозных потенциалов возникает не только в активируемых, но и в соседних синапсах (Gandolfi et al., 2020; Ravasenga et al., 2022), что способствует развитию ассоциативных перестроек возбуждающих синапсов. С другой стороны, пластичность, связанная с участием проникаемых для Ca^{2+} субъединиц AMPA-рецепторов, облегчается при гиперполяризации и ослабляется при деполяризации постсинаптических нейронов (Kullmann et al., 2012). К тому же активность ГАМКергических синапсов, по некоторым данным, имеет отношение к процессу созревания шипиков (Jacob et al., 2009).

3.2. Пластичность тормозных синапсов. Выступая в качестве ограничителя длительного поддержания модификаций, которые происходят при активации возбуждающих синапсов (Кудряшова, 2015; Gandolfi et al., 2020), тормозные синапсы и сами реагируют на изменение уровня активации нейронов (Kullmann et al., 2012; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020; Ravasenga et al., 2022). В соответствии с пространственно-временным рас-

пределением внутриклеточного кальция активация провоцирует комплекс сопряженных модификаций возбуждающих и тормозных синапсов (Kullmann et al., 2012; Bannai et al., 2015; Chiu et al., 2019; Mele et al., 2019; Gandolfi et al., 2020). Тип реакции зависит от величины и источника кальциевого сигнала (Kullmann et al., 2012; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020; Gravielle, 2021; Chapman et al., 2022; Ravasenga et al., 2022). Пластичность тормозных синапсов складывается из комплекса пресинаптических и постсинаптических модификаций (Kullmann et al., 2012; Большаков, Розов, 2014; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020). И те и другие могут приводить к потенциации или депрессии тормозных потенциалов, включая долговременные и кратковременные модификации (Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2015; Hennequin et al., 2017; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020; Chapman et al., 2022; Ravasenga et al., 2022). Наличие общих посредников определяет сбалансированность модификаций возбуждающих и тормозных синапсов (Розов с соавт., 2017).

3.3. Регуляция баланса возбуждения и торможения. Кратковременные модификации эффективности тормозных синапсов чаще всего связывают с их реакцией на изменение уровня активности (Hennequin et al., 2017; Chiu et al., 2019; Chapman et al., 2022). В том числе метаботропные пресинаптические и постсинаптические рецепторы реагируют на увеличение концентрации медиаторов, восстанавливая оптимальный баланс возбуждения и торможения (Hennequin et al., 2017; Wright et al., 2017; Розов с соавт., 2017; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020). К постсинаптическим механизмам “гомеостатической” кратковременной депрессии тормозных потенциалов относятся десенситизация постсинаптических ГАМК_A-рецепторов, значение которой возрастает при продолжительной стимуляции или большом квантовом содержании выделяемого медиатора (de Luca et al., 2017; Mele et al., 2019), их латеральная диффузия, более заметная при исходно сильном торможении и насыщении рецепторов (Bannai et al., 2009; de Luca et al., 2017), а кроме того, зависимый от активации ГАМК_B-рецепторов деполяризационный сдвиг потенциала реверсии для ГАМК (Wright et al., 2017).

3.4. Растормаживание при долговременной потенциации возбуждающих синапсов. В основе активирующего влияния глутамата на эффективность тормозных синапсов лежат два, как полагают, независимых механизма, вклю-

чающих активацию метаботропных глутаматных рецепторов и, до определенной степени, активацию NMDA-рецепторов (Bannai et al., 2015; Mele et al., 2019; Chapman et al., 2022). Однако эта закономерность не соблюдается или менее заметна при слишком сильной активации NMDA-рецепторов, в том числе при индукции долговременной пластичности глутаматергических синапсов (Mapelli et al., 2016; Gandolfi et al., 2020; Chapman et al., 2022). Если учесть тот факт, что активация метаботропных глутаматных рецепторов приводит к пресинаптической потенциации тормозных синапсов (Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2015; Gandolfi 2020; Chapman et al., 2022), наблюдаемый при индукции ЛТР эффект растормаживания можно объяснить преобладающим влиянием NMDA-зависимой пластичности. Действительно, эффект растормаживания воспроизводится при простом совпадении ТПСР с деполяризацией постсинаптического нейрона (Hennequin et al., 2017; Gandolfi, 2020), что, по-видимому, исключает существенное влияние метаботропных глутаматных рецепторов. С другой стороны, при низкочастотной стимуляции бисинаптические ТПСР не совпадают с постсинаптическим разрядом, что может быть причиной их потенциации (Gandolfi et al., 2020; Chapman et al., 2022; Ravasenga et al., 2022). Максимальная потенциация тормозных синапсов развивается при частоте стимуляции около 20 Гц.

3.5. Проблема дисбаланса возбуждения и торможения при долговременной потенциации возбуждающих синапсов. В целом, реакция на индуцирующие пластичность сигналы состоит из целого комплекса разнонаправленных модификаций. Вероятно, поэтому по изменению заведомо суммарных постсинаптических потенциалов отдельных синапсов и тем более популяции в целом не всегда удается определить степень участия гомеостатической регуляции баланса возбуждения и торможения и ее взаимодействие с другими видами пластичности. Не исключено, что активирующее влияние глутамата на тормозную передачу может быть менее заметно на фоне других пресинаптических и постсинаптических модификаций. В дополнение к противоположному влиянию метаботропных глутаматных и NMDA-рецепторов на эффективность тормозных синапсов (Chapman et al., 2022), депрессия тормозных потенциалов может быть связана с активацией потенциал-зависимых кальциевых каналов (Ravasenga et al., 2022).

или снижением числа вовлекаемых в реакцию интернейронов, поскольку одновременно с NMDA-зависимой потенциацией синапсов на пирамидных нейронах снижается эффективность синапсов, возбуждающих интернейроны бисинаптического пути (McBain, Kauer, 2009). Не менее разнообразны модификации тормозных синапсов при активации расположенных в разных компартментах ГАМК_B-рецепторов (Розов с соавт., 2017; Wright et al., 2017; Mele 2019).

Неоднозначность посттетанических модификаций дополняется разнообразием пресинаптических механизмов (McBain, Kauer, 2009; Davis, Müller, 2015; Horn, Nicoll, 2018; Валиуллина-Рахматуллина и др., 2019; Mele et al., 2019) и даже характерным для тормозной иннервации быстрым и зависимым от активности нейронов образованием новых “временных” контактов (Villa et al., 2016; Lu et al., 2017; Frias et al., 2019), наблюдаемом, в том числе, в условиях нейросетевой адаптации и обучения взрослых животных (Sprekeler, 2017; Frias et al., 2019). К тому же секреция ГАМК и возбудимость тормозных интернейронов находится под контролем разнообразных пресинаптических рецепторов, обеспечивающих множественные системные влияния (Galvez et al., 2016; Pizzarelli et al., 2020). При этом изменения в пре- и постсинапсе не обязательно совпадают. Примером является наиболее изученная холинергическая система регуляции ГАМКергического торможения, которая одновременно с пресинаптическим облегчением подавляет генерацию постсинаптического тормозного потенциала. Такая же закономерность характерна и для серотонинергических влияний. Модификации расположенных на интернейронах синапсов, в том числе и от соседних интернейронов, вносят дополнительный вклад в изменения бисинаптических тормозных потенциалов (Horn, Nicoll, 2018; Chiu et al., 2019; Pizzarelli 2020; Yap et al., 2020). К тому же даже синапсы расположенных рядом интернейронов могут существенно различаться по составу включенных в модификации механизмов (Mele et al., 2019).

Кроме того, баланс возбуждения и торможения может также нарушаться из-за вмешательства системных факторов. К ним относится холинергическая иннервация, функции которой в пластичности тормозных синапсов гиппокампа наиболее изучены. Активация холинергических входов в поле CA1 в сочетании

с деполяризацией постсинаптического нейрона увеличивает и синаптическое, и тоническое ГАМК_A-торможение даже при дефиците активации глутаматных рецепторов (Dominguez et al., 2016). Гомеостатическая пластичность включает изменение возбудимости нейронов и, как следствие, активности участвующих в пластичности тормозных синапсов потенциал-зависимых кальциевых каналов (Nanou, Catterall, 2018; Gravielle, 2021; Ravasenga et al., 2022) и протекает на фоне структурных модификаций, хотя и более заметных в условиях отклонения от нормального уровня синаптической активации (Davis, Müller, 2015; Goel et al., 2019).

3.6. Ионная пластичность как следствие гомеостатической регуляции баланса возбуждения и торможения. Более того, депрессия тормозных потенциалов, наблюдаемая при интенсивной активации и потенциации возбуждающих синапсов, может быть простым следствием сопутствующего увеличения секреции ГАМК. В частности, при высокочастотном раздражении синаптических входов этого достаточно для активации ГАМК_B-рецепторов (Wright et al., 2017). Величина ГАМК_A-тормозного потенциала определяется проводимостью каналов и потенциалом реверсии (Watanabe, Fukuda, 2015). Изменение потенциала инверсии может усиливать, ослаблять, или даже инвертировать токи, индуцируемые активацией ГАМК_A-рецепторов (Lee et al., 2011; Chamma et al., 2013; Wright et al., 2017). Такой механизм позволяет быстро и избирательно контролировать возбудимость отдельных дендритных компартментов. Появление этих потенциалов стимулирует вход кальция по потенциал-зависимым каналам L-типа, секрецию BDNF и синаптогенез. Кроме того, накопление хлора является сигналом для изменения экспрессии субъединичного состава ГАМК_A-рецепторов. Длительность поддержания таких модификаций может продолжаться более 30 минут, хотя и ограничена временем восстановления нормального баланса концентраций внутриклеточного хлора и внеклеточного калия (Wright et al., 2017). У взрослых животных деполяризационный сдвиг потенциала реверсии наблюдается при совпадении ТПСР с генерацией потенциалов действия в постсинаптическом нейроне, в том числе при высокочастотном раздражении синаптических входов, что может быть одним из механизмов растормаживания (Fiumelli et al., 2005; Marty, Llano, 2005; Wang et al., 2006; Kita-

mura et al., 2008; Lee et al., 2011; Chamma et al., 2013). Обращает на себя внимание тот факт, что деполяризационный сдвиг потенциала реверсии не ингибируется блокаторами основных для долговременной пластичности кальций-зависимых ферментов, но воспроизводится при активации ГАМК_B-рецепторов (Wright et al., 2017).

3.7. Дестабилизация синапсов. Вместе с тем определенный дисбаланс в системы регуляции при интенсивной активации NMDA-рецепторов могут вносить процессы дестабилизации синапсов (Ouyang et al., 2005; Meyer et al., 2014; Кудряшова, 2019). Имеются основания полагать, что механизмы дестабилизации синапсов тесно связаны с реорганизацией актинового цитоскелета (Honkura et al., 2008; Ouyang et al., 2005; Ramachandran, Frey, 2009; Rex et al., 2010; Yan et al., 2016; Borovac et al., 2018; Runge et al., 2020). Помимо очевидного участия в структурных модификациях (Ramachandran, Frey, 2009; Gordon-Weeks, Fournier, 2014), перепрограммирование актинового матрикса создает условия для смены молекулярного профиля и, соответственно, функционального статуса возбуждающих и тормозных синапсов (Ouyang et al., 2005).

4. ДИНАМИЧЕСКАЯ КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИЯ СИГНАЛЬНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ

Одним из наиболее существенных факторов, определяющих баланс модификаций возбуждающих и тормозных синапсов, является доступность соответствующих Ca²⁺-зависимых ферментов (Mele et al., 2019; Runge et al., 2020; Chapman et al., 2022; Ravasenga et al., 2022). В модификациях тормозных синапсов участвуют кальцинейрин (Wang et al., 2003; Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010), CaMKII (Wei et al., 2004; Houston et al., 2009; Marsden et al., 2010), протеинкиназа C (Bannai et al., 2015; Mele et al., 2019; Chapman et al., 2022) и протеинкиназа A (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019), протеинфосфатазы (Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2009), фосфолипаза C (Bannai et al., 2015) и другие ферментные системы (Luscher et al., 2011; Vithani et al., 2011; Saliba et al., 2012; Bannai et al., 2015; Mele et al., 2019; Runge et al., 2020). При этом локальные флуктуации мембранного потенциала в зоне активных синапсов со-

здают предпосылки для компартментализации Ca²⁺-зависимых реакций. Вместе с тем, хотя присутствие кальция и необходимо для начала модификаций, его концентрация не объясняет все особенности развития кратковременной пластичности. Окончательный эффект зависит, по всей вероятности, не только от условия активации, но и от молекулярной композиции каждого из синапсов. Предполагается, что изменение молекулярного профиля, стабильное или временное как функция процессинга сигнала, может лежать в основе поддержания индивидуального разнообразия свойств синапсов (Chiu et al., 2019).

4.1. Актиновый цитоскелет как фактор компартментализации. Стабильное состояние сигнальных и регуляторных белков, определяющих эффективность синапса, поддерживается их взаимодействием со скелетными, стеллажными и якорными белками. Функции актинового цитоскелета в синаптических структурах и его способность к динамической реорганизации под действием поступающих сигналов делает его одним из главных участников в формировании и поддержании специфического молекулярного состава пре- и постсинапса (Halpain, 2003; Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Кудряшова, 2021; Kudryashova, 2023). Актиновые филаменты служат надежным барьером для распространения ферментов за пределы их активной зоны (Renner et al., 2012), участвуют в заякоривании необходимых для реализации синаптических функций белков (Matus, 2000; Halpain, 2003; Ouyang et al., 2005; Ramachandran, Frey, 2009; Maynard, Triller, 2019). Кроме того, любые модификации, включая кратковременные, тоже нуждаются в зависимом от актина транспорте вновь синтезированных белков (Mele et al., 2019).

Как правило, специальные белки, взаимодействующие с полимеризованным актином, обеспечивают устойчивость актиновых филаментов (Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Yan et al., 2016). Одним из наиболее известных актин-связывающих белков, ограничивающих динамическую нестабильность актинового цитоскелета, является профилин. К тому же в зависимости от синаптической активности происходит ассоциация G-актина с профилином с последующим образованием полимеризованного актина и его интеграцией в примембранную сеть филаментов (Giesemann et al., 2003; Neuhoff et al., 2005).

