

УДК 612.8

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ: РАСШИРЯЮЩАЯСЯ ВСЕЛЕННАЯ

© 2017 Н.В. Гуляева

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485 Москва, Россия; электронная почта: nata_gul@mail.ru*

Поступила в редакцию 28.11.16

В основе нейропластичности (функциональных и структурных изменений в мозге, позволяющих адаптироваться к условиям внешней среды, обучаться, запоминать информацию, а также восстанавливать мозг после повреждения) лежат биохимические процессы в синапсах и других компартментах нейронов. Этот базовый молекулярный уровень нейропластичности включает многочисленные специфические белки (ферменты, рецепторы, структурные белки и др.), участвующие в реализации большого числа согласованных и взаимодействующих сигнальных и метаболических процессов, модуляция которых и является биохимическим фундаментом нейропластичности. Статьи в этом выпуске посвящены различным «горячим точкам» в области исследования биохимических механизмов, способствующих реализации пластичности мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мозг, нейропластичность, синаптическая пластичность, белки, ферменты, рецепторы, биохимические механизмы, трансдукция сигнала.

Этот выпуск журнала «Биохимия» посвящен молекулярным механизмам нейропластичности, одной из самых широких и в то же время не до конца понятных концепций современной нейробиологии. Термин «пластичность», впервые использованный применительно к мозгу У. Джеймсом в 1890 г. [1], а затем определенный как «нейропластичность» Е. Конорским в 1948 г. [2], к настоящему времени превратился в термин-зонтик, под которым уместаются разнообразные изменения структуры и функции мозга в течение жизни. Нейропластичность (пластичность мозга), удивительная способность мозга изменяться и адаптироваться, подразумевает физиологические изменения в мозге, происходящие при взаимодействии организма с внешней средой. Этот динамический механизм, позволяющий адаптироваться к различному опыту и обучаться, также является важнейшим фактором восстановления после повреждения мозга, поскольку реабилитация направлена на восстановление и установление новых связей между нейронами. Специфичность устройства мозга (разнообразие типов клеток, «географический» характер нейронов, отростки которых достаточно протяженны, «коллективизм» нейронов, не способных выживать «в одиночку», без связей с другими нейронами) и его ключевая роль в существовании животных и человека объясняют необходимость пластичности, обеспечивающей адаптивные изменения структуры и функционирования. С другой стороны, множественность структур и ядер мозга, а также многочис-

ленные взаимодействия и различные функции мозга объясняют активное повышение числа вновь открываемых типов нейропластичности и выявление новых феноменов при углубленном исследовании ранее известных (например, вслед за долговременной потенциацией были открыты другие явления, связанные с долговременной синаптической пластичностью, — долговременное ослабление, гомеостатическая пластичность, метапластичность).

Нейропластичность наблюдается на разных уровнях, при этом на вершине иерархии находятся адаптивное поведение, обучение и память. В основание этой пирамиды заложены молекулы и их взаимодействия, на базе которых и реализуются субклеточный/синаптический и клеточный уровни, а также уровень нейронных цепей и сетей. Фундаментальным компонентом нейропластичности является пластичность синаптических связей, которые постоянно исчезают и возникают вновь, причем баланс этих противоположных процессов зависит в первую очередь от активности нейронов. Для большинства областей мозга описаны разные формы зависимой от активности пластичности. Зависимость синаптической пластичности от активности — один из центральных пунктов концепции нейропластичности, а также теорий обучения и памяти, основанных на вызванных опытом изменениях структуры и функции синапсов. Несколько десятилетий назад были получены многочисленные свидетельства того, что нейропластичность возникает на базе ряда взаимосвязан-

ных молекулярных событий, отчасти специфичных в отношении конкретных феноменов нейропластичности [3]. Стало ясно, что долговременная пластичность реализуется в результате изменений экспрессии генов, запускаемых сигнальными каскадами, которые, в свою очередь, модулируются различными сигнальными молекулами при изменении нейронной активности. Очевидно, что «низший» молекулярный уровень пластичности формирует базис для всех «высших» уровней, а сотни молекулярных событий и путей, помноженные на уникальную множественность структур и клеток мозга, объясняют существование целого ряда феноменов нейропластичности.

