

УДК 577.25

МЕХАНИЗМЫ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ГАМКЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ ГИППОКАМПА

Обзор

© 2017 А.В. Розов^{1,2}, Ф.Ф. Валиуллина¹,
А.П. Большаков^{3,4*}

¹ *OpenLab нейробиологии, Казанский федеральный университет,
420008 Казань, Россия*

² *Division of Neuro- and Sensory Physiology, Institute
of Physiology and Pathophysiology, Heidelberg University,
Heidelberg 69120, Germany*

³ *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485 Москва, Россия; электронная почта: ocrachek@yahoo.com*

⁴ *Российский национальный исследовательский
медицинский университет, 117997 Москва, Россия*

Поступила в редакцию 19.10.16

После доработки 05.12.16

В исследованиях последних десятилетий долговременная потенция и депрессия синаптической передачи рассматривались как клеточные механизмы памяти. Эти работы в основном были сфокусированы на механизмах пластичности возбуждающих синапсов. Тем не менее, для нормального функционирования центральной нервной системы (ЦНС) необходимо поддержание баланса торможения и возбуждения, что, в свою очередь, предполагает наличие сходной модуляции ГАМКергических синапсов. В этом обзоре мы хотели бы привлечь внимание к разнообразию механизмов возникновения долговременной пластичности в ГАМКергических синапсах гиппокампа. В частности, мы рассматриваем вовлеченность G-белок-сопряженных рецепторов в генерацию долговременных изменений синаптической передачи в тормозных синапсах. Данный обзор посвящен роли эндоканнабиноидной и глутаматной систем, ГАМК_B и опиоидных рецепторов в индукции долговременной потенциации и долговременной депрессии в тормозных синапсах. Отдельное внимание уделено пре- и постсинаптической локализации эффектов активации вышеперечисленных рецепторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: долговременная синаптическая пластичность, ГАМКергические синапсы, эндоканнабиноиды, ГАМК_B-рецептор, G-белок-сопряженные рецепторы, гиппокамп, опиоидные рецепторы.

Под синаптической пластичностью подразумевается способность синапса изменять эффективность синаптической передачи в ответ на частотную стимуляцию либо под воздействием ме-

таболически активных агентов. Первые экспериментальные доказательства возможности изменения эффективности синаптической передачи были показаны в гиппокампе кроликов, где высокочастотная активация возбуждающих синапсов приводила к увеличению постсинаптических ответов, которое могло сохраняться в течение нескольких часов или даже дней [1, 2]. Данное явление назвали долговременной потенциацией (ДВП). На протяжении полувека ДВП и его антипод – долговременная депрессия (ДВД) привлекали внимание многих научных коллективов, т.к. оба этих феномена могут являться клеточными механизмами памяти. Предполагается, что ДВД играет центральную роль в консолидации памяти – способности мозга переводить кратковременную память в долговременную [3, 4].

Принятые сокращения: АМПА-рецепторы/каналы – глутаматные рецепторы/каналы, чувствительные к α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ДВД – долговременная депрессия; ДВП – долговременная потенция; ПКА – сАМР-зависимая протеинкиназа А; ЦНС – центральная нервная система; СаМКП – кальмодулинзависимая протеинкиназа II; СВ1 и СВ2 – каннабиноидные рецепторы первого и второго типов соответственно; DSI – угнетение торможения, вызванное постсинаптической деполяризацией (depolarization-induced suppression of inhibition); NMDA-рецепторы/каналы – глутаматные N-метил-D-аспарататные рецепторы/каналы.

* Адресат для корреспонденции.

В настоящее время наиболее широко изучены ДВП и ДВД в возбуждающих синапсах гиппокампа. В синапсах, сформированных коллатеральными Шаффера на дендритных шипиках пирамидных нейронов области СА1 гиппокампа, оба процесса вовлекают синаптические глутаматные N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы [5].