4.2. *Реполимеризация актина при долговременной пластичности возбуждающих синапсов* (рис. 1). При определенных условиях происходит быстрая адаптация цитоскелета к текущим условиям сигналинга (Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Petrini, Barberis, 2014). При этом актин считается одной из главных мишеней для дестабилизирующих и стабилизирующих сигналов (Rex et al., 2010; Кудряшова, 2019). Соотношение F- и G-актина меняется при функциональной нагрузке, что, как полагают, тесно связано с участием актина в адаптационных реакциях пре- и постсинапса (Bleckert et al., 2012; Monday et al., 2018). В реакции принимают участие множество регуляторных белков, в целом образуя сложную систему регуляции процессов деполимеризации и полимеризации актина (Cingolani, Goda, 2008; Lin, Webb, 2009; Choquet, Triller, 2013; Gordon-Weeks, Fournier, 2014). Некоторые из них поддерживают зависимость от цитоскелета стабилизацию тормозных контактов (Smith et al., 2014).

Индукция долговременной синаптической пластичности тесно связана с механизмами активации/инактивации кофилина (Ковалева с соавт., 2019). Для начала процесса деполимеризации необходимо дефосфорилирование кофилина (Lin, Webb 2009; Gu et al., 2010), что наблюдается при активации нейронов, в том числе при индукции LTP (Cingolani, Goda, 2008; Borovac et al., 2018). Блокада NMDA-рецепторов приостанавливает, в том числе, и все реакции, связанные с дефосфорилированием кофилина и деполимеризацией актина (Ouyang et al., 2005). Деполимеризация актина допускает доставку и активацию стабильных в состоянии покоя белков, в том числе необходимых для индукции модификаций. Фосфорилирование кофилина останавливает процесс деполимеризации, и этому способствует интенсивная активация и деполаризация нейронов (Okamoto et al., 2004; Honkura et al., 2008; Rex et al., 2010; Gordon-Weeks, Fournier, 2014). В частности, фосфорилирование кофилина происходит вслед за высокочастотным раздражением синаптических входов (Rex et al., 2010) и, как полагают, может иметь отношение к механизмам поддержания LTP в фазе стабилизации (Yang et al., 2008).

Показано, что наблюдаемое вслед за этим увеличение образования F-актина обеспечивает рост шипиков (Fukazawa et al., 2003; Ramachandran, Frey, 2009; Rex et al., 2010; Bosch et al., 2014; Galvez et al., 2016). Образование новых

филаментов облегчается в присутствии определенных ферментов (Gordon-Weeks, Fournier, 2014), в том числе САМКII (Wei et al., 2004; Lin, Webb, 2009; Borovac et al., 2018). Специфический паттерн их активации в каждом отдельном компартменте провоцирует реорганизацию актинового цитоскелета, что, в свою очередь, может корректировать композиционный состав белков пре- и постсинапса, упорядочивая их доставку и компартментализацию в соответствии с поступающими сигналами (Cingolani, Goda, 2008; Bleckert et al., 2012; Böhme et al., 2019). Тот факт, что блокада деполимеризации актина не препятствует увеличению F-актина в шипиках после индукции LTP (Rex et al., 2009), может означать относительную независимость этих механизмов и их влияния на процесс консолидации. Альтернативная точка зрения сводится к тому, что деполимеризация актина может способствовать началу формирования обновленного актинового матрикса (Ouyang et al., 2005). Достигнув критической концентрации, мономеры стремятся к образованию новых филаментов (Rex et al., 2010), так что дополнительный приток в дендритные шипики прекращается (Ouyang et al., 2005).

Максимальная активация полимеризации при LTP наблюдается в течение 30–60 минут после индукции. Объясняя очевидную предрасположенность к депотенциации в течение этого периода, в том числе и при блокаде полимеризации (Honkura et al., 2008; Rex et al., 2009; Ramachandran, Frey, 2009), авторы предположили, что образованные после индукции новые филаменты остаются неустойчивыми и их независимость от действия депотенцирующих сигналов приобретает только в процессе консолидации (Yang et al., 2008; Rex et al., 2009; Choquet, Triller, 2013). Не исключено, что после стабилизации такие филаменты приобретают защиту от действия дестабилизирующих факторов и, в частности, тех, которые приводят к деполимеризации актина (Yang et al., 2008; Rex et al., 2009; Galvez et al., 2016). С одной стороны, дефицит деполимеризации актина в фазе консолидации, естественный или искусственно создаваемый, действительно защищает от депотенциации и облегчает поддержание LTP (Yang et al., 2008; Rex et al., 2010; Galvez et al., 2016). С другой стороны, после стабилизации восстанавливается нормальный баланс F- и G-актина, гарантирующий устойчивое состояние системы (Ouyang et al., 2005). Поэто-

му вряд ли дополнительные филаменты обеспечивают поддержание ЛТР непосредственно, и их функции, скорее всего, связаны с механизмами консолидации. Восстановление барьера позволяет “законсервировать” новый молекулярный состав дендритного шипика, приобретенный за время обучения (Ouyang et al., 2005), в том числе прекращается дополнительный приток “протеинов пластичности” в дендритные шипики (Ouyang et al., 2005). По имеющимся в настоящее время данным можно лишь предполагать, как это соотносится с функцией регуляции баланса возбуждения и торможения.

Динамическое перераспределение актиновой поддержки сигнальных и регуляторных белков создает условия для изменения пропускной способности синапсов непосредственно в ходе их текущей активности (Yan et al., 2016). Комплекс таких модификаций включает изменение NMDA-зависимой пластичности. Подвижность NMDA-рецепторов относительно зоны синаптического контакта регулируется их взаимодействием с актиновым цитоскелетом. Деполимеризация актина может иметь отношение к подавлению синаптических NMDA-реакций (Rosenmund, Westbrook, 1993), однако в норме связь с актином поддерживается участием дополнительных стабилизирующих белков, обеспечивающих более надежное закрепление NMDA-рецепторов (Yan et al., 2016). Все вместе, по всей вероятности, удерживает синаптические NMDA-рецепторы от диффузии в экстра-синаптическую область (Yan et al., 2016).

4.3. Специфика тормозных модификаций при реполимеризации актина. Данные электрофизиологических экспериментов свидетельствуют о том, что процедуры, влияющие на реполимеризацию актина, меняют активность не только возбуждающих, но и тормозных синапсов. Иногда эффекты полностью или частично совпадают, в частности те, которые связаны с участием актина в двигательной активности шипиков (Yan et al., 2016) и в координации функций секреторного аппарата пресинапса (Кудряшова, 2021). В остальном тормозные синапсы несколько отличаются от возбуждающих по своим реакциям на деполимеризацию и полимеризацию актина. Различаются порог индукции, характер и длительность поддержания зависимых от актина модификаций (Gandolfi et al., 2020; Кудряшова, 2022). Исследования глутаматергических синапсов связывают полимеризацию актина в основном с долговременной пла-

стичностью (Kelly et al., 2007; Ramachandran, Frey, 2009; Rex et al., 2010; Galvez et al., 2016). Образование и стабилизация новых филаментов, как правило, способствует потенциации (Fukazawa et al., 2003; Ramachandran, Frey, 2009; Rex et al., 2010; Galvez et al., 2016), тогда как деполимеризация актина необходима для долговременной депрессии (Okamoto et al., 2004; Honkura et al., 2008; Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Cao et al., 2017) и депотенциации возбуждающих синапсов (Rex et al., 2009, Galvez et al., 2016). Вместе с тем такая же четкая зависимость отсутствует в исследованиях зависимых от актина модификаций тормозных синапсов, и полимеризация актина может иметь отношение как к увеличению, так и к снижению амплитуды тормозных потенциалов (Wang et al., 2003; Wei et al., 2004; Mele et al., 2019; Кудряшова, 2022).

С одной стороны, механизмы увеличения эффективности тормозных синапсов также могут быть связаны с полимеризацией постсинаптического актина (Mele et al., 2019). Ингибирующие полимеризацию актина препараты блокируют потенциацию ГАМКергических ТПСР в срезах гиппокампа (Wei et al., 2004). С этим согласуется предположение об увеличении тормозного компонента при сравнении влияния препарата, применяемого *in vitro* для индукции полимеризации актина, на зависимые и независимые от ТПСР реакции на парную стимуляцию в переживающих срезах гиппокампа (Кудряшова, 2022). С другой стороны, этот эффект наблюдался только при исходно слабом торможении. Одновременно с этим на фоне активирующего влияния препарата на возбуждающие синапсы было обнаружено растормаживание наиболее зависимых от тормозного компонента реакций (Кудряшова, 2022). Зависимость эффектов от исходных свойств торможения свидетельствует о том, что ассоциированные с полимеризацией актина модификации содействуют восстановлению оптимального уровня торможения (Кудряшова, 2022), и такая же закономерность обнаружена при исследовании пресинаптической пластичности возбуждающих синапсов (Kudryashova, 2023).

Универсальность организации секреторного аппарата для любых синапсов обсуждалась ранее, включая участие актина в обеспечении секреторных функций, а также образование, мобилизацию из соседних областей и, как следствие, увеличение плотности окружающих везикулы филаментов при активации си-

напсов (Bleckert et al., 2012; Miki et al., 2016; Guzman et al., 2019; Кудряшова, 2021). В частности, принципы молекулярной организации пресинаптических функций ГАМКергических и глутаматергических синапсов имеют много общего (Boyken et al., 2013), а кроме того, актин участвует в заякоривании транспортеров, обеспечивающих обратный захват ГАМК (Imoukhuede et al., 2009). Если действие сигналов направлено на разобщение этих транспортеров с актином и другими скелетными белками (Imoukhuede et al., 2009), происходит их быстрая интернализация или латеральная диффузия, что, скорее всего, негативно сказывается на восстановлении пресинаптического запаса ГАМК за счет обратного захвата (Hartmann et al., 2008). Очевидно, что при полимеризации актина, вместе с увеличением секреции (Yan et al., 2016), а в сочетании с генерируемыми при повышенной активности сигналами образованием новых контактов (Frias et al., 2019), растёт вероятность активации ГАМК_B-рецепторов, влияющих, в том числе, и на секреторный аппарат пресинапса (Shao et al., 2022). Все вместе дает основание предполагать, что полимеризация актина может иметь отношение к пресинаптическим механизмам гомеостатической пластичности.

Несмотря на полимеризацию актина при долговременной потенциации возбуждающих синапсов, эффективность тормозных синапсов, тем не менее, снижается (Кудряшова, 2015). Разнообразие эффектов, наблюдаемых после реорганизации актинового цитоматрикса, а главное — относительная независимость модификаций расположенных по соседству возбуждающих и тормозных синапсов при тех же условиях и на один и тот же сигнал, побуждает более подробно рассмотреть особенности молекулярного обеспечения реакций тормозных синапсов. С точки зрения тематики данного обзора особый интерес представляют исследования постсинаптических и пресинаптических механизмов, лежащих в основе быстрой адаптации и саморегуляции ГАМКергических синапсов в постоянно меняющихся условиях нейросетевой пластичности (Розов с соавт., 2017).

5. ПОСЛЕДСТВИЯ СТРУКТУРНОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ И ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ СИНАПСОВ

Наиболее существенный вклад в кратковременную пластичность тормозных синап-

сов вносят расположенные на шипиках ГАМК_A-рецепторы. Каждый шипик пронизан микротубулами и образующими разветвленную сеть актиновыми филаментами (Gordon-Weeks, Fournier, 2014). Двигательная активность и сократимость актиновых филаментов связана с локальными изменениями полимеризации и зависит от сложной системы регуляции их взаимодействия с микротубулами и миозином. Общие механизмы, лежащие в основе долговременной депрессии возбуждающих и тормозных синапсов, связаны с деполимеризацией актина (Okamoto et al., 2004; Honkura et al., 2008; Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Cao et al., 2017). Образованные при деполимеризации актина мономеры способны более свободно перемещаться (Lin, Webb, 2009), и их отток в другие дендритные компартменты может приводить к сморщиванию или даже элиминации шипика (Okamoto et al., 2004; Cingolani, Goda, 2008; Gordon-Weeks, Fournier, 2014). Очевидно, что вместе с этим исчезают и расположенные на шипике рецепторы. Тот факт, что блокирующие деполимеризацию актина препараты предотвращают слипание шипиков, предполагает его влияние на постсинаптическую пластичность не только возбуждающих, но и расположенных на шипиках тормозных синапсов. Вероятно, поэтому обладающий такими свойствами джасплакинолид ослабляет LTD возбуждающих и тормозных синапсов (Galvez et al., 2016).

5.1. LTP в фазе деполимеризации актина. Вместе с тем деполимеризация актина является начальным этапом, необходимым и для потенциации синапсов (Cingolani, Goda, 2008; Ouyang et al., 2005; Кудряшова, 2019). Необходимость временной деполимеризации актина авторы связывают с его барьерными функциями (Ouyang et al., 2005). Их ослабление, по мнению авторов, необходимо для избирательного проникновения в шипики связанных с долговременной пластичностью белков и белковых комплексов. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что при блокаде деполимеризации актина не происходит постактивационного увеличения CaMKII в дендритных шипиках (Ouyang et al., 2005) и нарушается доставка глутаматных рецепторов (Gu et al., 2010). При этом стабилизирующие актин белки делают реакцию избирательной, а регуляторные белки и ферменты направляют дальнейший ход модификаций (Giesemann et al., 2003; Gor-

don-Weeks, Fournier, 2014; Yan et al., 2016), включая увеличение образования F-актина и, как следствие, объема и числа шипиков (Fukazawa et al., 2003; Okamoto et al., 2004; Honkura et al., 2008; Bosch et al., 2014; Meyer et al., 2014; Borovac et al., 2018). К тому же реорганизация постсинаптических структур сопровождается активацией транспорта белков по дендритам. Предполагается, что направленный транспорт может осуществляться вновь образованными короткоживущими филаментами. Вероятно, поэтому блокада полимеризации тоже может нарушать дендритный транспорт CaMKII (OuYang et al., 2005).