Для нейрона, «географической» клетки с многочисленными отростками, определяющими ее интеграцию в сеть и, в конечном итоге, функцию данного нейрона, пространственная реорганизация молекулярных событий и их компартиментализация имеют первостепенное значение. Это особенно очевидно при рассмотрении феноменов синаптической пластичности, в которых локализация рецепторов и других белков в четко определенных участках синаптического компартамента необходима для эффективных пластических перестроек. Концептуальная проблема биохимического уровня нейропластичности связана с пониманием того, что все известные молекулярные механизмы прямо или косвенно вовлечены в реализацию пластичности как адаптивной способности мозга, поэтому многие из них меняются при изменениях состояния. В связи с этим основная задача — выявить ключевые системы и события для описания сигнальных и метаболических процессов, лежащих в основе конкретного феномена нейропластичности. Статьи в этом выпуске посвящены определенным «горячим точкам» в области исследования биохимических механизмов, способствующих реализации нейропластичности.

Функционирование нейрона, включая синаптическую пластичность, зависит от правильной регуляции синаптических белков, многие из которых могут быстро контролироваться фосфорилированием/дефосфорилированием [4]. Становится понятным, почему ферменты с широкой субстратной специфичностью играют решающую роль в пластичности мозга. Причина, по которой протеинкиназы, протеинфосфатазы, а также протеиназы функционируют на наиболее важных перекрестках различных сигнальных путей и способны переключать последние, заключается в их способности катализировать превращения различных субстратных белков. Действительно, число потенциальных белковых субстратов каждого из этих ферментов

достигает нескольких тысяч. В этой связи важно отметить, что именно природа субстрата определяет направление трансдукции сигнала или метаболических изменений, вызываемых этими плейотропными ферментами [5, 6]. Способность осуществлять превращения различных субстратов определяет ключевую роль протеинкиназ, протеинфосфатаз и протеиназ в реализации нейропластичности на молекулярном уровне. Одна из перспективных точек роста в этой области — участие атипичных протеинкиназ в синаптической пластичности и долговременной памяти; соответствующий обзор представлен в данном выпуске [7]. В качестве одной из основных мишеней различных молекулярных сигнальных путей в мозге обсуждаются тормозные связи ГАМКергических нейронов. Механизмы долговременной пластичности в ГАМКергических синапсах, включая пути, опосредованные различными протеинкиназами, рассмотрены в обзоре [8].

Анализируя феномен длительной потенциации (LTP), наиболее подробно исследованной формы нейропластичности, которую рассматривают как модель обучения и памяти, McEachern и Shaw [9] предложили концепцию континуума пластичности и патологии, чтобы поместить в правильный контекст различные формы модификации нейронов, некоторые из которых приводят к благоприятным изменениям, как например при обучении, а другие могут иметь патологическую природу. Это дало основу для оценки разнообразных синаптических и клеточных ответов на определенные стимулы в непрерывном множестве (континууме) пластических событий разной модальности, от благоприятных до повреждающих. Изменение нормальной пластичности при нейропатологии не означает исчезновения способности к пластичности, но свидетельствует об изменении формы пластичности. Позже на основании анализа имеющихся данных была сформулирована концепция о сходстве основных молекулярных механизмов, участвующих в нейропластичности и нейропатологии [10]. Это сходство, продемонстрированное на многих примерах пластичности и патологии, базируется, в частности, на плейотропности ключевых белков и основных механизмов. Наряду с фундаментальным значением для понимания процессов, происходящих в мозге в норме и при патологии, такое представление принципиально важно для практики. Оно позволяет объяснить многочисленные неудачи в разработке «патогенетически направленных» подходов для лечения неврологических и психических заболеваний (в т.ч. инсульта, депрессии) игнорированием сходства основных мо-

лекулярных механизмов, лежащих в основе нормальной и aberrантной пластичности мозга. В настоящее время быстрое развитие коннектомики подтверждает, что концепция коннектома и коннектопатий отражает один из высших уровней пластичности мозга. Нейронные сети, формирующие коннектом, базируются на сетях более «низкого» уровня, состояние и взаимодействие которых и лежат в основе функционирования и динамических изменений коннектома. Подобные сети можно продемонстрировать и при коннектопатиях, которые являются примерами неблагоприятной, aberrантной пластичности [11].