Твердо установлено, что индукция ДВП в СА1 области гиппокампа требует не только активации NMDA-рецепторов, но и значительной деполяризации постсинаптической клетки, приводящей к ослаблению потенциал-зависимого магниевого блока этих каналов, и, соответственно, увеличения входа Ca^{2+} через NMDA-каналы. Значительное NMDA-рецептор-опосредованное увеличение концентрации кальция в дендритных шипиках, в свою очередь, приводит к активации внутриклеточного сигнального каскада, который включает в себя: 1) связывание свободных ионов Ca^{2+} с кальмодулином; 2) связывание комплекса Ca^{2+} -кальмодулин с кальмодулинзависимой протеинкиназой II (CaMKII); 3) автофосфорилирование CaMKII, приводящее к многократному усилению ее киназной активности; 4) фосфорилирование подтипа глутаматных рецепторов, чувствительных к α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте (AMPA); 5) увеличение числа АМПА-каналов в постсинаптической плотности за счет мобилизации фосфорилированных АМПА-рецепторов, что, в свою очередь, увеличивает амплитуду постсинаптического ответа. ДВД возникает в ответ на низкочастотную стимуляцию, которая вызывает значительно меньшую деполяризацию постсинаптических шипиков, и, соответственно, приводит к меньшему ослаблению магниевого блока NMDA-каналов. Таким образом, вход Ca^{2+} через NMDA-каналы в данном случае существенно ниже, чем при высокочастотной стимуляции и, возможно, недостаточен для активации CaMKII. Тем не менее считается, что Ca^{2+} связывается с кальцинеирином и активирует Ca^{2+} -чувствительную фосфатазу I. Активация фосфатазы приводит к дефосфорилированию синаптических АМПА-рецепторов и к снижению их плотности на постсинаптической мембране [5].

Несмотря на то что в последние десятилетия подавляющее большинство исследований долговременной пластичности были посвящены возбуждающим синапсам, подобные изменения эффективности передачи в ГАМКергических тормозных синапсах имеют не менее значимую роль, т.к. для нормального функционирования мозга необходим тонкий баланс между возбуждением и торможением. Однако в отличие от

возбуждающих синапсов, образуемых коллатеральными Шаффера на пирамидных клетках зоны СА1 гиппокампа, ГАМКергические синапсы образуются большим разнообразием, определяемым типом пресинаптических ГАМКергических интернейронов. Например, в гиппокампе идентифицированы 3 типа возбуждающих клеток (гранулярные клетки зубчатой фасции, пирамидные нейроны СА1–СА2-области и пирамидные нейроны СА3–СА4-области) и более 20 типов ГАМКергических интернейронов [6]. Причем все эти интернейроны отличаются друг от друга не только по морфологическим признакам, но и по типу торможения (дендритное, перисоматическое и т.д.), экспрессии специфических пептидных или белковых маркеров (например, Ca^{2+} -связывающие белки) и метаболитных рецепторов, способных запускать различные внутриклеточные сигнальные каскады. По всей вероятности, этот полиморфизм интернейронов определяет впечатляющее разнообразие механизмов синаптической пластичности ГАМКергических синапсов [7–11]. В этом обзоре нами будут рассмотрены участие и роль G-белок-сопряженных рецепторов в возникновении долговременных изменений, в эффективности синаптической передачи в ГАМКергических синапсах, сформированных различными типами интернейронов гиппокампа.

МЕХАНИЗМЫ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ГАМКЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ ГИППОКАМПА

В отличие от возбуждающих синапсов, долговременные изменения синаптической передачи в ГАМКергических синапсах вовлекают G-белок-сопряженные сигнальные системы, причем участие этих систем является ключевым элементом возникновения ДВП и ДВД. Тем не менее в ряде тормозных синапсов механизм возникновения долговременных изменений эффективности синаптической передачи сходен с тем, который был описан для возбуждающих синапсов. Например, в синапсах, образованных интернейронами, локализованными в *stratum radiatum*, на пирамидных нейронах области СА1, высокочастотная стимуляция приводила к NMDA-зависимой активации кальцинеирина. Запуск данного каскада приводил к долговременной депрессии постсинаптических тормозных ответов в этих синапсах [11], причем позднее было показано, что ДВД возникала не столько за счет изменения фосфорилирования белков, сколько за счет прямого взаимодействия кальцинеирина с $\gamma 2$ -субъ-

единицей ГАМК_A-канала [12]. Возможно, выброс глутамата, необходимый для активации NMDA-каналов, осуществлялся из соседних возбуждающих синапсов подобно тому, как описано в работе Semyanov и Kullmann [13], однако, экспериментальный протокол не позволяет исключить или подтвердить эту гипотезу. Впрочем, в большинстве хорошо изученных ГАМКергических синапсов механизмы индукции долговременных синаптических изменений задействуют внутриклеточные каскады, отличные от тех, которые участвуют в возбуждающих синапсах.