5.2. Зависимость ТПСР от двигательной активности шипиков. Структурная пластичность тормозных синапсов развивается достаточно быстро, по некоторым данным – в течение нескольких минут активации, что, однако, не гарантирует надежного поддержания в течение длительного времени (Bourne, Harris, 2011; Lushnikova et al., 2011; Petrini, Barberis, 2014; Villa et al., 2016; Mele et al., 2019; Pizzarelli et al., 2020). Дестабилизирующие F-актин сигналы облегчают подвижность локальных участков клеточной мембраны (Meyer et al., 2014), способствуя их реорганизации. Стабилизация F-актина останавливает двигательную активность, фиксируя морфологию синаптических контактов в новом псевдоустойчивом состоянии (Holtmaat, Svoboda, 2009). Одним из ключевых для пластичности шипиков регуляторных белков считается дребин. Регуляторные функции дребина связаны с образованием F-актина и координацией взаимодействия актина с микротубулами, миозином и профилином (Gordon-Weeks, Fournier, 2014). При дефиците дребина в культуре нейронов гиппокампа снижается плотность шипиков и регистрируются низкоамплитудные ВПСР и ТПСР (Ivanov et al., 2009). При оверэкспрессии дребина рост шипиков сопровождался увеличением амплитуды ВПСР, но ожидаемого увеличения амплитуды ТПСР в среднем не обнаружено (Ivanov et al., 2009). Более того, преобладала склонность к снижению амплитуды, хотя увеличивалась скорость нарастания, что свидетельствует о лучшей синхронизации активации отдельных рецепторов (Ivanov et al., 2009). При этом наблюдалось увеличение частоты спонтанных ТПСР и плотности возбуждающих, но не тормозных синапсов (Ivanov et al., 2009). Авторы отмечают, что формирование тормозных синапсов на фоне хронической стабилизации взаимо-

действий шипикового аппарата с F-актином приводят к изменениям, которые не всегда совпадают с модификациями возбуждающих синапсов и нарушают естественный баланс возбуждения и торможения (Ivanov et al., 2009). На основании этих экспериментов авторы предположили, что те же механизмы структурной пластичности синапсов могут вмешиваться в гомеостатическую регуляцию нейросетевой пластичности (Ivanov et al., 2009).

Проблема поддержания оптимального баланса активности возбуждающих и тормозных входов на фоне структурных модификаций достаточно редко обсуждается в работах, посвященных гомеостатической пластичности (Davis, Müller, 2015; Goel et al., 2019; Chapman et al., 2022). Очевидно, что изменение размера и формы шипиков при реорганизации актинового матрикса (Okamoto et al., 2004; Bosch et al., 2014; Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Meyer et al., 2014; Yan et al., 2016; Borovac et al., 2018) влияет на функциональные характеристики расположенных на них рецепторов (Gordon-Weeks, Fournier, 2014), в том числе менее стабильных в этом отношении ГАМК_A-рецепторов (Chiu et al., 2019; Pizzarelli et al., 2020).

5.3. Двигательная активность шипиков и ионная пластичность. Вместе с тем как двигательная активность при деполимеризации, так и увеличение объема шипиков при полимеризации актина может быть причиной смещения расположенных на шипиках К-Cl-транспортёров и, как следствие, изменения потенциала реверсии для ГАМК (Fiumelli et al., 2005; Lee et al., 2011; Chamma et al., 2013; Wright et al., 2017). У взрослых животных создаваемый этими транспортерами хлорный градиент, как правило, обеспечивает гиперполяризационный потенциал в ответ на активацию ГАМК_A-рецепторов, но слишком сильная активация нейронов приводит к временному NMDA-зависимому и Ca²⁺-зависимому перераспределению транспортеров, и те же синапсы снижают или даже инвертируют постсинаптический потенциал (Fiumelli et al., 2005; Wang et al., 2006; Kitamura et al., 2008; Ormond, Woodin, 2009; Lee et al., 2011; Puskarjov et al., 2012; Chamma et al., 2013; Wright et al., 2017). Латеральная диффузия транспортеров зависит от условий фосфорилирования и дефосфорилирования (Fiumelli et al., 2005; Chamma et al., 2013; Mahadevan, Woodin, 2016). Блокада калпаин-зависимого протеолиза приостанавливает латеральную диффузию транспортеров, что предположительно на-

рушает постактивационную диссоциацию транспортеров от заякоривающих белков (Chamma et al., 2013).

Связь транспортеров с актиновым цитоскелетом опосредована взаимодействием с адапторными белками (Li et al., 2007). Как ни странно, нарушающие эту связь манипуляции, в том числе деполимеризация актина, оказывают влияние преимущественно на возбуждающие синапсы (Gauvain et al., 2011; Chamma et al., 2013), что может иметь отношение к эффектам, наблюдаемым при интенсивной спайковой активности (Chamma et al., 2013). В цитируемой работе латеральная диффузия транспортеров в области тормозных контактов не зависела также и от стеллажных белков, включая гефирин (Chamma et al., 2013). Авторы полагают, что агрегация вокруг обогащенных холестерином липидных рафтов может быть достаточной для относительной стабилизации транспортеров даже после разобщения со специальными преназначенными для заякоривания белковыми молекулами (Chamma et al., 2013). Вероятно, поэтому транспортеры тормозных синапсов, а также экстрасинаптические транспортеры, более склонны к латеральной диффузии (Chamma et al., 2013). Однако в последнее время эти представления дополняются данными о возможности прямого контакта К-Сl-котранспортера с гефрином, влияющим на их связь с плазматической мембраной (Al Awabdh et al., 2022). Судя по всему, актин не имеет отношения к кластеризации транспортеров, которая снижается при увеличении спайковой активности независимо от их принадлежности к постсинаптической мембране возбуждающих или тормозных синапсов (Chamma et al., 2013). Функции транспортеров после их временного смещения к возбуждающим контактам в меньшей степени связаны с регуляцией ионного баланса (Chamma et al., 2013), и их взаимодействие с актиновым цитоскелетом влияет на морфогенез шипиков (Li et al., 2007; Fiumelli et al., 2013) и транспорт трансмембранных белков, включая AMPA-рецепторы (Li et al., 2007; Gauvain et al., 2011; Chamma et al., 2013; Fiumelli et al., 2013; Chevy et al., 2015; Virtanen et al., 2021).

При таком режиме активации общее число встроенных в мембрану транспортеров, скорее всего, не меняется (Chamma et al., 2013). Вместе с тем специфический паттерн фосфорилирования и дефосфорилирования делает транспортеры доступными для калпаин-за-

висимого протеолиза с последующей декластеризацией (Puskarjov et al., 2012; Chamma et al., 2013). Это провоцирует их эндоцитоз, что может снижать общее число встроенных в мембрану транспортеров при нарушении баланса и встраивания транспортеров и их лизосомной деградации (Chamma et al., 2013). В обычных условиях за счет рециркуляции быстро восстанавливается относительно стабильный базовый уровень, если не считать флуктуаций, связанных с адаптацией к текущим условиям активации возбуждающих и тормозных синапсов и изменениям уровня активации нейронов (Kitamura et al., 2008; Chamma et al., 2013). Предрасположенность к латеральной диффузии находится под контролем тонической активации NMDA-рецепторов (Chamma, 2013). При активации метаболитных глутаматных рецепторов регуляция активности транспортеров лежит в основе увеличения ГАМК_A-торможения (Mahadevan, Woodin, 2016), тогда как активация ассоциированных с транспортерами ГАМК_B-рецепторов способствует их интернализации (Wright et al., 2017). Системная регуляция активности транспортеров дополняется также модулирующими влияниями некоторых других медиаторных систем (Mahadevan, Woodin, 2016).

5.4. Деполимеризация актина и изменение молекулярного обеспечения. Имеются достаточно убедительные основания предполагать, что даже в отсутствие видимых структурных перестроек деполимеризация актина может выступать как фактор дестабилизации (Кудряшова, 2019), что способствует началу преобразований молекулярного комплекса локальных участков мембраны (Korobova, Svitkina, 2010; Gordon-Weeks, Fournier, 2014) и, как следствие, рецепторного аппарата постсинапса (Gu et al., 2010; Choquet, Triller, 2013; Mele et al., 2019). Хотя сама по себе деполимеризация, например, под действием соответствующих препаратов, вряд ли является достаточным основанием для начала перестроек. Тем не менее актиновый цитоскелет имеет непосредственное отношение к подавляющему большинству постсинаптических модификаций, включая динамическую реорганизацию постсинаптических структур, удаление, встраивание и стабилизацию ГАМК_A-рецепторов (Maynard, Triller, 2019; Pizzarelli et al., 2020). В том числе, взаимодействие стеллажных и структурных белков играет решающую роль в

распределении синаптических и экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов (Mele et al., 2019).

6. ЛАТЕРАЛЬНАЯ ДИФФУЗИЯ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ КАК ФАКТОР КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

Латеральная диффузия между синаптическими и экстрасинаптическими компартментами представляет самый быстрый способ обмена и обновления постсинаптических рецепторов (Bannai et al., 2009; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Choquet, Triller, 2013), и поэтому кратковременная пластичность сопровождается преимущественно усилением латеральной диффузии рецепторов (Bannai et al., 2009; Petrini, Barberis, 2014; de Luca et al., 2017; Maynard, Triller, 2019). Латеральная диффузия постсинаптических рецепторов обнаружена и в глутаматергических (Rust et al., 2010), и в ГАМКергических синапсах (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Petrini, Barberis, 2014; Maynard, Triller, 2019). В этом отношении ГАМК_A-рецепторы намного менее устойчивы (Chiu et al., 2013; Maynard, Triller, 2019; Mele et al., 2019) по сравнению с расположенными на том же шипике глутаматными рецепторами (Gu et al., 2010; Rust et al., 2010; Chiu et al., 2019). В частности, их латеральную диффузию может вызывать даже одиночное раздражение возбуждающих входов (Marsden et al., 2010), хотя длительность поддержания модифицированного состояния, как правило, не превышает нескольких десятков или сотен миллисекунд (Choquet, Triller, 2013). Полагают, что латеральная диффузия ГАМК_A-рецепторов является главным фактором, определяющим их число в зоне синаптического контакта (Vithlani et al., 2011).

6.1. Гефириновые комплексы и стабилизация синаптических ГАМК_A-рецепторов. Стабильность синаптических ГАМК_A-рецепторов поддерживается постсинаптическим стеллажным белком гефирином (Tyagarajan, Fritschy, 2014; Flores et al., 2015; Pizzarelli et al., 2020). При дефиците гефирина снижается амплитуда постсинаптических тормозных потенциалов, регистрируемых в ответ на стимуляцию экспрессирующих соматостатин и парвальбумин тормозных интернейронов (Horn, Nicoll, 2018; Pizzarelli et al., 2020), тогда как увеличение амплитуды ТПСР происходит в полном соответствии с зависимой от гефирина и сопутствующих белков кластеризации ГАМК_A-рецепторов (Bannai et al., 2015;

Flores et al., 2015; Pennacchiotti et al., 2017; Mele et al., 2019).

Образованные гефирином молекулярные комплексы включают множество адапторных и регуляторных белков (Giesemann et al., 2003), контролирующих эффективность тормозных синапсов за счет изменения количественного содержания ГАМК_A-рецепторов в зоне синаптического контакта, их кластеризации, проводимости и композиционного состава (Marsden et al., 2007; Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Saliba et al., 2012; Petrini et al., 2014; Bannai et al., 2015; Flores et al., 2015), по всей видимости, способствующую более синхронной активации постсинаптических ГАМК_A-рецепторов (Pizzarelli et al., 2020). В их мобилизации участвуют молекулы клеточной адгезии (Thalhammer, Cingolani, 2014), в частности специфичные для тормозных синапсов (Pouloupoulos et al., 2009; Mele et al., 2019). Взаимодействие с трансинаптическими белками удерживает гефириновый комплекс в зоне синаптического контакта (Dityatev et al., 2010; Luscher et al., 2011; Maynard, Triller, 2019). К тому же убиквитин-подобный белок Plc-1, ассоциированный с комплексом белков, поддерживающих связь интегринов с цитоскелетом, напрямую взаимодействует с α - и β -субъединицами ГАМК_A-рецепторов. Высокое содержание этого белка обнаружено в тормозных синапсах, что способствует поддержанию ГАМК_A-тока (Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011).

6.2. Взаимодействие с актиновым цитоскелетом. Гефирин взаимодействует с актином посредством ассоциированных с актином белков (Giesemann et al., 2003; Bausen et al., 2006; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Pizzarelli et al., 2020), регулирующих состояние актиновых филаментов и их связь с гефирином. К наиболее известным посредникам, координирующим связь актина с гефириновым комплексом, относятся кальций-зависимые киназы, Rho ГТФазы, Mena/VASP и профилин (Giesemann et al., 2003; Rex et al., 2009), причем альтернативные варианты привлечения свободного G-актина включают связывание с адапторными белками Mena/VASP или профилином (Giesemann et al., 2003). Их участие при изменении структуры синапса в ответ на специфический паттерн активации подтверждается экспериментальными данными (Rex et al., 2009). Ограничивающие активацию кофилина регуляторные белки гарантируют более надежную стабили-

зацию актина (Yoshihara et al., 2009). С другой стороны, гефирин, конкурентно взаимодействуя с профилином, тормозит дополнительную полимеризацию (Giesemann et al., 2003; Neuhoﬀ et al., 2003; Bausen et al., 2006).

Все вместе образует своего рода каркас для пространственного распределения участвующих в сигнальных функциях белков, включая плотность упаковки рецепторов, закоривание кальций-зависимых киназ и фосфатаз и т.д. (Giesemann et al., 2003; Tyagarajan, Fritschy, 2014; Pizzarelli et al., 2020). Относительная подвижность этих комплексов может быть спровоцирована двигательной активностью актиновых филаментов (Giesemann et al., 2003; Bausen et al., 2006; Lin, Webb, 2009; Maynard, Triller, 2019; Mele et al., 2019). Динамическая реорганизация образованных геферином кластеров является следствием адаптации к постоянно меняющимся условиям афферентного притока. Включение в рецепторный комплекс гетерогенных рецепторов других медиаторных систем (Shrivastava et al., 2011; de Luca et al., 2017; Mele et al., 2019) обеспечивает системные влияния. Как правило, это сводится к взаимному подавлению активности. Такие комплексные кластеры обнаружены преимущественно на тормозных интернейронах.