Гомеостатическая синаптическая пластичность поддерживается за счет механизмов отрицательной обратной связи, используемых для сохранения активности нейронов в функциональном диапазоне. Провоспалительные цитокины, молекулы, традиционно ассоциирующиеся с периферической иммунной системой, также участвуют в модуляции гомеостатической синаптической пластичности [12]. Воспаление, которое, как известно, является исходно адаптивным процессом, становится неблагоприятным, когда происходит избыточное накопление провоспалительных цитокинов. Нейровоспаление, неблагоприятно влияющее на пластичность мозга, представляет собой общее ключевое звено патогенеза практически всех неврологических и психических заболеваний. Микроглия вовлечена в формирование синаптической пластичности; эти клетки могут быть выведены из состояния покоя различными факторами. Считают, что основной ролью мультифункциональных клеток микроглии является поддержание гомеостаза, однако при активации они превращаются в клетки провоспалительного фенотипа, секретирующие избыточное количество провоспалительных медиаторов [13–15]. В этом выпуске журнала представлен обзор модуляторных эффектов цитокинов на синаптическую пластичность [16], а также экспериментальные данные о том, что неонатальный провоспалительный стресс вызывает нейровоспаление и нарушает синаптическую пластичность у ювенильных грызунов [17].

Церебральные патологии часто (но не всегда) связаны с ограничением адаптивных возможностей нейропластичности, например, в связи с нейродегенерацией (элиминацией периферических синапсов и постепенной ретракцией нейритов) вплоть до гибели нейронов. Однако известны ситуации, когда в основе патогенеза заболевания лежит избыточная, но aberrантная нейропластичность, и наиболее глубоко исследованным примером в этом отношении яв-

ляется эпилепсия. Aberrантная нейропластичность в период эпилептогенеза и при эпилепсии реализуется в результате изменений на молекулярном, субклеточном, клеточном и сетевом уровнях пластичности, при этом ряд изменений вовлечен в патогенез коморбидных патологий [18]. В данном выпуске представлена статья о связанных с NMDA-рецепторами молекулярных механизмах, опосредующих нарушение синаптической пластичности, вызванное эпилептическим статусом [19]. Клетки астроглии считают важными регуляторами синаптической пластичности. Высвобождение глутамата, АТР и цитокинов астроцитами, по-видимому, изменяет выживание и функционирование синапсов [20, 21]. В частности, в работе Хаспекова и Фрумкиной [22] астроциты рассматриваются как специфический элемент aberrантной пластичности при эпилепсии.

Выявление зависимости усвоения поведенческих изменений от синтеза белка стало очень важным открытием в области нейрохимии поведенческой пластичности [23], при этом специфические изменения экспрессии синаптических белков рассматриваются как потенциальные маркеры различных церебральных патологий. Принято считать, что в определенный период процесса обучения, при консолидации памяти, происходящей через минуты и часы после усвоения, необходимо сохранение нормального синтеза макромолекул. Иными словами, процесс консолидации памяти ассоциируют с протеостазом, т.е. поддержанием оптимальных состояний (структуры), содержания и обновления белков в нейронах и синапсе [24]. Если механизмы долговременных изменений синаптической трансмиссии и пластичности зависят от синтеза белка, то регуляцию должны осуществлять сигнальные пути, контролирующие трансляцию мРНК в нейронах [25–26]. Нарушения экспрессии белков во взрослом мозге вызывают дестабилизацию нейронов и их отростков, приводя к развитию aberrантной пластичности и aberrантным связям между нейронами и нейронными цепями. Данные ряда исследований показали связь убиквитин-протеасомной системы, системы эндосомы-лизосомы и аутофагии с ремоделированием синапсов [27]. Результаты, полученные в последние годы, указывают на участие внеклеточных протеиназ в пластичности, обучении и памяти [28]. Таким образом, белковый гомеостаз является фактором регуляции изменений синаптической пластичности, включая активную регуляцию синаптического протеома. Достижения в области протеомики, основанной на масс-спектрометрии, за последние 15 лет позволили более глубоко оценить белковые сети