В этом обзоре мы рассмотрим вовлеченность в генерацию долговременных изменений ГАМКергической передачи следующих G-белок-сопряженных каскадных систем: 1) эндоканнабиноидной; 2) глутаматной; 3) ГАМК_B; 4) опиоидной. В ряде случаев для индукции долговременных синаптических изменений необходимо синергическое взаимодействие вышеупомянутых систем, причем не только в пределах одной клетки, но и вовлекающее пространственно разобщенные сигнальные системы в пре- и постсинаптических нейронах.

ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ И ГЛУТАМАТНАЯ СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

Как было указано выше, эндоканнабиноидная система играет важную роль в функционировании центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время известен ряд эндоканнабиноидов, среди которых наиболее хорошо описаны эффекты анандамида и 2-арахидоноилглицерола. Все известные эндоканнабиноиды синтезируются из клеточных липидов. Синтез анандамида и 2-арахидоноилглицерола опосредуется несколькими каскадами, которые активируются в нейронах при повышении внутриклеточного уровня Ca²⁺ и зачастую функционируют в клетке параллельно. Показано, что каннабиноиды активируют каннабиноидные рецепторы первого и второго типов (CB1 и CB2).

В ЦНС эффекты эндоканнабиноидов (2-арахидоноилглицерол, анандамид, N-арахидоноилдофамин) в основном опосредованы каннабиноидными рецепторами первого типа (CB1). Эти рецепторы экспрессируются в основном в интернейронах [14] и, более того, в гиппокампе 95% интернейронов, экспрессирующих CB1-рецепторы, синтезируют холецистокинин. CB1-рецепторы сопряжены с G_i-белками, активация которых приводит к подавлению активности аденилатциклазы и снижению уровня cAMP.

Кроме того, активация CB1-рецепторов приводит к диссоциации Gβγ-субъединицы рецептора, которая может блокировать потенциалзависимые Ca²⁺-каналы за счет непосредственного взаимодействия с ними [15]. В отличие от многих других, эти метаболитные рецепторы имеют строго пресинаптическую локализацию [16].

Эндоканнабиноиды оказывают существенную модуляцию выброса медиатора в перисоматических синапсах, образуемых CB1-экспрессирующими интернейронами всех полей гиппокампа. Изначально была описана одна из эндоканнабиноидзависимых форм кратковременной синаптической пластичности – кратковременное угнетение торможения, вызванное постсинаптической деполяризацией (depolarization-induced suppression of inhibition, DSI). DSI впервые было показано в пирамидных нейронах CA1-области гиппокампа [17,18]. Однако эндоканнабиноидная система участвует не только в кратковременной пластичности, но и вовлечена в формирование различных долговременных форм синаптических изменений тормозных синапсов во многих отделах ЦНС [19–22]. В отличие от нейромедиаторов, которые выбрасываются из пресинаптических нервных окончаний, эндоканнабиноиды синтезируются в постсинаптических нейронах в ответ на повышение концентрации внутриклеточного Ca²⁺, и, как ретроградный посредник, действуют на пресинаптические CB1-рецепторы, приводя к угнетению выброса нейромедиатора [23]. ДВД, опосредованная эндоканнабиноидами, во многих областях головного мозга также требует увеличения внутриклеточной концентрации Ca²⁺ и активации постсинаптических метаболитных рецепторов глутамата (рис. 1). Chevaleyre и Castillo показали, что высокочастотная стимуляция в stratum radiatum поля CA1 гиппокампа приводит к активации постсинаптических метаболитных глутаматных рецепторов первого типа и Ca²⁺-зависимому синтезу и выделению эндоканнабиноидов из постсинапса, которые, в свою очередь, связываясь с пресинаптическими CB1-рецепторами, вызывают долговременное снижение выброса гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [24]. Активация CB1-рецепторов в данном случае необходима для индукции ДВД, но не для поддержания пониженной эффективности синаптической передачи в изучаемых синапсах, что указывает на вовлеченность CB1-опосредованного подавления аденилатциклазной активности в пресинаптическом нейроне. Данный вывод авторы сделали на основании того, что блокада CB1-рецепторов до высокочастотной стимуляции подавляла возникновение ДВД, тогда как аппликация антагониста CB1-рецеп-