6.3. Латеральная диффузия при дестабилизации синапсов (рис. 1). Латеральная диффузия облегчается при дестабилизации синапсов и реорганизации актинового цитоскелета (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Choquet, Triller, 2013; Mele et al., 2019). Разная устойчивость ГАМК_A-рецепторов в зоне синаптического контакта зависит от их фосфорилирования и дефосфорилирования (Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Saliba et al., 2012; Bannai et al., 2015), убиквитинации (Saliba et al., 2007) и других посттрансляционных модификаций (Vithlani et al., 2011; de Luca et al., 2017; Mele et al., 2019). Вероятность латеральной диффузии меняется в зависимости от величины кальциевого сигнала (Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Bannai et al., 2015; de Luca et al., 2017) и может увеличиваться или снижаться как интегральная функция уровня возбуждения нейронов и поступающих по возбуждающим и тормозным входам сигналов (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010). Слишком сильная и продолжительная активация и поступление кальция стимулируют независимую от гефирина подвижность ГАМК_A-рецепторов (Lus-

cher et al., 2011; Niwa et al., 2012), тогда как умеренный Ca²⁺-сигнал даже способствует их иммобилизации (Bannai et al., 2015; de Luca et al., 2017). Подвижность ГАМК_A-рецепторов увеличивается при их дефосфорилировании (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010) и калпаин-зависимом протеолизе гефирина (Tyagarajan, Fritschy, 2014). В частности, калпаин-зависимый протеолиз участвует в LTD тех тормозных синапсов, которые расположены в зоне ранней потенциации возбуждающих синапсов (Ravasenga et al., 2022).

Очевидно, что, если преобладает отток рецепторов за пределы зоны синаптического контакта, это приводит к снижению амплитуды ТПСР (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; de Luca et al., 2017). Такая реакция наблюдается при активации NMDA-рецепторов (Muir et al., 2010; Niwa et al., 2012; Bannai et al., 2015) и чаще всего не сопровождается усилением эндоцитоза ГАМК_A-рецепторов (Luscher et al., 2011). Поэтому, как только прекращается активация, восстанавливается исходный баланс синаптических и экстра-синаптических рецепторов (Luscher et al., 2011). Вероятность латеральной диффузии синаптических ГАМК_A-рецепторов увеличивается при исходно сильном торможении (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; de Luca et al., 2017).

6.4. Барьерные функции актина и иммобилизация рецепторов (рис. 1). Вместе с тем общая активность глутаматергических синапсов, как правило, компенсируется снижением мобильности ГАМК_A-рецепторов (de Luca 2017; Maynard, Triller, 2019). Активация метаболитных глутаматных рецепторов улучшает зависимость от фосфолипазы С стабилизацию ГАМК_A-рецепторов (Bannai et al., 2015). Латеральную диффузию может приостанавливать фосфорилирование ГАМК_A-рецепторов с участием протеинкиназы С, протеинкиназы А и СаМКII (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019). При этом имеет значение композиционный состав рецепторов. Так, например, фосфорилирование β-субъединицы в присутствии СаМКII, протеинкиназы С и протеинкиназы А способствует более надежному поддержанию стабильного состояния таких рецепторов (Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2019). Дефицит фосфорилирования этой субъединицы приводит к существенному снижению активности тормозных синапсов. Эта субъединица является также потенциальным субстратом для серин/треониновых киназ и

тирозинкиназ (Luscher et al., 2011). Другим примером является избирательное влияние тирозинкиназы на фосфорилирование $\gamma 2$ -субъединицы (Luscher et al., 2011). Обе субъединицы реагируют на увеличение активности протеин-фосфатаз (Luscher et al., 2011). Активность ГАМКергических синапсов в свою очередь определяет разную степень метаболитических влияний ГАМК_B-рецепторов на интеграцию ГАМК_A-рецепторов с гефриновым комплексом (Gerrow, Triller, 2014). К тому же стабилизация рецепторов находится под контролем метаболитических влияний других медиаторных систем (Bannai et al., 2015). Механизмы иммобилизации рецепторов в зоне синаптического контакта дополняются образованным актиновыми филаментами естественным барьером, ограничивающим утечку рецепторов и других белков, участвующих в образовании функционально активных комплексов (Cingolani, Goda, 2008; Renner et al., 2012; Maynard, Triller, 2019). Поэтому все процедуры, усиливающие полимеризацию актина, скорее всего, приостанавливают латеральную диффузию рецепторов (Hanus et al., 2006).

6.5. Передислокация гефриновых комплексов. Гефрин более чем в три раза снижает скорость латеральной диффузии (Jacob et al., 2005; Mukherjee et al., 2011). Тем не менее в условиях интенсивной активации нейронов могут быть обнаружены, в том числе, и латеральные перемещения гефрина (Hanus et al., 2006; Vlachos et al., 2013; Petrini, Barberis, 2014). При депрессии тормозных синапсов гефрин появляется в экстрасинаптической области (Muir et al., 2010; Niwa et al., 2012; Bannai et al., 2015), а при потенциации исчезает (Pennacchietti et al., 2017). Так же как латеральная диффузия рецепторов, этот эффект зависит от уровня возбуждения (Hanus et al., 2006; Vlachos et al., 2013), кальция (Wei et al., 2004; Hanus et al., 2006; Bannai et al., 2009; Petrini, Barberis, 2014), фосфорилирования (Tyagarajan, Fritschy, 2014; Flores et al., 2015) и актиновой поддержки (Bausen et al., 2006). Активация глутаматных рецепторов и фосфорилирование ГАМК_A-рецепторов предотвращают латеральную диффузию гефрина (Hanus et al., 2006; Petrini et al., 2014), а CaMKII-зависимое фосфорилирование даже стимулирует мобилизацию и встраивание экстрасинаптического гефрина (Petrini et al., 2014).

В основном те же сигналы влияют на кластеризацию гефриновых комплексов (Hanus et al., 2006; Muir et al., 2010; Vlachos et al.,

2013; Bannai et al., 2015). Обнаружено также, что снижение размера и плотности поддерживаемых гефрином кластеров наблюдается при фосфорилировании киназой гликогенсинтазы и ERK киназой (Tyagarajan, Fritschy, 2014). При этом в декластеризации участвует калпаин (Bausen et al., 2010; Tyagarajan, Fritschy, 2014). Противоположный эффект оказывает пальмитирование гефрина (Dejanovic et al., 2014). Те же авторы отмечают значение нитрозилирования (Dejanovic, Schwarz, 2014). Активация соматостатин-содержащих интернейронов или аппликация ГАМК стимулирует образование новых кластеров гефрина (Oh et al., 2016), однако в зрелых нейронах такие изменения требуют длительной активации (Flores et al., 2015). При созревании вновь образованных шипиков кластеризация гефрина может способствовать образованию тормозного контакта (Flores et al., 2015; Oh et al., 2016).

При увеличении спайковой активности декластеризация сопровождается снижением амплитуды миниатюрных ТПСП (Luscher et al., 2011). Декластеризацию на фоне глутамата объясняют активацией кальцийейрина при активации NMDA-рецепторов (Luscher et al., 2011). Эффект декластеризации достигает максимума через 10 минут (Muir et al., 2010) после высокочастотного раздражения, а при NMDA-зависимой потенциации тормозных потенциалов гефрин накапливается в зоне синаптического контакта в течение первых 30 минут после индукции (Hanus et al., 2006; Petrini et al., 2014; Bannai et al., 2015; Flores et al., 2015; Pennacchietti et al., 2017; Pizzarelli et al., 2020). Быстрое перераспределение гефрина между синаптическими и экстрасинаптическими компартментами предполагает участие механизмов, ускоряющих транслокацию гефриновых кластеров (Hanus et al., 2006; Petrini et al., 2014; Pennacchietti et al., 2017). В отличие от латеральной диффузии, такие реакции не зависят от состояния микротубул, а кроме того, сопровождаются активацией потока белков по дендритному стволу (Hanus et al., 2006). К тому же наблюдение процесса рециркуляции гефрина *in vivo* в течение достаточно длительного времени показало, что локусы повторной стабилизации располагаются в одних и тех же участках мембраны (Pizzarelli et al., 2020). Предполагаемые механизмы управления самим процессом передислокации рецепторных комплексов пока еще слишком мало изучены. Что касается актиновых филамен-

тов, их участие не ограничивается простым заякориванием (Hanus et al., 2006) и относительно свободная, и, более того, небеспрепятственная диффузия рецепторов дополняется активным транспортом, управляемым активным цитоскелетом (Maynard, Triller, 2019).

7. ЭКСТРАСИНАПТИЧЕСКАЯ ЗОНА КАК ИСТОЧНИК ОБНОВЛЕНИЯ СИНАПТИЧЕСКИХ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ (РИС. 1)

Существенно, что при исследовании свойств кратковременной пластичности было обнаружено увеличение коэффициентов диффузии не только синаптических, но и экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов (Bannai et al., 2009; de Luca et al., 2017; Maynard, Triller, 2019). Причем экстрасинаптические рецепторы почти в два раза мобильнее (Bannai et al., 2009; Luscher et al., 2011) и могут свободно диффундировать, в том числе и в зону постсинапса (Bogdanov et al., 2006; Hausrat et al., 2015; Mele et al., 2016). Иммуногистохимические исследования показывают, что около половины тех рецепторов, которые имеют в своем составе типичные для ГАМКергических синапсов субъединицы, расположены вне зоны синаптического контакта (Fritschy, Panzanelli, 2014). Их спонтанная рециркуляция наблюдается даже в отсутствие специальных провоцирующих синаптическую пластичность сигналов (Pizzarelli et al., 2020), нарастая при увеличении спайковой активности (Luscher et al., 2011). Такие рецепторы могут быть использованы в качестве резервного пула при потенциации тормозной передачи (Bogdanov et al., 2006; Kneussel, Hausrat, 2016). В том числе, гомеостатическая регуляция баланса возбуждения и торможения включает пополнение синаптического пула за счет экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов при более интенсивной активации нейронов (Petrini, Barberis, 1914; de Luca et al., 2017; Hausrat et al., 2015).

7.1. Мобилизация рецепторов при полимеризации актина. Направление диффузии само по себе ничем не лимитировано, и определенную закономерность в распределение рецепторов по поверхности мембраны вносят аффинные взаимодействия со специфическими комплексами влияющих на транспорт белков (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Hausrat et al., 2015). В том числе, транслокация ГАМК_A-рецепторов к зоне синаптического

контакта зависит от их взаимодействия с микротубулами и актиновым цитоскелетом (Gu et al., 2010; Rust et al., 2010). Гефириновые кластеры содержат много неполимеризованного актина (Giesemann et al., 2003), а при активации этот запас еще и пополняется путем доставки из дендритного ствола (Lin, Webb, 2009). Это облегчает образование новых филаментов, и поэтому стимулирующие полимеризацию сигналы имеют достаточно возможностей, чтобы способствовать мобилизации и встраиванию дополнительных ГАМК_A-рецепторов (Bannai et al., 2009; Luscher et al., 2011; Smith et al., 2014). При этом для стабилизации задействованы связанные с гефрином и цитоскелетом адапторные и регуляторные белки (Jacob et al., 2005; Marsden et al., 2007; Mele et al., 2019).

7.2. Избирательность заякоривания САМКII. Известно, что САМКII имеет непосредственное отношение к встраиванию АМРА-рецепторов при NMDA-зависимой потенциации глутаматергических синапсов. Однако при умеренной активации NMDA-рецепторов преобладает транслокация САМКII к зоне тормозного контакта, что способствует встраиванию дополнительных ГАМК_A-рецепторов и потенциации тормозных синапсов (Marsden et al., 2010; Xue et al., 2011; Petrini et al., 2014). Аналогично активация метаботропных глутаматных рецепторов с участием фосфолипидов С создает оптимальный для встраивания ГАМК_A-рецепторов кальциевый градиент (Bannai et al., 2015). Более интенсивная активация NMDA-рецепторов приводит к дефосфорилированию ГАМК_A-рецепторов и снижению амплитуды ТПСР (Wang et al., 2003; Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2009). Полагают, что выбор мишени определяется порогом активации кальциейрина, ограничивающего взаимодействие САМКII с тормозными синапсами (Marsden et al., 2010). Условия стабилизации этих рецепторов могут меняться под влиянием трофических факторов, в частности BDNF (Luscher et al., 2011).

7.3. Заякоривание экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов. Экстрасинаптический гефирин и его спонтанная рециркуляция может быть причиной локальных изменений направления и скорости латеральной диффузии, создавая пространственно-временной паттерн динамики ГАМК_A-рецепторов (Pizzarelli et al., 2020). Вместе с тем в экстрасинаптической зоне также существуют свои

независимые от гефирина системы стабилизации ГАМК_A-рецепторов (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015), локализация и функции которых связаны преимущественно с тоническим торможением (Mele et al., 2019). В частности, в заякоривании содержащих $\alpha 5$ -субъединицу преимущественно экстраинаптических ГАМК_A-рецепторов (Loebrich et al., 2006) участвует взаимодействующий с актином цитоскелетный белок радиксин, который обеспечивает связь ассоциированных с ним рецепторов с плазматической мембраной (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015). Полагают, что основной функцией радиксина является именно ограничение, но не регуляция направления и скорости латеральной диффузии экстраинаптических рецепторов (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015).

Субъединичный состав экстраинаптических ГАМК_A-рецепторов позволяет отслеживать разные концентрации и источник внеклеточного ГАМК (Loebrich, 2006). Основной функцией содержащих $\alpha 5$ -субъединицу ГАМК_A-рецепторов является тоническое торможение (Loebrich et al., 2006; Wyroślak et al., 2021). Считается, что преимущественно такие рецепторы реагируют на секретируемый глиальными клетками ГАМК (Loebrich et al., 2006). Однако около 10–20% всех $\alpha 5$ -субъединиц расположено в зоне постсинапса (Loebrich et al., 2006; Serwanski et al., 2006). Их синаптическая активность подтверждается электрофизиологическими исследованиями (Loebrich et al., 2006; Vargas-Caballero et al., 2009; Zarnowska et al., 2009). Радиксин и гефирин представляют две независимые системы стабилизации ГАМК_A-рецепторов, и гефирин не имеет непосредственного отношения к заякориванию $\alpha 5$ -субъединиц, в том числе и в зоне синаптического контакта (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015), если не считать их взаимодействия с $\beta 3$ -субъединицами, специфичными для гефиринового комплекса (Kowalczyk et al., 2013). Считается, что β -субъединицы обеспечивают более надежную стабилизацию рецепторов (Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2016) и созревание шипиков (Jacob et al., 2009), а их взаимодействие с $\gamma 2$ -субъединицей опосредует преимущественное влияние микротубул или гефирина на характер двигательной активности (Tyagarajan, Fritschy, 2014). С одной стороны, активизация двигательной активности

и сокращение времени стабильного состояния ГАМК_A-рецепторов зависит от дефосфорилирования $\gamma 2$ -субъединицы (Muir et al., 2010). С другой стороны, $\gamma 2$ -субъединица находится в тесном взаимодействии с ГАМК_B-рецепторами и эта связь способствует потенциации таких синапсов при увеличении содержания ГАМК (Mele et al., 2019). И хотя область заякоривания зависит от композиционного состава ГАМК_A-рецепторов (Luscher et al., 2011; Hausrat et al., 2015; Mele et al., 2016), типичные для экстраинаптической области рецепторы могут при определенных условиях появляться в зоне синаптического контакта (Loebrich et al., 2006; Gerrow, Triller, 2014; Hausrat et al., 2015). При этом меняется композиционный состав синаптических ГАМК_A-рецепторов, что влияет на синхронизацию и кинетику тормозных потенциалов (Loebrich et al., 2006; Jacob et al., 2009; Vargas-Caballero et al., 2009; Hausrat et al., 2015). В экспериментальных условиях это наблюдается либо при усилении заякоривания в зоне синаптического контакта, например, при оверэкспрессии дребина (Ivanov et al., 2009), либо при ослаблении заякоривания в экстраинаптической зоне (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015). К тому же идентифицированы $\alpha 5$ -рецепторы с разной скоростью диффузии (Hausrat et al., 2015).