и состав функциональных синаптических белковых комплексов [29].

Белки семейства нейротрофинов считаются молекулярными медиаторами синаптической пластичности. В связи с ключевой ролью в синапсах, нейротрофины активно изучаются в последние 40 лет. Обзор в этом выпуске, посвященный участию первого открытого нейротрофина, фактора роста нервов (NGF), в пластичности мозга, анализирует специфические эффекты NGF в холинергической системе [30]. Среди всех нейротрофинов нейротрофический фактор из мозга (BDNF) выделяется своей функцией мощного регулятора синаптической пластичности взрослого мозга, при этом его структурные и функциональные эффекты могут быть кратковременными и долговременными, проявляться в возбуждающих или тормозных синапсах во многих областях мозга [31]. Дефицит сигнализации BDNF – важное звено патогенеза важнейших церебральных патологий, таких как болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, депрессия. Эффекты BDNF опосредованы рецепторами TrkB и p75 и связаны с активацией нескольких сигнальных путей. BDNF регулирует транспорт мРНК по дендритам и трансляцию в синапсе, модулируя фазы инициации и элонгации синтеза белка, а также влияя на специфические микроРНК. Транскрипционные эффекты BDNF далее могут вносить вклад в долговременные изменения синаптического протеома [32]. В этой связи в данном выпуске проанализированы механизмы взаимодействия BDNF с двумя ключевыми нейромедиаторными системами мозга, глутаматергической [33] и серотонергической [34], а также участие этих взаимодействий в нейропластичности. Синаптическая пластичность глутаматергической трансмиссии считается наиболее значимым механизмом тонкой настройки кодирования и хранения информации в мозге. AMPA- и NMDA-рецепторы динамически регулируются и служат основой зависимой от активности долговременной пластичности [35, 36], при этом ключевым событием является BDNF-зависимая модуляция рецепторов. Депрессивные расстройства непосредственно связаны с нарушением контроля посредством BDNF как глутаматергической, так и серотонергической медиаторных систем, поэтому понимание механизмов такого нарушения будет способствовать разработке новых подходов к лечению психических расстройств. Нарушения опосредованных нейротрофинами механизмов пластичности важны и для лечения нейродегенеративных заболеваний. В этой связи в статье Рудницкой с соавт. [37] приведены данные об экспрессии белков, входящих в нейротрофино-

вые системы мозга, и развитии симптомов, сходных с таковыми при болезни Альцгеймера, при созревании крыс линии OXYS с ускоренным старением.

Митохондрии, генерируя энергию, играют важную роль в контроле феноменов нейропластичности, включая дифференцировку нервных клеток, рост нейритов, высвобождение нейромедиаторов и ремоделирование дендритов и синапсов. Эти органеллы очень мобильны и перемещаются внутри и между субклеточными компартментами, участвующими в нейропластичности (синаптическими терминалями, дендритами, телами клеток, аксонами). Принято считать, что митохондрии генерируют молекулярные сигналы (например, активные формы кислорода, белки и липидные медиаторы), которые могут действовать локально или достигать удаленных мишеней, включая ядро [38]. В связи с этим неудивительно, что нарушения функционирования митохондрий и соответствующей сигнализации принимают участие в aberrантной нейропластичности и нейродегенерации при болезнях Альцгеймера, Паркинсона, психических заболеваниях и инсульте. Медведев с соавт. [39] представляют в этом выпуске результаты исследования митохондриального протеома Rpn10-связывающих белков мозга и его изменений, вызванных нейротоксином МФТП и нейротропектором изатином, обсуждая данные с точки зрения механизмов нейропластичности. Bcl-xL, принадлежащий к семейству белков Bcl-2, действует как антиапоптотический белок, предотвращая высвобождение из митохондрий цитохрома c, активацию каспаз и, в конечном итоге, запрограммированную гибель клетки. В этом выпуске представлены данные о том, что оптогенетическая активация нейронов приводит к индукции экспрессии Bcl-xL [40], а стресс и литий противоположным образом влияют на экспрессию Bcl-xL, снижая и повышая ее соответственно [41]. Эти результаты свидетельствуют об участии Bcl-xL в нейрональной пластичности.