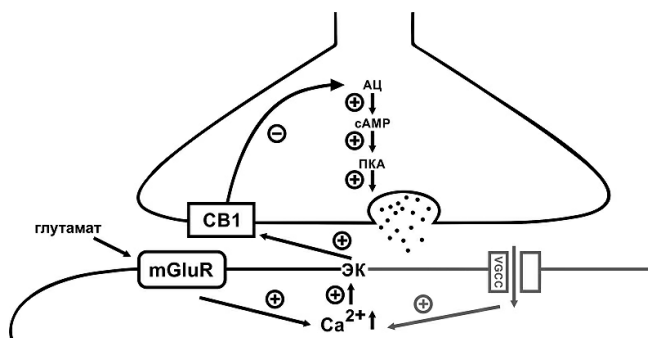


Рис. 1. Эндоканнабиноид-зависимые механизмы индукции ДВП в ГАМКергических синапсах. Постсинаптический каскад реакций, показанный серым цветом, запускается при деполяризации постсинаптического нейрона и активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов (VGCC), что инициирует синтез эндоканнабиноидов (ЭК). ЭК диффундируют через синаптическую щель и активируют CB1-рецепторы на терминали ГАМКергического интернейрона, что приводит к подавлению активности аденилатциклазы (АЦ), как следствие, снижению уровня сАРМ и активности протеинкиназы А (PKA), необходимой для выброса ГАМК. Схожий каскад реакций запускается при активации метаботропных глутаматных рецепторов I типа (mGluR) в постсинаптическом нейроне (показано слева). Обозначения: «+» – активирующее влияние; «-» – ингибирующее влияние

торов через 20 мин после возникновения ДВД не влияла на амплитуду ответов. Следует отметить, что данные эксперименты проводили с использованием внеклеточной стимуляции, что приводило к активации как тормозных, так и возбуждающих синапсов. Повышение активности последних обеспечивало фоновый уровень глутамата, необходимый для активации метаботропных рецепторов, так что в данном случае следует говорить о гетеросинаптической природе возникновения ДВД. CB1-рецепторы экспрессируются на пресинаптических терминалах двух подгрупп ГАМКергических интернейронов гиппокампа:

- 1) клеток, иннервирующих апикальные дендриты пирамидных клеток;
- 2) интернейронов, обеспечивающих перисоматическое торможение возбуждающих нейронов гиппокампа.

Вышеописанный феномен относится к интернейронам, контактирующим с дендритами возбуждающих нейронов, что было подтверждено низким базальным уровнем DSI в CB1-положительных синапсах, демонстрирующих эндоканнабиноидзависимую ДВД [25, 26]. Механизм эндоканнабиноидзависимой ДВД был далее изучен в работе Heifets et al., в которой было показано, что подавление аденилатциклазы, возникающее при увеличении уровня эндоканнабиноидов, приводит к угнетению функции

протеинкиназы А, что вызывает сдвиг баланса между фосфорилированием и дефосфорилированием в сторону дефосфорилирования пресинаптических мишеней. Последнее утверждение было подтверждено в экспериментах с блокадой фосфатазной активности кальцинейрина, которая подавляла индукцию ДВД [27]. В ГАМКергических синапсах стриатума эндоканнабиноидзависимая ДВД не требует активации метаботропных глутаматных рецепторов, а вход Ca^{2+} обеспечивается за счет постсинаптических потенциалзависимых каналов L-типа [28]. Стоит отметить, что вовлечение эндоканнабиноидной системы в индукцию ДВП в ГАМКергических синапсах до сих пор не было продемонстрировано.