Активация возбуждающих и тормозных синапсов по-разному влияет на заякоривание экстраинаптических ГАМК_A-рецепторов (Hausrat et al., 2015). Фосфорилирование радиксина является необходимым условием заякоривания экстраинаптических $\alpha 5$ -рецепторов (Hausrat et al., 2015). ГАМК стимулирует, а активация AMPA-рецепторов снижает фосфорилирование радиксина и, в сочетании с постактивационными изменениями RhoA–ROCK-активности, стабилизацию экстраинаптических рецепторов и их взаимодействие с актиновым цитоскелетом (Hausrat et al., 2015). В соответствии с этим меняется вероятность их транслокации к зоне синаптического контакта (Hausrat et al., 2015). Вследствие этого соотношение синаптических и экстраинаптических ГАМК_A-рецепторов может меняться при одном и том же режиме стимуляции в зависимости от исходных характеристик и, в частности, баланса возбуждения и торможения. В экспериментальных условиях дефицит фосфорилирования воспроизводит эффект накопления синаптических $\alpha 5$ -субъединиц при снижении экспрессии радиксина и соот-

ветствующие изменения ТПСР без явных признаков влияния на общее число мембранных рецепторов и тоническое торможение, а также на синаптическую локализацию ассоциированных с гефирином $\alpha 2$ -рецепторов (Loeblich et al., 2006; Hausrat et al., 2015). Те же изменения наблюдаются, если радикасин лишается активной поддержки (Loeblich et al., 2006).

Было обнаружено, что к появлению $\alpha 5$ -субъединиц в составе синаптических рецепторов приводит повышенная активность возбуждающих синапсов (Serwanski et al., 2006; Gerrow, Triller, 2014; Hausrat et al., 2015). Это сопровождается лишь небольшим увеличением амплитуды (Gerrow, Triller, 2014; Hausrat et al., 2015), но, главным образом, увеличением длительности ТПСР, что характерно для содержащих $\alpha 5$ -субъединицу ГАМК_A-рецепторов (Loeblich et al., 2006; Vargas-Caballero et al., 2009; Zarnowska et al., 2009; Hausrat et al., 2015). Изменение кинетики ТПСР в свою очередь влияет на вклад тормозных синапсов в динамику кратковременной пластичности (Vargas-Caballero et al., 2009). Тормозный контроль заякоривания содержащих $\alpha 5$ -субъединицу ГАМК_A-рецепторов опосредован метаботропными влияниями экстрасинаптических ГАМК_B-рецепторов (Gerrow, Triller, 2014), в том числе при высокочастотном раздражении (Wright et al., 2017).

7.4. Баланс тонического и фазического торможения. Любое изменение эффективности заякоривания в ходе текущей активности может влиять на баланс модификаций тормозных синапсов и тонического торможения (Hausrat et al., 2015). На основании экспериментов с использованием ингибиторов авторы полагают, что в естественных условиях такие модификации могут происходить под действием сигналов, регулирующих RhoA ГТФазную активность, от которой в значительной степени и зависит функциональное состояние радикасина (Hausrat et al., 2015). Авторы полагают, что этот механизм тоже вносит вклад в восстановление баланса между возбуждением и торможением (Hausrat et al., 2015). Вместе с тем присутствие синаптических $\alpha 5$ -субъединиц улучшает поддержание ЛТР возбуждающих синапсов, повышая их устойчивость к угашению (Davenport et al., 2021). Участие включающих $\alpha 5$ -субъединицу рецепторов в тоническом и фазическом торможении характерно для гиппокампа (Vargas-Caballero et al., 2009; Zarnowska et al., 2009), а их перераспределение может иметь

отношение к долговременной синаптической пластичности и процессам обучения и памяти (Hausrat et al., 2015).

8. ИНТЕРНАЛИЗАЦИЯ И ВСТРАИВАНИЕ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ ТОРМОЗНОГО КОНТРОЛЯ (РИС. 1)

Интернализация и встраивание ГАМК_A-рецепторов происходят в экстрасинаптической зоне, и пластичность тормозных синапсов так или иначе сводится к их диффузии и стабилизации в зоне синаптического контакта (Jacob et al., 2005; Bogdanov et al., 2006; Bannai et al., 2009; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Kneussel, Hausrat, 2016). Рециркуляции между плазматической мембраной и внутриклеточными депо осуществляются при регулярном обновлении рецепторов (Bannai et al., 2009; Luscher et al., 2011; Mele et al., 2016). Поэтому блокада эндоцитоза приводит к увеличению миниатюрных ТПСР (Jacob et al., 2009). При усилении эндоцитоза или экзоцитоза меняется число встроенных в мембрану рецепторов, что может быть использовано для изменения эффективности тормозных синапсов (Bannai et al., 2009; Maynard, Triller, 2019; Mele et al., 2019). В рамках данного обзора необходимо отметить, что вмешательство механизмов, связанных с экзоцитозом или, реже, эндоцитозом ГАМК_A-рецепторов, характерно преимущественно для долговременной пластичности и по своим временным характеристикам не приспособлено для быстрых адаптаций в ходе текущей активности (Marsden et al., 2007; Mele et al., 2019). Однако от общего уровня активации зависит активность многих Ca^{2+} -зависимых посредников, в том числе участвующих в кратковременных модификациях.

8.1. Механизмы эндоцитоза и их возможное участие в LTD тормозных синапсов. В настоящее время остается открытым вопрос о необходимости эндоцитоза в долговременной депрессии тормозных синапсов, часто объясняемой простой диффузией (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010). В экспериментальных условиях любой дефицит эндоцитоза и, соответственно, накопление ГАМК_A-рецепторов увеличивает эффективность торможения (Jacob et al., 2009). Интересно, что многие участвующие в синаптической пластичности посредники имеют отношение к регулируемому эндоцитозу. Ключевые для эндоцитоза адапторные

и транспортные белки присоединяются к внутриклеточным доменам β -, γ - и δ -субъединиц (Jacob et al., 2009; Luscher et al., 2011) в зависимости от условий их фосфорилирования (Mele et al., 2019; Chapman et al., 2022). При этом область связывания адапторного белка AP2 с β -рецепторами фосфорилируется протеинкиназами долговременной пластичности (Luscher et al., 2011; Saliba et al., 2012; Chapman et al., 2022), что, как известно, тормозит интернализацию (Mele et al., 2019). Субъединичный состав рецепторов определяет избирательное действие разных протеинкиназ (Luscher et al., 2011). В частности, протеинкиназы C и A ингибируют связь AP2 с β 3-рецептором (Jacob et al., 2009), а CaMKII сдерживает протеолиз рецепторов после интернализации (Saliba et al., 2012). С другой стороны, регуляция эндоцитоза происходит на фоне фосфорилирования тех же субъединиц другими киназами (Luscher et al., 2011) и дополняется зависимым от фосфолипазы C изменением фосфатазной активности (Luscher et al., 2011).

Существенным компонентом сигнальной системы, направляющей передислокацию и, в том числе, интернализацию постсинаптических ГАМК_A-рецепторов, является их убиквитинация (Saliba et al., 2007; Vithlani et al., 2011). К тому же такие рецепторы чаще подвергаются метаболизации протеасомами (Saliba et al., 2007; Vithlani et al., 2011) или лизосомами, например, при убиквитинации внутриклеточного домена γ 2-субъединицы, (Arancibia-Cárcamo et al., 2009; Mele et al., 2019). Остальные используются для восстановления мембранного пула рецепторов (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019). Альтернативное взаимодействие с Plc-1 противодействует сокращению пула рециркулирующих рецепторов, что, по-видимому, увеличивает вероятность их встраивания в мембрану (Saliba et al., 2008; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011) и объясняет эффект накопления мембранных β 3-субъединиц без изменения условий интернализации (Saliba et al., 2008).

8.2. Предполагаемая связь с деполимеризацией актина. Разнообразие адапторных белков внутриклеточного транспорта и их взаимодействие с β -субъединицами гарантирует избирательный характер рециркуляции рецепторов (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019), который к тому же зависит от динамики внутриклеточного кальция (Luscher et al., 2011). В отличие от глутаматных рецепторов (Loebrich et al., 2016;

Wu et al., 2016), участие актина в эндоцитозе и рециркуляции ГАМК_A-рецепторов пока не обнаружено. При исследовании глутаматергических синапсов было показано, что при деполимеризации актина усиливается интернализация глутаматных рецепторов, тогда как блокатор деполимеризации джасплакинолид блокирует их эндоцитоз (Tong et al., 2018). Таким образом, учитывая эволюционную консервативность зависимых от актина механизмов, можно, по-видимому, ожидать, что реорганизация актинового цитоскелета при долговременной пластичности может влиять также и на интернализацию ГАМК_A-рецепторов. К тому же влияние актина на эндоцитоз может быть опосредовано другими модификациями.

8.3. Регуляция эндоцитоза при разных условиях активации. Многие еще не ясно, и не исключено, что активация эндоцитоза может быть связана исключительно с интенсификацией обновления мембранного пула рецепторов при любых видах пластичности. Действительно, некоторые проявления NMDA-зависимой пластичности в гиппокампе можно объяснить интернализацией ГАМК_A-рецепторов (Wang et al., 2003; Marsden et al., 2007). Сигналом для снижения интернализации ГАМК_A-рецепторов является активация глутаматергических синапсов при полимеризации актина (Rannals, Kapur, 2011). Блокада спайковой активности подавляет, а бикикулин, наоборот, усиливает активацию протеасом. Активация нейронов стабилизирует встроенные в мембрану ГАМК_A-рецепторы (Saliba et al., 2007) и сокращает эндоцитоз. При этом вход кальция по потенциал-зависимым каналам оказывает дополнительное влияние на рециркуляцию рецепторов (Chapman et al., 2022). Вместе с тем от уровня спайковой активности зависит влияние убиквитинации на эффективность тормозных синапсов (Saliba et al., 2007; Vithlani 2011; Petrini, Barberis, 2014; Chapman et al., 2022). В результате ТПСР может увеличиваться или снижаться при разных условиях активации (Arancibia-Cárcamo et al., 2009; Petrini, Barberis, 2014).

Усиление эндоцитоза происходит при экстрасинаптическом накоплении ГАМК (Marsden et al., 2007; Mele et al., 2019), и даже самые низкопороговые рецепторы имеют в своем составе δ -субъединицу (Mele et al., 2019), способную напрямую связываться с адапторными белками AP2 (Jacob et al., 2009). Регуляция эн-

доцитоза дополняется сигналами от глиальных клеток, секретирующих, в том числе, и запускающий эндоцитоз TNF α (Marsden et al., 2007). Оказалось также, что модификациям могут подвергаться и метаботропные ГАМК_B-рецепторы. Так же как ГАМК_A-рецепторы, они обновляются в зависимости от условий активации и фосфорилирования и взаимодействуют с адапторными белками AP2 (Wright et al., 2017). В некоторых работах обнаружен регулируемый эндоцитоз и снижение числа мембранных ГАМК_B-рецепторов. В частности, такие изменения наблюдаются в срезах гиппокампа при активации ГАМК_B-рецепторов (Wright et al., 2017). Не исключено, что постактивационная интернализация вносит вклад в функциональную нестабильность мембранных ГАМК_B-рецепторов гиппокампа (Gandolfi et al., 2020).

8.4. Обновление рецепторов и потенцияция тормозных синапсов. При простом обновлении мембранного пула эндоцитоз, как правило, компенсируется встраиванием новых рецепторов. Активация экзоцитоза увеличивает пул мембранных рецепторов и, как следствие, потенциальные возможности для потенциации тормозных синапсов (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Choquet, Triller, 2013; Petrini et al., 2014; Kneussel, Hausrat, 2016; Mele et al., 2019). Встраивание дополнительных ГАМК_A-рецепторов исследуется преимущественно при долговременной потенциации тормозных синапсов (Marsden et al., 2007; Petrini et al., 2014; Mele et al., 2016). Было обнаружено, что весь процесс экзоцитоза, от транслокации рецепторов из эндоплазматического ретикула до встраивания в клеточную мембрану, регулируется комплексом белков и ферментов, в том числе ассоциированных с цитоскелетом (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Petrini, Barberis, 2014; Maynard, Triller, 2019; Mele et al., 2019).

8.5. NMDA-зависимое встраивание ГАМК_A-рецепторов. Влияние глутаматергических синапсов на обновление ГАМК_A-рецепторов опосредовано NMDA-рецепторами (Marsden et al., 2010). Их активация стимулирует экзоцитоз, а при оптимизации условий транслокации к зоне синаптического контакта это сопровождается увеличением амплитуды ТПСР (Marsden et al., 2007; Marsden et al., 2010; Luscher et al., 2011). При этом встраивание экstrasинаптических α 5-рецепторов нарушается при блокаде NMDA2A-рецепторов, но улучшается на фоне специфического ингибитора NMDA2B-ре-

цепторов (Wu et al., 2021). Существенный вклад в NMDA-зависимое встраивание вносят сигналы, управляющие доставкой ГАМК_A-рецепторов из внутриклеточных компартментов (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019). Основным звеном этого процесса является ассоциированный с ГАМК_A-рецепторами белок GABARAP (Marsden et al., 2007, Luscher et al., 2011, Vithlani et al., 2011). Связь поддерживается адапторными белками PRIP1/2, взаимодействующими с β -субъединицами и GABARAP и контролирующими участие протеинкиназ и протеинфосфатаз (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019). Взаимодействующий с микротрубулами и геферином GABARAP (Luscher et al., 2011; Tyagarajan, Fritschy, 2014) может иметь отношение к доставке встраиваемых рецепторов в зону синапса (Marsden et al., 2007).