Стресс и стрессорные гормоны коры надпочечников, глюкокортикоиды, оказывают широкий спектр воздействий на мозг: от регуляции транскрипции генов, клеточной сигнализации, модуляции структуры синапсов и функций глии до влияния на поведение. Эффекты стрессорных гормонов опосредованы глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами, которые представляют собой внутриклеточные рецепторы/факторы транскрипции. Гиппокамп, экспрессирующий высокие уровни этих рецепторов, является гибкой структурой, в первую очередь участвующей в определенных типах

обучения и памяти. Эта структура очень чувствительна к влиянию стрессорных гормонов, уровни которых повышены у пациентов с депрессией, особенно при тяжелых формах депрессивных расстройств [42, 43]. Глюкокортикоидная резистентность, отмечаемая при вызванном стрессом психических заболеваниях, является важным звеном их патогенеза. Молекулярные механизмы, связывающие глюкокортикоидную резистентность с нарушениями нейропластичности, представлены в статье Меркулова с соавт. [44].

Разнообразие феноменов нейропластичности включает взаимодействие между функционально различными нейронами, но кооперативно выполняющими одну задачу, и пример такой ситуации представлен в работе Куриной с соавт. [45]: последовательный синтез дофамина нейронами, каждый из которых содержит только один фермент последовательного многоступенчатого процесса синтеза дофамина. Более того, в критический период онтогенеза продемонстрирован и более высокий уровень пластичности, организменный: мозг интегрируется в систему органов, синтезирующих норадреналин [46]. Взаимная гуморальная регуляция этих органов приводит к компенсаторному усилению секреции норадреналина в ситуации ингибирования продукции этого нейромедиатора в мозге.

Нейропластичность, которая делает мозг удивительно гибким с функциональной точки зрения, одновременно лежит в основе его высокой чувствительности к экстремальным внешним воздействиям. «Негативная» нейропластичность считается одним из механизмов, лежащих в основе когнитивных и неврологических нарушений в результате ишемических или травматических повреждений мозга [47]. Тем не менее, концепция нейропластичности становится все более популярной, поскольку, по крайней мере частично, позволяет объяснить функциональные улучшения в состоянии пациентов после инсульта или нейротравмы. После повреждения происходят и спонтанные репаративные изменения, однако, как правило, их недостаточно для поддержки существенного функцио-

нального выздоровления. В связи с этим исследование фундаментальных принципов пластичности мозга важно для разработки оптимальных подходов к реабилитации и лечению поврежденного мозга. Поэтому с точки зрения развития фундаментальной концепции пластичности мозга и ее применения в практике важен проведенный в работе Ветровым с соавт. [48] анализ механизмов гипоксического/ишемического прекондиционирования – перспективного подхода к предотвращению повреждения мозга под действием экстремальных факторов.