РОЛЬ ГАМК_B-РЕЦЕПТОРОВ В ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ ГАМКЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСОВ

Выброс ГАМК в синапсах ЦНС вызывает активацию не только ионотропных ГАМК_A-рецепторов, но и метаботропных ГАМК_B-рецепторов. ГАМК_B-рецептор является гетеродимером, состоящим из ГАМК_{B1}- и ГАМК_{B2}-субъединиц, и сопряжен с $G_{i/o}$ -белками, активация которых снижает активность аденилатциклазы. Активация ГАМК_B-рецепторов, также как и CB1-рецепторов, может приводить к блокаде потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и открыванию K^{+} -каналов за счет прямого взаимодействия с каналами $G\beta\gamma$ -субъединицы, диссоциирующей при активации рецептора. Однако, в отличие от эндоканнабиноидных рецепторов, ГАМК_B-рецепторы могут быть как пре- так и постсинаптическими [29].

Высокочастотная внеклеточная стимуляция в stratum radiatum (100 Гц) индуцирует лишь кратковременную депрессию ГАМК_A- и ГАМК_B-рецептор-опосредованных ответов, регистрируемых от пирамидных нейронов CA1-области гиппокампа, тогда как стимуляция на тета-частоте индуцирует селективную долговременную потенциацию ГАМК_A-опосредованных ответов в моносинаптических связях между интернейронами, расположенными в слое lacunosum-moleculare, и пирамидными нейронами в области CA1 [30]. Для индукции ДВП необходима совместная активация постсинаптических ГАМК_B и глутаматных метаботропных рецепторов I/II типов. Вероятно, активация глутаматных метаботропных рецепторов приводит к повышению внутриклеточного уровня Ca^{2+} , что, как было показано, также является необходимым условием для долговременной потенциации постсинаптических ответов. Роль ГАМК_B-рецепторов в

данном случае остается неясной. Сходные данные были получены на тормозных синапсах гиппокампа, образованных на ГАМКергических интернейронах, расположенных в *stratum radiatum* [31]. Пресинаптические ГАМК_B-рецепторы также могут быть вовлечены в индукцию ДВП в ответ на высокочастотную стимуляцию (100 Гц, 2 с) [32], однако, в этой работе парадоксальным образом постулируется необходимость активации сАМР-зависимой протеинкиназы А (ПКА), что противоречит ГАМК_B-зависимому снижению уровня сАМР и указывает на возможность участия дополнительных каскадов в индукции ДВП в этом случае.

В отличие от эндоканнабиноидной системы активация ГАМК_B-рецепторов вызывает как ДВП, так и ДВД в зависимости от типа тормозного синапса. В частности, в перисоматических синапсах, сформированных холецистокинин-положительными корзинчатыми интернейронами на пирамидных клетках области СА1 гиппокампа, комбинированная пресинаптическая стимуляция на тета-гамма-частотах приводит к долговременному снижению амплитуды постсинаптических ответов [33]. ДВД в этих синапсах имеет постсинаптическую природу и активация ГАМК_B-рецепторов необходима исключительно на этапе индукции синаптических изменений (рис. 2). Несмотря на то что эти синапсы характеризуются высокой экспрессией СВ1-рецепторов, вовлечение эндоканнабиноидной сигнальной системы не требуется для индукции ДВД, что отличает корзинчатые СВ1-положительные интернейроны, иннервирующие соматическую область пирамидных клеток, от СВ1-положительных интернейронов, иннервирующих дендриты. Интересно отметить, что комбинированная тета-гамма-стимуляция вызывала потенциацию СВ1-негативных ГАМКергических синапсов [33]. Два типа перисоматических синапсов отличаются субъединичным составом ГАМК_A-рецепторов, что может лежать в основе различной реакции на один и тот же протокол стимуляции. Передача сигнала в синапсах, сформированных СВ1-положительными интернейронами, опосредуется ГАМК_A-каналами, содержащими $\alpha 2$ - и $\beta 3$ -субъединицы, тогда как токи в СВ1-негативных контактах обеспечиваются каналами, содержащими $\alpha 1$ - и $\beta 2(1)$ -субъединицы [34]. Как было обсуждено выше, активация метаболитных G_i-сопряженных рецепторов приводит к снижению аденилатциклазной активности и, как следствие, к угнетению функции ПКА. Последнее сдвигает баланс фосфорилирования внутриклеточных белков-мишеней в сторону дефосфорилированного состояния, что может объяснить дифференци-