При активации внутриклеточного транспорта GABARAP образует комплексы с множеством других адапторных и регуляторных белков, в том числе считавшихся ранее специфичными для глутаматергических синапсов (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2019). Включенный в этот комплекс транспортный белок NSF (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019) начинает активно функционировать при активации CaMKII (Marsden et al., 2007). Протеинкиназа C ϵ фосфорилирует NSF, что стимулирует транслокацию к мембране и синапсу (Chou et al., 2010; Luscher et al., 2011). Идентифицированы белки, ускоряющие (BIG2; Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019) или замедляющие (Plic-1; Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2019) высвобождение ГАМК_A-рецепторов из внутриклеточных депо, множество белков, обеспечивающих их транспорт к мембране (Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2019), а также участие типичных для любого экзоцитоза белков (Gu et al., 2016; Mele et al., 2019).

8.6. Изменение общего числа мембранных рецепторов. Посттрансляционные модификации влияют на число участвующих в рециркуляции рецепторов (Mele et al., 2019), в том числе зависимых от активности нейронов. Повышенная спайковая активность и деполаризация нейронов приводит к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов, что стимулирует экзоцитоз ГАМК_A-рецепторов (Saliba et al., 2009), хотя и снижает экспрессию α 1-рецепторов (Chapman et al.,

2022). От активности нейронов зависит убиквитинация и деградация участвующих в рециркуляции рецепторов, а также полиубиквитинация $\beta 3$ -субъединиц, ограничивающая посттрансляционную стабилизацию рецепторов в эндоплазматическом ретикулуме (Saliba et al., 2007). Интенсивная активация и деполяризация нейронов может облегчать полимеризацию актина (Gordon-Weeks, Fournier, 2014), что может повлиять на его участие в мобилизации рецепторов (Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011). Очевидно, что одним из существенных для деполяризации постсинаптического нейрона факторов является снижение эффективности торможения. С другой стороны, активация ГАМКВ-рецепторов при увеличении секреции ГАМК влияет на внутриклеточный транспорт (Wright et al., 2017). Одним из возможных объяснений одновременного усиления фазического и тонического торможения при активации мускариновых рецепторов может быть сдвиг баланса в системе обновления ГАМК_A-рецепторов с преобладанием экзоцитоза (Domínguez et al., 2016). Все эти данные дают основание предполагать, что механизмы адаптации тормозных синапсов в условиях сетевой пластичности могут включать флуктуации баланса интернализации и встраивания ГАМК_A-рецепторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая представленные в обзоре данные, можно видеть, что изменение эффективности возбуждающих синапсов является лишь частью общих механизмов нейросетевой пластичности. Даже самые простые, модельные виды долговременной пластичности не обходятся без сопутствующих модификаций тормозных синапсов, которые вместе с модификациями возбуждающих синапсов приводят к изменению пространственно-временного паттерна реакции на сигнал. Поэтому вряд ли можно рассматривать долговременную пластичность возбуждающих синапсов изолированно в качестве основного механизма обучения и памяти. Фактически, расположенные на шипиках возбуждающие и тормозные синапсы включены в единый модуль обработки информации, где каждый из участников является мишенью и, одновременно с этим, определяет характер долговременных и кратковременных модификаций. Очевидно, что в дальнейшем список участников будет только расширяться.

В настоящее время при исследовании молекулярных механизмов обучения и памяти преобладает аналитический подход, и вопрос о том, что объединяет постсинаптические глутаматные и ГАМК_A-рецепторы и все необходимые для адаптационных перестроек белки в единую динамическую систему, обеспечивающую согласованность модификаций, остается открытым. В обзоре приводятся аргументы в пользу того, что в качестве одного из системообразующих факторов может выступать актиновый цитоскелет.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Большаков А.П., Розов А.В. Механизмы фасилитации и депрессии в синапсах ЦНС: пресинаптические и постсинаптические компоненты. *Нейрохимия*. 2014. 31 (4): 276–286.
- Валиуллина-Рахматуллина Ф.Ф., Большаков А.П., Розов А.В. Три модальности синаптического выброса нейромедиатора: быстрый синхронный, мультивезикулярный и асинхронный. Сходства и различия в механизмах. *Журн. высш. нервн. деят.* им. И.П.Павлова. 2019. 69 (1): 3–13.
- Ковалева Т.Ф., Максимова Н.С., Жуков И.Ю., Першин В.И., Мухина И.В., Гайнуллин М.Р. Кофиллин: молекулярно-клеточные функции и роль в функционировании нервной системы. *Нейрохимия*. 2019. 36 (1): 14–23.
- Кудряшова И.В. Пластичность тормозных синапсов как фактор долговременных модификаций. *Нейрохимия*. 2015. 32 (3): 181–191.
- Кудряшова И.В. Молекулярные основы дестабилизации синапсов как фактор структурной пластичности. *Нейрохимия*. 2019. 36 (1): 3–13.
- Кудряшова И.В. Реорганизация актинового матрикса как фактор пресинаптической пластичности. *Нейрохимия*. 2021. 38 (3): 195–204.
- Кудряшова И.В. Тормозный контроль кратковременной пластичности при парной стимуляции зависит от полимеризации актина. *Нейрохимия*. 2022. 39 (2): 131–143.
- Розов А.В., Валиуллина Ф.Ф., Большаков А.П. Механизмы долговременной синаптической пластичности в ГАМКергических синапсах гиппокампа. *Биохимия*. 2017. 82 (3): 389–396.
- Al Awabdh S., Donnegger F., Goutier M., Séveno M., Vigny O., Weinzettl P., Russeau M., Moutkine I., Lévi S., Marin Ph., Poncer J.Ch. Gephyrin Interacts with the K-Cl Cotransporter KCC2 to regulate its sur-

- face expression and function in cortical neurons. *J. Neurosci.* 2022. 42 (22): 166–182.
- Arancibia-Carcamo L., Yuen E.Y., Muir J., Lumb M.J., Michels G., Saliba R.S., Smart T.G., Yan Zh., Kitter J.T., Moss S.J. Ubiquitin-dependent lysosomal targeting of GABA(A) receptors regulates neuronal inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106 (41): 17552–17557.
- Bannai H., Lévi S., Schweizer C., Inoue T., Launey T., Racine V., Sibarita J.B., Mikoshiba K., Triller A. Activity-dependent tuning of inhibitory neurotransmission based on GABA_AR diffusion dynamics. *Neuron.* 2009. 62: 670–682.
- Bannai H., Niwa F., Sherwood M.W., Shrivastava A.N., Arizono M., Miyamoto A., Sugiura K., Lévi S. Bidirectional control of synaptic GABAAR clustering by glutamate and calcium. *Cell Rep.* 2015. 13: 2768–2780.
- Bartley A.F., Dobrunz L.E. Short-term plasticity regulates the excitation/inhibition ratio and the temporal window for spike integration in CA1 pyramidal cells. *Eur. J. Neurosci.* 2015. 41: 1402–1415.
- Bausen M., Fuhrmann J.C., Betz H., O'Sullivan G.A. The state of the actin cytoskeleton determines its association with gephyrin: role of ena/VASP family members. *Mol. Cell Neurosci.* 2006. 31: 376–386.
- Bausen M., Weltzien F., Betz H., O'Sullivan G.A. Regulation of postsynaptic gephyrin cluster size by protein phosphatase 1. *Mol. Cell Neurosci.* 2010. 44: 201–209.
- Bleckert A., Photowala H., Alford S. Dual pools of actin at presynaptic terminals. *J. Neurophysiol.* 2012. 107 (12): 3479–3492.
- Bloss E.B., Cembrowski M.S., Karsh B., Colonell J., Fetter R.D., Spruston N. Structured dendritic inhibition supports branch-selective integration in CA1 pyramidal cells. *Neuron.* 2016. 89: 1016–1030.
- Bogdanov Y., Michels G., Armstrong-Gold C., Haydon P.G., Lindstrom J., Pangalos M., Moss S.J. Synaptic GABAA receptors are directly recruited from their extrasynaptic counterparts. *EMBO J.* 2006. 25: 4381–4389.
- Böhme M.A., McCarthy A.W., Grasskamp A.T., Beuschel C.B., Goel P., Jusyte M., Laber D., Huang Sh., Rey U., Petzoldt A.G., Lehmann M., Göttfert F., Haghighi P., Hell S.W., Oswald D., Dickman D., Sigrist S.J., Walter A.M. Rapid active zone remodeling consolidates presynaptic potentiation. *Nat. Commun.* 2019. 10: 1085.
- Borovac J., Bosch M., Okamoto K. Regulation of actin dynamics during structural plasticity of dendritic spines: signaling messengers and actin-binding proteins. *Mol. Cell. Neurosci.* 2018. 91: 122–130.
- Bosch M., Castro J., Saneyoshi T., Matsuno H., Sur M., Hayashi Y. Structural and Molecular Remodeling of Dendritic Spine Substructures during Long-Term Potentiation. *Neuron.* 2014. 82: 444–459.
- Bourne J.N., Harris K.M. Coordination of size and number of excitatory and inhibitory synapses results in a balanced structural plasticity along mature hippocampal CA1 dendrites during LTP. *Hippocampus.* 2011. 21: 354–373.
- Boyken J., Grønberg M., Riedel D., Urlaub H., Jahn R., Chua J.J.E. Molecular profiling of synaptic vesicle docking sites reveals novel proteins but few differences between glutamatergic and GABAergic synapses. *Neuron.* 2013. 78: 285–297.
- Cao F., Zhou Z., Pan X., Leung C., Xie W., Collingridge G., Jia Z. Developmental regulation of hippocampal long-term depression by cofilin-mediated actin reorganization. *Neuropharmacology.* 2017. 112 (2): 66–75.
- Chamma I., Heubl M., Chevy Q., Renner M., Moutkine I., Eugène E., Poncer J.Ch., Lévi S. Activity-dependent regulation of the K/Cl transporter KCC2 membrane diffusion, clustering and function in hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 2013. 33: 15488–15503.
- Chapman C.A., Nuwer J.L., Jacob T.C. The Yin and Yang of GABAergic and Glutamatergic Synaptic Plasticity: Opposites in Balance by Crosstalking Mechanisms. *Front. Synapt. Neurosci.* 2022. 14: 911020.
- Chevy Q., Heubl M., Goutierre M., Backer S., Moutkine I., Eugène E., Bloch-Gallego E., Lévi S., Ponce J.Ch. KCC2 gates activity-driven AMPA receptor traffic through cofilin phosphorylation. *J. Neurosci.* 2015. 35 (48): 15772–15786.
- Chiu C.Q., Lur G., Morse T.M., Carnevale N.T., Ellis-Davies G.C., Higley M.J. Compartmentalization of GABAergic inhibition by dendritic spines. *Science.* 2013. 340: 759–762.
- Chiu C.Q., Barberis A., Higley M.J. Preserving the balance: Diverse forms of long-term GABAergic synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. 20: 272–281.
- Choquet D., Triller A. The dynamic synapse. *Neuron.* 2013. 80: 691–703.
- Chou W.-H., Wang D., McMahon T., Qi Z.-H., Spong M., Zhang C., Shokat K.M., Messing R. GABA(A) receptor trafficking is regulated by PKC ϵ and the N-ethylmaleimide-sensitive factor. *J. Neurosci.* 2010. 30: 13955–13965.
- Cingolani L.A., Goda Y. Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. 9: 344–356.
- Davenport C.M., Rajappa R., Katchan L., Taylor C.R., Tsai M.-C., Smith C.M., de Jong J.W., Arnold D.B., Lammel S., Kramer R.H. Relocation of an extrasynaptic GABAA receptor to inhibitory synapses freezes excitatory synaptic strength and preserves memory. *Neuron.* 2021. 109: 123–134.
- Davis G.W., Muller M. Homeostatic control of presynaptic neurotransmitter release. *Annu. Rev. Physiol.* 2015. 77: 251–270.
- de Luca E., Ravasenga T., Petrini E.M., Polenghi A., Nieuws T., Guazzi S., Barberis A. Inter-synaptic lateral diffusion of GABAA receptors shapes inhibitory synaptic currents. *Neuron.* 2017. 95 (1): 63–69.e5.
- Dejanovic B., Schwarz G. Neuronal nitric oxide synthase-dependent S-nitrosylation of gephyrin regu-