Мозг человека содержит около 86 миллиардов нейронов, строго организованных в определенных структурах и ядрах. Синаптические связи между нейронами в специфических сетях формируют основу для реализации адаптивного поведения, обучения, памяти и нарушаются при неврологических и психических заболеваниях. Эффективность («сила») проведения сигнала в каждом синапсе может быть модулирована в разных временных шкалах, и эта модуляция лежит в основе различных феноменов нейропластичности [49]. Область исследования нейропластичности за последние 60 лет характеризуется выдающимися открытиями, большинство из которых связано с открытием новых биохимических (нейрохимических) механизмов [23]. И эта вселенная феноменов и механизмов нейропластичности продолжает неуклонно расширяться; при этом многочисленные точки роста, связанные с различными областями биохимии, молекулярной биологии и молекулярной генетики, на наших глазах превращаются в мощные направления. Основная задача заключается не только в том, чтобы расшифровать молекулярные механизмы нормальной (адаптивной) и aberrантной нейропластичности, но и научиться использовать новые знания для предотвращения и лечения церебральных патологий.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-25-00136).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. James, W. (1890) Chapter IV, Habits, *The Principles of Psychology*, Henry Holt and Company, New York, pp. 104–127.
2. Konorski, J. (1968) Conditioned reflexes and neuron organization. Facsim. reprint of the 1948. Cambridge biological studies series, Cambridge University Press, 89.
3. Shaw, C.A., Lanius, R.A., and Van den Doel, K. (1994) The origin of synaptic neuroplasticity: crucial molecules or a dynamical cascade? *Brain Res. Brain. Res. Rev.*, **19**, 241–263.
4. Woolfrey, K.M., and Dell'Acqua, M.L. (2015) Coordination of protein phosphorylation and dephosphorylation in synaptic plasticity, *J. Biol. Chem.*, **290**, 28604–28612.
5. Гуляева Н.В. (2003) Неапоптоические функции каспазы 3 в нервной ткани, *Биохимия*, **68**, 1459–1470.
6. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. (2011) Плейотропные функции протеиназ мозга: методические подходы к ис-