альный эффект активации ГАМК_B-рецепторов на два разных типа синапсов. Дефосфорилирование $\beta 1$ -содержащих рецепторов приводит к значительному увеличению проводимости одиночных каналов и, соответственно, амплитуды постсинаптических ответов. Напротив, $\beta 3$ -содержащие каналы обладают большей проводимостью в фосфорилированном состоянии [35, 36]. Таким образом, тип пластичности в ГАМКергических синапсах определяется не только задействованными сигнальными каскадами, но и типами ГАМК_A-рецепторов, опосредующими синаптическую передачу. В частности, имеются данные, что ДВП, вызванная высокочастотной стимуляцией ГАМКергических синапсов в *stratum radiatum*, приводит к изменению постсинаптических ГАМК_A-синапсов [37].

РОЛЬ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ ГАМКЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСОВ

Сигнальная опиоидная система включает в себя набор опиоидных пептидов и их рецепторов разного типа. Известны три гена, кодирующие предшественники опиоидных пептидов: препро-

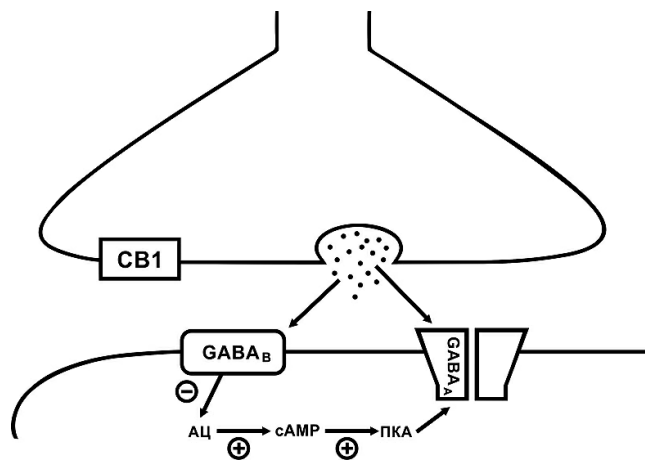


Рис. 2. Постсинаптический ГАМК_B-зависимый механизм индукции ДВД в ГАМКергических синапсах поля СА1 гиппокампа. Выделение ГАМК из пресинаптической терминали приводит к активации ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов. Активация ГАМК_B-рецепторов приводит к подавлению активности аденилатциклазы (АЦ), как следствие, снижению уровня сАМР и активности ПКА, регулирующей уровень фосфорилирования ГАМК_A-каналов. Последствия снижения активности ПКА зависят от субъединичного состава ГАМК_A-каналов (см. текст). В синапсах, формируемых СВ1-экспрессирующими интернейронами, снижение фосфорилирования ГАМК_A-каналов приводит к снижению их проводимости. Обозначения: «+» — активирующее влияние; «-» — ингибирующее влияние

опиомеланокортин, препроэнкефалин и пре-продинорфин. Пептиды, кодируемые этими генами, подвергаются сложным посттрансляционным модификациям, которые приводят к формированию различных активных пептидов. Эти соединения имеют общую последовательность Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met/Leu), называемой опиоидным мотивом. Основным опиоидным пептидом, кодируемым геном препроопиомеланокортина, является β -эндорфин. Препроэнкефалин кодирует мет-энкефалин и лей-энкефалин. Препродинорфин кодирует три опиоидных пептида различной длины: динорфин А, динорфин В и неоэндорфин, причем все они включают в себя последовательность лей-энкефалина [38]. Все упомянутые пептиды способны активировать все типы опиоидных рецепторов, однако, их аффинность сильно варьирует в зависимости от типа рецептора [38].