- lates gephyrin clustering at GABAergic synapses. *J. Neurosci.* 2014. 34: 7763–7768.
- Dejanovic B., Semtner M., Ebert S., Lamkemeyer T., Neuser F., Lüscher B., Meier J.C., Schwarz G. Palmitoylation of gephyrin controls receptor clustering and plasticity of GABAergic synapses. *PLoS Biol.* 2014. 12 (7): e1001908.
- Dityatev A., Schachner M., Sonderegger P. The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. 11: 735–746.
- Domínguez S., de Sevilla D.F. Buño W. Muscarinic Long-Term Enhancement of Tonic and Phasic GABA_A Inhibition in Rat CA1 Pyramidal Neurons. *Front. Cell. Neurosci.* 2016. 10: 244.
- Fiumelli H., Briner A., Puskarjov M., Blaesse P., Belem B.J., Dayer A.G., Kaila K., Martin J.L., Vutskits L. An ion transport-independent role for the cation-chloride cotransporter KCC2 in dendritic spinogenesis in vivo. *Cereb. Cortex.* 2013. 23: 378–388.
- Fiumelli H., Cancedda L., Poo M.M. Modulation of GABAergic transmission by activity via postsynaptic Ca^{2+} -dependent regulation of KCC2 function. *Neuron.* 2005. 48: 773–786.
- Flores C.E., Nikonenko I., Mendez P., Fritschy J.-M., Tyagarajan S.K., Muller D. Activity-dependent inhibitory synapse remodeling through gephyrin phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. 112: E65–E72.
- Frias C.P., Liang J., Bresser T., Scheefhals L., van Kesteren M., van Dorland R., Hu H.Y., Bodzeta A., van Bergen en Henegouwen P.M.P., Hoogenraad C.C., Wierenga C.J. Semaphorin4D induces inhibitory synapse formation by rapid stabilization of presynaptic boutons via MET coactivation. *J. Neurosci.* 2019. 39 (22): 4221–4237.
- Fritschy J., Panzanelli P. GABA_A receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system. *Eur. J. Neurosci.* 2014. 39 (11): 1845–1865.
- Fukazawa Y., Saitoh Y., Ozawa F., Ohta Y., Mizuno K., Inokuchi K. Hippocampal LTP is accompanied by enhanced F-actin content within the dendritic spine that is essential for late LTP maintenance *in vivo*. *Neuron.* 2003. 38: 447–460.
- Galvez B., Gross N., Sumikawa K. Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors protects potentiated synapses from depotentiation during theta pattern stimulation in the hippocampal CA1 region of rats. *Neuropharmacology.* 2016. 105: 378–387.
- Gandolfi D., Bigiani A., Porro C.A., Mapelli J. Inhibitory plasticity: from molecules to computation and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21 (5): 1805.
- Gauvain G., Chamma I., Chevy Q., Cabezas C., Irinopoulou T., Bodrug N., Carnaud M., Lévi S., Poncer J.C. The neuronal K-Cl cotransporter KCC2 influences postsynaptic AMPA receptor content and lateral diffusion in dendritic spines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. 108: 15474–15479.
- Gerrow K., Triller A. GABA_A receptor subunit composition and competition at synapses are tuned by GABA_B receptor activity. *Mol. Cell. Neurosci.* 2014. 60: 97–107.
- Gidon A., Segev I. Principles governing the operation of synaptic inhibition in dendrites. *Neuron.* 2012. 75: 330–341.
- Giesemann T., Schwarz G., Nawrothki R., Berhörster K., Rothkegel M., Schlüter K., Schrader N., Schindelin H., Mendel R.R., Kirsch J., Jockusch B.M. Complex formation between the postsynaptic scaffolding protein gephyrin, profilin, and Mena: a possible link to the microfilament system. *J. Neurosci.* 2003. 23 (23): 8330–8339.
- Goel P., Dufour Bergeron D., Böhme M.A., Nunnally L., Lehmann M., Buser C., Walter A.M., Sigrist S.J., Dickman D. Homeostatic scaling of active zone scaffolds maintains global synaptic strength. *J. Cell. Biol.* 2019. 218 (5): 1706–1724.
- Gordon-Weeks P.R., Fournier A.E. Neuronal cytoskeleton in synaptic plasticity and regeneration. *J. Neurochem.* 2014. 129: 206–212.
- Gravielle M.C. Regulation of GABA_A receptors induced by the activation of L-type voltage-gated calcium channels. *Membranes.* 2021. 11: 486.
- Gu J.C., Lee W., Fan Y., Komlos D., Tang X., Sun Ch., Yu K., Hartzell H.C., Chen G., Bamburg J.R., Zheng J.Q. ADF/cofilin-mediated actin dynamics regulate AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. *Nat. Neurosci.* 2010. 13 (10): 1208–1215.
- Gu Y., Chiu S.L., Liu B., Wu P.H., Delannoy M., Lin D.T., Wirtz D., Huganir R.L. Differential vesicular sorting of AMPA and GABA_A receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. 113 (7): E922–E931.
- Guzman G.A., Guzman R.E., Jordan N., Hidalgo P. A Tripartite interaction among the calcium channel α_1 - and β -subunits and F-actin increases the readily releasable pool of vesicles and its recovery after depletion. *Front. Cell. Neurosci.* 2019. 13: 125.
- Halpain S. Actin in a supporting role. *Nat. Neurosci.* 2003. 6: 101–102.
- Hanus C., Ehrensperger M.-V., Triller A. Activity-dependent movements of postsynaptic scaffolds at inhibitory synapses. *J. Neurosci.* 2006. 26: 4586–4595.
- Hartmann K., Bruehl C., Golovko T., Draguhn A. Fast homeostatic plasticity of inhibition via activity-dependent vesicular filling. *PLoS One.* 2008. 3: e2979.
- Hausrat T.J., Muhia M., Gerrow K., Thomas Ph., Hirdes W., Tsukita S., Heisler F.F., Herich L., Dubroqua S., Breiden P., Feldon J., Schwarz J.R., Yee B.K., Smart T.G., Triller A., Kneussel M. Radixin regulates synaptic GABA_A receptor density and is essential for reversal learning and short-term memory. *Nat Commun.* 2015. 6: 6872.
- Hayama T., Noguchi J., Watanabe S., Takahashi N., Hayashi-Takagi A., Ellis-Davies G.C., Matsuzaki M., Kasai H. GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca^{2+} signaling. *Nat. Neurosci.* 2013. 16 (10): 1409–1416.

- Hennequin G., Agnes E.J., Vogels T.P. Inhibitory plasticity: Balance, control, and codependence. *Ann. Rev. Neurosci.* 2017. 25: 557–579.
- Holtmaat A., Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10: 647–658.
- Honkura N., Matsuzaki M., Noguchi J., Ellis-Davies G.C., Kasai H. The subspine organization of actin fibers regulates the structure and plasticity of dendritic spines. *Neuron.* 2008. 57: 719–729.
- Horn M.E., Nicoll R.A. Somatostatin and parvalbumin inhibitory synapses onto hippocampal pyramidal neurons are regulated by distinct mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018. 115: 589–594.
- Houston C.M., He Q., Smart T.G. CaMKII phosphorylation of the GABA_A receptor: receptor subtype- and synapse-specific modulation. *J. Physiol.* 2009. 587: 2115–2125.
- Imoukhuede P.I., Moss F.J., Michael D.J., Chow R.H., Lester H.A. Ezrin mediates tethering of the gamma-aminobutyric acid transporter GAT1 to actin filaments via a C-terminal PDZ-interacting domain. *Biophys. J.* 2009. 96: 2949–2960.
- Ivanov A., Esclapez M., Pellegrino Ch., Shirao T., Fehat L. Drebrin A regulates dendritic spine plasticity and synaptic function in mature cultured hippocampal neurons. *J. Cell. Sci.* 2009. 122: 524–534.
- Jackman S.L., Regehr W.G. The mechanisms and functions of synaptic facilitation. *Neuron.* 2017. 94: 447–464.
- Jacob T.C., Wan Q., Vithlani M., Saliba R.S., Succol F., Pangalos M.N., Moss S.J. GABA_A receptor membrane trafficking regulates spine maturity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106 (30): 12500–12505.
- Jacob T.C., Bogdanov Y.D., Magnus C., Saliba R.S., Kittler J.T., Haydon P.G., Moss S.J. Gephyrin regulates the cell surface dynamics of synaptic GABA_A receptors. *J. Neurosci.* 2005. 25: 10469–10478.
- Kelly M.T., Yao Y., Sondhi R., Sacktor T.C. Actin polymerization regulates the synthesis of PKMzeta in LTP. *Neuropharmacology.* 2007. 52: 41–45.
- Kitamura A., Ishibashi H., Watanabe M., Takatsuru Y., Brodwick M., Nabekura J. Sustained depolarizing shift of the GABA reversal potential by glutamate receptor activation in hippocampal neurons. *Neurosci Res.* 2008. 62: 270–277.
- Klausberger T. GABAergic interneurons targeting dendrites of pyramidal cells in the CA1 area of the hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 2009. 306: 947–957.
- Klug A., Borst J.G., Carlson B.A., Kopp-Scheinpflug C., Klyachko V.A., Xu-Friedman M.A. How do short-term changes at synapses fine-tune information processing? *J. Neurosci.* 2012. 32 (41): 14058–14063.
- Kneussel M., Hausrat T.J. Postsynaptic neurotransmitter receptor reserve pools for synaptic potentiation. *Trend. Neurosci.* 2016. 39: 170–182.
- Korobova F., Svitkina T. Molecular architecture of synaptic actin cytoskeleton in hippocampal neurons reveals a mechanism of dendritic spine morphogenesis. *Mol. Biol. Cell.* 2010. 21: 165–176.
- Kowalczyk S., Winkelmann A., Smolinsky B., Förster B., Neundorff I., Schwarz G., Meier J.C. Direct binding of GABA_A receptor $\beta 2$ and $\beta 3$ subunits to gephyrin. *Eur. J. Neurosci.* 2013. 37 (4): 544–554.
- Kudryashova I.V. Presynaptic plasticity is associated with actin polymerization. *Biochemistry (Moscow).* 2023. 88 (3): 392–403.
- Kullmann D.M., Moreau A.W., Bakiri Y., Nicholson E. Plasticity of inhibition Neuron. 2012. 75: 951–962.
- Lee H.H., Deeb T.Z., Walker J.A., Davies P.A., Moss S.J. NMDA receptor activity downregulates KCC2 resulting in depolarizing GABA(A) receptor-mediated currents. *Nat Neurosci.* 2011. 14: 736–743.
- Li H., Khirug S., Cai C., Ludwig A., Blaesse P., Kolikova J., Afzalov R., Coleman S.K., Lauri S., Airaksinen M.S., Keinänen K., Khiroug L., Saarma M., Kaila K., Rivera C. KCC2 interacts with the dendritic cytoskeleton to promote spine development. *Neuron.* 2007. 56: 1019–1033.
- Lin W.H., Webb D.J. Actin and actin-binding proteins: masters of dendritic spine formation, morphology, and function. *Open Neurosci. J.* 2009. 3: 54–66.
- Loeblich S., Bähring R., Katsuno T., Tsukita S., Kneusel M. Activated radixin is essential for GABA_A receptor $\alpha 5$ subunit anchoring at the actin cytoskeleton. *EMBO J.* 2006. 25(5): 987–999.
- Loeblich S., Benoit M.R., Konopka J.A., Cottrell J.R., Gibson J., Nedivi E. CPG2 recruits endophilin B2 to the cytoskeleton for activity-dependent endocytosis of synaptic glutamate receptors. *Curr. Biol.* 2016. 26: 296–308.
- Lu W., Bromley-Coolidge S., Li J. Regulation of GABAergic synapse development by postsynaptic membrane proteins. *Brain Res. Bull.* 2017. 129: 30–42.
- Luscher B., Fuchs T., Kilpatrick C.L. GABA_A receptor trafficking-mediated plasticity of inhibitory synapses. *Neuron.* 2011. 70: 385–409.
- Lushnikova I., Skibo G., Muller D., Nikonenko I. Excitatory synaptic activity is associated with a rapid structural plasticity of inhibitory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuropharmacology.* 2011. 60: 757–764.
- Mahadevan V., Woodin M.A. Regulation of neuronal chloride homeostasis by neuromodulators. *J. Physiol.* 2016. 594: 2593–2605.
- Mapelli J., Gandolfi D., Vilella A., Zoli M., Bigiani A. Heterosynaptic GABAergic plasticity bidirectionally driven by the activity of pre- and postsynaptic NMDA receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. 113: 9898–9903.
- Marsden K.C., Beattie J.B., Friedenthal J., Carroll R.C. NMDA receptor activation potentiates inhibitory transmission through GABA receptor-associated protein-dependent exocytosis of GABA_A receptors. *J. Neurosci.* 2007. 27: 14326–14337.
- Marsden K.C., Shemesh A., Bayer K.U., Carroll R.C. Selective translocation of Ca²⁺/calmodulin protein kinase IIalpha (CaMKIIalpha) to inhibitory