- следованию и поиск субстратов каспазы, *Биохимия*, **76**, 1325–1334.
7. Бородинова А.А., Зюзина А.Б., Балабан П.М. (2017) Роль атипичных протеинкиназ в поддержании долговременной памяти и синаптической пластичности, *Биохимия*, **82**.
 8. Розов А.В., Валиуллина Ф.Ф., Большаков А.П. (2017) Механизмы долговременной синаптической пластичности в ГАМКергических синапсах ЦНС, *Биохимия*, **82**.
 9. McEachern, J.C., and Shaw, C.A. (1999) The plasticity-pathology continuum: defining a role for the LTP phenomenon, *Neurosci. Res.*, **58**, 42–61.
 10. Балабан П.М., Гуляева Н.В. (2006) Общность молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии: интегративный подход, *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, **92**, 145–151.
 11. Гуляева Н.В. (2016) Пластичность мозга и коннектопатии: механизмы коморбидности неврологических заболеваний и депрессии, *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова*, **116**.
 12. Pribiag, H., and Stellwagen, D. (2014) Neuroimmune regulation of homeostatic synaptic plasticity, *Neuropharmacology*, **78**, 13–22.
 13. Morris, G.P., Clark, I.A., Zinn, R., and Vissel, B. (2013) Microglia: a new frontier for synaptic plasticity, learning and memory, and neurodegenerative disease research, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **105**, 40–53.
 14. Jones, R.S., and Lynch, M.A. (2015) How dependent is synaptic plasticity on microglial phenotype? *Neuropharmacology*, **96**, 3–10.
 15. Cattaneo, A., Macchi, F., Plazzotta, G., Veronica, V., Vocchio-Chiavetto, L., Riva, M.A., and Pariante, C.M. (2015) Inflammation and neuronal plasticity: a link between childhood trauma and depression pathogenesis, *Front. Cell. Neurosci.*, **9**, doi: 10.3389/fncel.2015.00040.
 16. Левин С.Г., Годухин О.В. (2017) Модулирующее действие цитокинов на механизмы синаптической пластичности в мозге, *Биохимия*, **82**, 397.
 17. Онуфриев М.В., Фрейман С.В., Перегуд Д.И., Кудряшова И.В., Тишкина А.О., Степанчиков М.Ю., Гуляева Н.В. (2017) Неонатальный провоспалительный стресс вызывает накопление кортикостерона и интерлейкина-6 в гиппокампе ювенильных крыс: потенциальный механизм нарушения синаптической пластичности, *Биохимия*, **82**, 410.
 18. Гуляева Н.В. (2015) Нейропластичность и эпилепсия: современные концепции и механизмы коморбидности депрессии и эпилепсии, *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова*, **115**, 148–153.
 19. Постникова Т.Ю., Зубарева О.Е., Коваленко А.А., Ким К.Х., Магазаник Л.Г., Зайцев А.В. (2017) Эпилептический статус вызывает нарушения синаптической пластичности в гиппокампе крыс, сопровождающиеся изменением уровня экспрессии NMDA-рецепторов, *Биохимия*, **82**, 418.
 20. De Pitta, M., Brunel, N., and Volterra, A. (2015) Astrocytes: Orchestrating synaptic plasticity? *Neuroscience*, **323**, 43–61.
 21. Ota, Y., Zanett, A.T., and Hallock, R.M. (2013) The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation, *Neural Plast.*, 185463.
 22. Хаспекоев Л.Г., Фрумкина Л.Е. (2017) Молекулярные механизмы, опосредующие участие глиальных клеток в пластических перестройках головного мозга при эпилепсии, *Биохимия*, **82**, 528.
 23. Sweatt, J.D. (2016) Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *J. Neurochem.*, **139**, Suppl. 2, 179–199.
 24. Rosenberg, T., Gal-Ben-Ari, S., Dieterich, D.C., Kreutz, M.R., Ziv, N.E., Gundelfinger, E.D., and Rosenblum, K. (2014) The roles of protein expression in synaptic plasticity and memory consolidation, *Front. Mol. Neurosci.*, **7**, 86.
 25. Buffington, S.A., Huang, W., and Costa-Mattoli, M. (2014) Translational control in synaptic plasticity and cognitive dysfunction, *Annu. Rev. Neurosci.*, **37**, 17–38.
 26. Cajigas, I.J., Will, T., and Schuman, E.M. (2010) Protein homeostasis and synaptic plasticity, *EMBO J.*, **29**, 2746–2752.
 27. Shehata, M., and Inokuchi, K. (2014) Does autophagy work in synaptic plasticity and memory? *Rev. Neurosci.*, **25**, 543–557.
 28. Tsilibary, E., Tzinia, A., Radenovic, L., Stamenkovic, V., Lebitko, T., Mucha, M., Pawlak, R., Frischknecht, R., and Kaczmarek, L. (2014) Neural ECM proteases in learning and synaptic plasticity, *Prog. Brain Res.*, **214**, 135–157.
 29. Dieterich, D.C., and Kreutz, M.R. (2016) Proteomics of the synapse – a quantitative approach to neuronal plasticity, *Mol. Cell. Proteomics.*, **15**, 368–381.
 30. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Генрихс Е.Е. (2017) Роль фактора роста нервов в пластических перестройках головного мозга, *Биохимия*, **82**, 429.
 31. Hayley, S., and Litteljohn, D. (2013) Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies, *Front. Cell. Neurosci.*, **7**, 218.
 32. Leal, G., Comprido, D., and Duarte, C.B. (2014) BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity, *Neuropharmacology*, **76** (Pt. C), 639–656.
 33. Гуляева Н.В. (2017) Взаимодействие системы BDNF и глутаматергической системы в мозге: краткий обзор и связь с патогенезом депрессии, *Биохимия*, **82**, 441.
 34. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. (2017) Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга, *Биохимия*, **82**, 449.
 35. Yokoi, N., Fukata, M., and Fukata, Y. (2012) Synaptic plasticity regulated by protein-protein interactions and posttranslational modifications, *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.*, **297**, 1–43.
 36. Hunt, D.L., and Castillo, P.E. (2012) Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **22**, 496–508.
 37. Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А. (2017) Анализ вклада изменения нейротрофического обеспечения в развитии признаков болезни Альцгеймера у крыс OXYS, *Биохимия*, **82**, 460.
 38. Cheng, A., Hou, Y., and Mattson, M.P. (2010) Mitochondria and neuroplasticity, *ASN Neuro*, **2**, e00045.
 39. Медведев А.Е., Бунеева О.А., Копылов А.Т., Тихонова О.В., Медведева М.В., Неробкова Л.Н., Капица И.Г., Згода В.Г. (2017) Митохондриальный субпротеом Rpn10-связывающих белков мозга и его изменения, индуцированные нейротоксином МФТП и нейропротектором изатином, *Биохимия*, **82**, 470.
 40. Ланшаков Д.А., Дрозд, У.С., Дыгало Н.Н. (2017) Оптогенетическая активация нейрона повышает в нем уровень антиапоптозного белка Bcl-xL, *Биохимия*, **82**, 481.
 41. Дыгало Н.Н., Баннова А.В., Сухарева Е.В., Шишкина Г.Т., Айриянц К.А., Калинина Т.С. (2017) Эффекты непродолжительного воздействия лития на экспрессию антиапоптозного белка Bcl-xL в коре и гиппокампе крыс в ответ на острый стресс, *Биохимия*, **82**, 487.
 42. McEwen, B.S., and Chattarji, S. (2004) Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **14**, S497–502.
 43. Vyas, S., Rodrigues, A.J., Silva, J.M., Tronche, F., Almeida, O.F., Sousa, N., Sotiropoulos, I. (2016) Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration, *Neural Plast.*, 6391686.