Известно три основных типа опиоидных рецепторов: μ -опиоидные, δ -опиоидные и κ -опиоидные. Все эти рецепторы могут быть локализованы как пре- так и постсинаптически и сопряжены с $G_{i/o}$ -белком. Связывание агонистов с этими рецепторами приводит к подавлению активности аденилатциклазы и снижению уровня сАМР [38, 39]. Было показано, что опиоидная сигнальная система участвует в пластических процессах в ЦНС и может модулировать как возбуждающую, так и тормозную нейротрансдукцию [40].

Несмотря на то что активация СВ1-, ГАМК_B- и опиоидных рецепторов запускает сходные внутриклеточные сигнальные каскады, а именно, подавление пресинаптических потенциалзависимых кальциевых каналов, активацию постсинаптических калиевых проводимостей и угнетение аденилатциклазной активности как в пре-, так и в постсинаптических клетках, активация этих метаботропных рецепторов оказывает разнонаправленное влияние на индукцию долговременных синаптических изменений. Как было обсуждено выше, активация пресинаптических ГАМК_B-рецепторов приводит к ДВП, а вовлечение пресинаптического эндоканнабиноидного каскада является необходимым условием для индукции ДВД. Имеющиеся на настоящий момент данные говорят о том, что блокада опиоидных δ -рецепторов облегчает индукцию ДВП в ответ на высокочастотную стимуляцию ГАМКергических входов на гранулярные клетки зубчатой фасции, локализованных во внешнем молекулярном слое [41]. Оказалось, что индукция ДВП в этом случае является, по всей видимости, гетеросинаптической, т.к. требует повышения внутриклеточного уровня Ca^{2+} за счет активации глутаматных NMDA-каналов. Авторы

не указывают на источник глутамата, но можно предположить, что он выделялся при одновременной стимуляции глутаматергических волокон, расположенных во внешнем молекулярном слое зубчатой фасции. Необходимо отметить, что в цитируемой работе речь идет не столько о том, что активация опиоидных рецепторов приводит к развитию долговременных изменений в тормозной синаптической передаче, сколько о том, что опиоидная система контролирует вероятность развития этих изменений. Непосредственное возникновение опиоидзависимой долговременной депрессии было описано в зоне СА2 гиппокампа [42]. Авторы показали, что высокочастотная стимуляция ГАМКергических синапсов, сформированных парвальбумин-экспрессирующими интернейронами, приводит к развитию ДВД. Оказалось, что ДВД в этих синапсах развивается в результате активации δ -, но не μ -рецепторов на пресинаптических терминалях. Активация δ -рецепторов была необходима только на стадии индукции ДВД, поскольку их блокада через 10 мин после индукции пластических изменений не влияла на амплитуду тормозных ответов. Важно отметить, что этот тип синаптической пластичности был специфичен для ГАМКергических синапсов, сформированных парвальбумин-положительными интернейронами в зоне СА2. В области СА1 высокочастотная стимуляция синапсов, сформированных интернейронами того же типа, либо аппликация агониста δ -рецепторов не приводила к возникновению долговременных синаптических изменений. С чем связаны различия между синапсами, сформированными интернейронами данного типа, неясно. Также неизвестно какие внутриклеточные механизмы запускаются при высокочастотной стимуляции и активации δ -рецепторов и приводят к ДВД в зоне СА2.

Основным отличием механизмов индукции ДВП и ДВД в ГАМКергических синапсах от возбуждающих синапсов является дифференциальная вовлеченность множества различных G-белок-ассоциированных сигнальных систем. Причем, если в большинстве возбуждающих синапсов ДВП и ДВД имеют постсинаптическую природу, и метаботропные рецепторы оказывают лишь модулирующее действие, то в ГАМКергических синапсах локус инициации долговременных изменений может быть как пре-, так и постсинаптическим, а направление изменений зависит от вовлеченности конкретной сигнальной системы и, в ряде случаев, от субъединичного состава ГАМК_A-каналов. Следует отметить, что, несмотря на безусловную важность модуляции тормозной передачи для