- synapses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2010. 107: 20559–20564.
- Marty A., Llano I. Excitatory effects of GABA in established brain networks. *Trend. Neurosci*. 2005. 28: 284–289.
- Matus A. Actin-based plasticity in dendritic spines. *Science*. 2000. 290: 754–758.
- Maynard S.A., Triller A. Inhibitory receptor diffusion dynamics. *Front. Mol. Neurosci*. 2019. 12: 313.
- McBain C.J., Kaue J.A. Presynaptic plasticity: targeted control of inhibitory networks. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2009. 19 (3): 254–262.
- Mele M., Leal G., Duarte C.B. Role of GABA_AR trafficking in the plasticity of inhibitory synapses. *J. Neurochem*. 2016. 139 (6): 997–1018.
- Mele M., Costa R.O., Duarte C.B. Alterations in GABA_A-receptor trafficking and synaptic dysfunction in brain disorders. *Front. Cell. Neurosci*. 2019. 13: 77.
- Meyer D., Bonhoeffer T., Scheuss V. Balance and stability of synaptic structures during synaptic plasticity. *Neuron*. 2014. 82: 430–443.
- Miki T., Malagon G., Pulido C., Llano I., Neher E., Marty A. Actin- and myosin-dependent vesicle loading of presynaptic docking sites prior to exocytosis. *Neuron*. 2016. 91: 808–823.
- Mochida S. Presynaptic Calcium Channels. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. 20 (9): 2217.
- Monday H.R., Younts T.J., Castillo P.E. Long-term plasticity of neurotransmitter release: Emerging mechanisms and contributions to brain function and disease. *Annu. Rev. Neurosci*. 2018. 41: 299–322.
- Muir J., Arancibia-Carcamo I.L., MacAskill A.F., Smith K.R., Griffin L.D., Kittler J.T. NMDA receptors regulate GABA_A receptor lateral mobility and clustering at inhibitory synapses through serine 327 on the 2 subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. 107: 16679–16684.
- Mukherjee J., Kretschmannova K., Gouzer G., Maric H.-M., Ramsden S., Tretter V., Harvey K., Davies P.A., Triller A., Schindelin H., Moss S.J. The residence time of GABA_ARs at inhibitory synapses is determined by direct binding of the receptor 1 subunit to gephyrin. *J. Neurosci*. 2011. 31 (41): 14677–14687.
- Mullner F.E., Wierenga C.J., Bonhoeffer T. Precision of inhibition: dendritic inhibition by individual GABAergic synapses on hippocampal pyramidal cells is confined in space and time. *Neuron*. 2015. 87: 576–589.
- Nanou E., Catterall W.A. Calcium channels, synaptic plasticity, and neuropsychiatric disease. *Neuron*. 2018. 98: 466–481.
- Neuhoff H., Sassoe-Pognetto M., Panzanelli P., Maas C., Witke W., Kneussel M. The actin-binding protein profilin I is localized at synaptic sites in an activity-regulated manner. *Eur. J. Neurosci*. 2005. 21: 15–25.
- Niwa F., Bannai H., Arizono M., Fukatsu K., Triller A., Mikoshiba K. Gephyrin-independent GABA(A)R mobility and clustering during plasticity. *PLoS One*. 2012. 7: e36148.
- Oh W.C., Lutz S., Castillo P.E., Kwon H.B. De novo synaptogenesis induced by GABA in the developing mouse cortex. *Science*. 2016. 353: 1037–1040.
- Okamoto K., Nagai T., Miyawaki A., Hayashi Y. Rapid and persistent modulation of actin dynamics regulates postsynaptic reorganization underlying bidirectional plasticity. *Nat. Neurosci*. 2004. 7: 1104–1112.
- Ormond J., Woodin M.A. Disinhibition mediates a form of hippocampal long-term potentiation in area CA1. *PLoS One*. 2009. 4: e7224.
- Ouyang Y., Wong M., Capani F., Rensing N., Lee C.-S., Liu Q., Neusch C., Martone M.E., Wu J.Y., Yamada K., Ellisman M.H., Choi D.W. Transient decrease in F-actin may be necessary for translocation of proteins into dendritic spines. *Eur. J. Neurosci*. 2005. 22 (12): 2995–3005.
- Pennacchiotti F., Vascon S., Nieuws T., Rosillo C., Das S., Tyagarajan S.K., Diaspro A., Del Bue A., Petrini E.M., Barberis A., Zancacchi F.C. Nanoscale molecular reorganization of the inhibitory postsynaptic density is a determinant of gabaergic synaptic potentiation. *J. Neurosci*. 2017. 37 (7): 1747–1756.
- Petrini E.M., Ravasenga T., Hausrat T.J., Iurilli G., Olcese U., Racine V., Sibarita J.-B., Jacob T.C., Moss S.J., Benfenati F., Medini P., Kneussel M., Barberis A. Synaptic recruitment of gephyrin regulates surface GABA_A receptor dynamics for the expression of inhibitory LTP. *Nat. Commun*. 2014. 5: 3921.
- Petrini E.M., Barberis A. Diffusion dynamics of synaptic molecules during inhibitory postsynaptic plasticity. *Front. Cell. Neurosci*. 2014. 8: 300.
- Pizzarelli R., Griguoli M., Zacchi P., Petrini E.M., Barberis A., Cattaneo A., Cherubini E. Tuning GABAergic inhibition: gephyrin molecular organization and functions. *Neuroscience*. 2020. 439: 125–136.
- Poulopoulos A., Aramuni G., Meyer G., Soykan T., Hoon M., Papadopoulos T., Zhang M., Paarmann I., Fuchs C., Harvey K., Jedlicka P., Schwarzacher S.W., Betz H., Harvey R.J., Brose N., Zhang W., Varoqueaux F. Neuroligin 2 drives postsynaptic assembly at perisomatic inhibitory synapses through gephyrin and collybistin. *Neuron*. 2009. 63 (5): 628–642.
- Puskarjov M., Ahmad F., Kaila K., Blaesse P. Activity-dependent cleavage of the K-Cl cotransporter KCC2 mediated by calcium-activated protease calpain. *J. Neurosci*. 2012. 32: 11356–11364.
- Ramachandran B., Frey J.U. Interfering with the actin network and its effect on long-term potentiation and synaptic tagging in hippocampal CA1 neurons in slices in vitro. *J. Neurosci*. 2009. 29: 12167–12173.
- Rannals M.D., Kapur J. Homeostatic strengthening of inhibitory synapses is mediated by the accumulation of GABA_A receptors. *J. Neurosci*. 2011. 31 (48): 17701–17712.
- Ravasenga T., Ruben M., Regio V., Polenghi A., Petrini E.M., Barberis A. Spatial regulation of coordinated excitatory and inhibitory synaptic plasticity at dendritic synapses. *Cell. Rep*. 2022. 38: 110347.

- Renner M., Schweizer C., Bannai H., Triller A., Lévi S. Diffusion barriers constrain receptors at synapses. *PLoS ONE*. 2012. 7: e43032.
- Rex C.S., Gavin C.F., Rubio M.D., Kramar E.A., Chen L.Y., Jia Y., Haganir R.L., Muzyczka N., Gall C.M., Miller C.A., Lynch G., Rumbaugh G. Myosin IIB regulates actin dynamics during synaptic plasticity and memory formation. *Neuron*. 2010. 67 (4): 603–617.
- Rex C.S., Chen L.Y., Sharma A., Liu J., Babayan A.H., Gall C.M., Lynch G. Different Rho GTPase-dependent signaling pathways initiate sequential steps in the consolidation of long-term potentiation. *J. Cell. Biol.* 2009. 186: 85–97.
- Rosenmund C., Westbrook G.L. Calcium-induced actin depolymerization reduces NMDA channel activity. *Neuron*. 1993. 10: 805–814.
- Runge K., Cardoso C. de Chevigny A. Dendritic spine plasticity: Function and mechanisms. *Front. Synapt. Neurosci.* 2020. 12: 36.
- Rust M.B., Gurniak C.B., Renner M., Vara H., Morando L., Görlich A., Sassoè-Pognetto M., Banchaouchi M.A., Giustetto M., Triller A., Choquet D., Witke W. Learning, AMPA receptor mobility and synaptic plasticity depend on n-cofilin-mediated actin dynamics. *EMBO J.* 2010. 29 (11): 1889–1902.
- Saliba R.S., Kretschmannova K., Moss S.J. Activity-dependent phosphorylation of GABAA receptors regulates receptor insertion and tonic current. *EMBO J.* 2012. 31: 2937–2951.
- Saliba R.S., Michels G., Jacob T.C., Pangalos M.N., Moss S.J. Activity-dependent ubiquitination of GABA(A) receptors regulates their accumulation at synaptic sites. *J. Neurosci.* 2007. 27: 13341–13351.
- Saliba R.S., Pangalos M., Moss S.J. The ubiquitin-like protein Plic-1 enhances the membrane insertion of GABAA receptors by increasing their stability within the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 2008. 283: 18538–18544.
- Saliba R.S., Gu Z., Yan Z., Moss S.J. Blocking L-type voltage-gated Ca^{2+} channels with dihydropyridines reduces gamma-aminobutyric acid type A receptor expression and synaptic inhibition. *J. Biol. Chem.* 2009. 284: 32544–32550.
- Serwanski D.R., Miralles C.P., Christie S.B., Mehta A.K., Li X., De Blas A.L. Synaptic and nonsynaptic localization of GABAA receptors containing the alpha5 subunit in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 2006. 499 (3): 458–470.
- Shao C., Dong J., Zhao M., Liu S., Wang X., Yu Y., Fang L., Zhu Z., Chen Q., Xiao X., Zhang W.-N., Yang K. Presynaptic GABA_B receptors differentially modulate GABA release from cholecystokinin and parvalbumin interneurons onto CA1 pyramidal neurons: A cell type-specific labeling and activating study. *Neurosci. Lett.* 2022. 772: 136448.
- Shrivastava A.N., Triller A., Sieghart W. GABA_A receptors: post-synaptic co-localization and cross-talk with other receptors. *Front. Cell. Neurosci.* 2011. 5: 7.
- Smith K.R., Davenport E.C., Wei J., Li X., Pathania M., Vaccaro V., Yan Z., Kittler J.T. GIT1 and betaPIX are essential for GABAA receptor synaptic stability and inhibitory neurotransmission. *Cell. Rep.* 2014. 9: 298–310.
- Sprekeler H. Functional consequences of inhibitory plasticity: homeostasis, the excitation-inhibition balance and beyond. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. 43: 198–203.
- Thalhammer A., Cingolani L.A. Cell adhesion and homeostatic synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014. 78: 23–30.
- Tong L., Prieto G.A., Cotman C.W. IL-1 β suppresses cLTP-induced surface expression of GluA1 and actin polymerization via ceramide-mediated Src activation. *J. Neuroinflammation*. 2018. 15: 127.
- Tyagarajan S.K., Fritschy J.M. Gephyrin: a master regulator of neuronal function? *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. 15: 141–156.
- Vargas-Caballero M., Martin L.J., Salter M.W., Orser B.A., Paulsen O. alpha5 Subunit-containing GABA(A) receptors mediate a slowly decaying inhibitory synaptic current in CA1 pyramidal neurons following Schaffer collateral activation. *Neuropharmacology*. 2009. 58: 668–675.
- Villa K.L., Berry K.P., Subramanian J., Cha J.W., Oh W.C., Kwon H.B., Kubota Y., So P.T., Nedivi E. Inhibitory synapses are repeatedly assembled and removed at persistent sites in vivo. *Neuron*. 2016. 89 (4): 756–769.
- Virtanen M.A., Uvarov P., Mavrovic M., Poncer J.C., Kaila K. The multifaceted roles of KCC2 in cortical development. *Trend. Neurosci.* 2021. 44: 378–392.
- Vithlani M., Moss S.J., Terunuma M. The dynamic modulation of GABA_A receptor trafficking and its role in the formation of inhibitory synapses. *Physiol. Rev.* 2011. 91: 1009–1022.
- Vlachos A., Reddy-Alla S., Papadopoulos T., Deller T., Betz H. Homeostatic regulation of gephyrin scaffolds and synaptic strength at mature hippocampal GABAergic postsynapses. *Cereb. Cortex*. 2013. 23: 2700–2711.
- Wang J., Liu S., Haditsch U., Tu W., Cochrane K., Ahmadian G., Tran L., Paw J., Wang Y., Mansuy I., Salter M.M., Lu Y.M. Interaction of calcineurin and type-A GABA receptor gamma 2 subunits produces long-term depression at CA1 inhibitory synapses. *J. Neurosci.* 2003. 23: 826–836.
- Wang L., Maffei A. Inhibitory plasticity dictates the sign of plasticity at excitatory synapses. *J. Neurosci.* 2014. 34: 1083–1093.
- Wang W., Gong N., Xu T.L. Downregulation of KCC2 following LTP contributes to EPSP-spike potentiation in rat hippocampus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. 343: 1209–1215.
- Watanabe M., Fukuda A. Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. 9: 371.
- Wei J., Zhang M., Zhu Y., Wang J.-H. Ca(2+)-calmodulin signalling pathway up-regulates GABA synaptic

- transmission through cytoskeleton-mediated mechanisms. *Neuroscience*. 2004. 127 (3): 637–647.
- Willadt S., Nenniger M., Vogt K.E. Hippocampal feed-forward inhibition focuses excitatory synaptic signals into distinct dendritic compartments. *PLoS One*. 2013. 8 (11): e80984.
- Wright R., Newey S.E., Ilie A., Wefelmeyer W., Raimondo J.V., Gingham R., McIlhinney R.A.J., Akerman C.J. Neuronal Chloride Regulation via KCC2 Is Modulated through a GABA_B Receptor Protein Complex. *J. Neurosci*. 2017. 37 (22): 5447–5462.
- Wu X.S., Lee S.H., Sheng J., Zhang Z., Zhao W.D., Wang D., Jin Y., Charnay P., Ervasti J.M., Wu L.G. Actin is crucial for all kinetically distinguishable forms of endocytosis at synapses. *Neuron*. 2016. 92 (5): 1020–1035.
- Wu K., Castellano D., Tian Q., Lu W. Distinct regulation of tonic GABAergic inhibition by NMDA receptor subtypes. *Cell. Rep*. 2021. 37: 109960.
- Wyroślak M., Lebida K., Mozrzymas J.W. Induction of inhibitory synaptic plasticity enhances tonic current by increasing the content of $\alpha 5$ -Subunit Containing GABAA Receptors in Hippocampal Pyramidal Neurons. *Neuroscience*. 2021. 467: 39–46.
- Xue J.-G., Masuoka T., Gong X.-D., Chen K.-S., Yanagawa Y., Law S.K. A., Konishi S. NMDA receptor activation enhances inhibitory GABAergic transmission onto hippocampal pyramidal neurons via presynaptic and postsynaptic mechanisms. *J. Neurophysiol*. 2011. 105 (6): 2897–2906.
- Yan Zh., Kim E., Datta D., Lewis D.A., Soderling S.H. Synaptic actin dysregulation, a convergent mechanism of mental disorders? *J. Neurosci*. 2016. 36 (45): 11411–11417.
- Yang Y., Wang X.B., Frerking M., Zhou Q. Spine expansion and stabilization associated with long-term potentiation. *J. Neurosci*. 2008. 28: 5740–5751.
- Yap E.L., Pettit N.L., Davis C.P., Nagy M.A., Harmin D.A., Golden E., Dagliyan O., Lin C., Rudolph S., Sharma N., Griffith E.C., Harvey C.D., Greenberg M.E. Bidirectional perisomatic inhibitory plasticity of a Fos neuronal network. *Nature*. 2020. 590: 115–121.
- Yoshihara Y., De Roo M., Muller D. Dendritic spine formation and stabilization. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2009. 19: 146–153.
- Zarnowska E.D., Keist R., Rudolph U. Pearce R.A. GABAA receptor $\alpha 5$ subunits contribute to GABAA, slow synaptic inhibition in mouse hippocampus. *J. Neurophysiol*. 2009. 101: 1179–1191.

COORDINATING ROLE OF ACTIN CYTOSKELETON IN SHORT-TERM PLASTICITY OF NEURAL ENSEMBLES INVOLVING EXCITATORY AND INHIBITORY SYNAPSES

I. V. Kudryashova[#]

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

[#]*e-mail: iv_kudryashova@mail.ru*

The problem of frequency coding is closely related to the studies of inhibitory transmission as a factor of neural network plasticity. The review presents basic mechanisms of inhibitory control of spatio-temporal pattern of neural activity during signal processing. Current views are analyzed in respect of dynamic synapses, their instability and variation within the ongoing activity. The results presented here demonstrate that short-term plasticity operates with the combined contribution of excitatory and inhibitory synapses. The role of GABAergic potentials in modulation of intracellular messenger's activity is discussed, including those implicated in postsynaptic modifications of excitatory and inhibitory transmission. The main topics concerning the molecular mechanisms centered on the lateral diffusion of GABA_A receptors. The data of many reports argue for coordinating role of actin cytoskeleton. It is proposed that postsynaptic mechanisms underlying GABA_A plasticity may be activated in result of fast adaptation of actin cytoskeleton and associated proteins to disbalance between excitation and inhibition.

Keywords: short-term plasticity, inhibitory control, actin cytoskeleton, synaptic destabilization, lateral diffusion of GABA_A receptors