44. Меркулов В.М., Меркулова Т.И., Бондарь Н.П. (2017) Механизмы формирования глюкокортикоидной резистентности в структурах головного мозга при стресс-индуцированных психопатологиях, *Биохимия*, **82**, 494.
45. Курина А.Ю., Пронина Т.С., Дильмухаметова Л.К., Малеев Г.В., Угрюмов М.В. (2017) Кооперативный синтез дофамина в медиобазальном гипоталамусе крыс как компенсаторный механизм при гиперпролактинемии, *Биохимия*, **82**, 511.
46. Бондаренко Н.С., Дильмухаметова Л.К., Курина А.Ю., Муртазина А.Р., Сапронова А.Я., Сыроева А.П., Угрюмов М.В. (2017) Пластичность центральных и периферических источников норадреналина в онтогенезе у крыс, *Биохимия*, **82**, 519.
47. Tomaszczyk, J.C., Green, N.L., Frasca, D., Colella, B., Turner, G.R., Christensen, B.K., and Green, R.E. (2014) Negative neuroplasticity in chronic traumatic brain injury and implications for neurorehabilitation, *Neuropsychol. Rev.*, **24**, 409–427.
48. Ветровой О.В., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. (2017) Церебральные механизмы гипоксического/ишемического посткондиционирования, *Биохимия*, **82**, 542.
49. Colbran, R.J. (2015) Molecular mechanisms of synaptic plasticity, *J. Biol. Chem.*, **290**, 28594–28595.

MOLECULAR MECHANISMS OF NEUROPLASTICITY: AN EXPANDING UNIVERSE

N. V. Gulyaeva

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology,
Russian Academy of Sciences, 117485 Moscow, Russia;
E-mail nata_gul@mail.ru*

Received November 28, 2016

Biochemical processes in synapses and other neuronal compartments underlie neuroplasticity (functional and structural alterations in the brain enabling adaptation to the environment, learning, and memory, as well as rehabilitation after brain injury). This basic molecular level of brain plasticity covers numerous specific proteins (enzymes, receptors, structural proteins, etc.) participating in many coordinated and interacting signal and metabolic processes, their modulation forming a molecular basis for brain plasticity. The articles in this issue are focused on different «hot points» in the research area of biochemical mechanisms supporting neuroplasticity.

Keywords: brain, neuroplasticity, synaptic plasticity, proteins, enzymes, receptors, biochemical mechanisms, signal transduction