нормального функционирования нервной системы, механизмы ДВД и ДВП в ГАМКергических синапсах остаются по-прежнему малоизученными, что, по всей видимости, определяется уникальностью каждого типа синапсов, определяемого, в первую очередь, природой пре-синаптического нейрона.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 15-04-06115), а также государственной программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bliss, T.V.P., and Lomo, T. (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path, *J. Physiol.*, **232**, 331–356.
- Vinogradova, O.S. (2001) Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information, *Hippocampus*, **11**, 578–598.
- Pastalkova, E., Serrano, P., Pinkhasova, D., Wallace, E., Fenton, A.A., and Sacktor, T.C. (2006) Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP, *Science*, **313**, 1141–1144.
- Whitlock, J.R., Heynen, A.J., Shuler, M.G., and Bear, M.F. (2006) Learning induces long-term potentiation in the hippocampus, *Science*, **313**, 1093–1097.
- Citri, A., and Malenka, R.C., (2007) Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms, *Neuropsychopharmacology*, **33**, 18–41.
- Somogyi, P., and Klausberger, T. (2005) Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus, *J. Physiol.*, **562**, 9–26.
- McLean, H.A., Caillard, O., Ben-Ari, Y., and Gaiarsa, J.L. (1996) Bidirectional plasticity expressed by GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus, *J. Physiol.*, **496**, 471–477.
- Caillard, O., Ben-Ari, Y., and Gaiarsa, J.L. (1999) Long-term potentiation of GABAergic synaptic transmission in neonatal rat hippocampus, *J. Physiol.*, **518**, 109–119.
- Caillard, O., Ben-Ari, Y., and Gaiarsa, J.L. (2000) Activation of presynaptic and postsynaptic ryanodine-sensitive calcium stores is required for the induction of long-term depression at GABAergic synapses in the neonatal rat hippocampus amphetamine, *J. Neurosci.*, **20**, RC94.
- Ouardouz, M., and Sastry, B.R., (2000) Mechanisms underlying LTP of inhibitory synaptic transmission in the deep cerebellar nuclei, *J. Neurophysiol.*, **84**, 1414–1421.
- Lu, Y.M., Mansuy, I.M., Kandel, E.R., and Roder, J. (2000) Calcineurin-mediated LTD of GABAergic inhibition underlies the increased excitability of CA1 neurons associated with LTP, *Neuron*, **26**, 197–205.
- Wang, J., Liu, S., Haditsch, U., Tu, W., Cochrane, K., Ahmadian, G., Tran, L., Paw, J., Wang, Y., Mansuy, I., Salter, M.M., and Lu, Y.M. (2003) Interaction of calcineurin and type-A GABA receptor gamma 2 subunits produces long-term depression at CA1 inhibitory synapses, *J. Neurosci.*, **23**, 826–836.
- Semyanov, A., and Kullmann, D. M. (2000) Modulation of GABAergic signaling among interneurons by metabotropic glutamate receptors, *Neuron*, **25**, 663–672.
- Steindel, F., Lerner, R., Haring, M., Ruehle, S., Marsicano, G., Lutz, B., and Monory, K. (2013) Neuron-type specific cannabinoid-mediated G protein signalling in mouse hippocampus, *J. Neurochem.*, **124**, 795–807.
- Wilson, R.I., Kunos, G., and Nicoll, R.A. (2001) Presynaptic specificity of endocannabinoid signaling in the hippocampus, *Neuron*, **31**, 453–462.
- Freund, T.F., and Katona, I. (2007) Perisomatic inhibition, *Neuron*, **56**, 33–42.
- Pitler, T.A., and Alger, B.E., (1992) Postsynaptic spike firing reduces synaptic GABA responses in hippocampal pyramidal cells, *J. Neurosci.*, **12**, 4122–4132.
- Pitler, T.A., and Alger, B.E. (1994) Depolarization-induced suppression of GABAergic inhibition in rat hippocampal pyramidal cells: G protein involvement in a presynaptic mechanism, *Neuron*, **13**, 1447–1455.
- Alger, B.E. (2002) Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids, *Prog. Neurobiol.*, **68**, 247–286.
- Wilson, R.I., and Nicoll, R.A. (2002) Endocannabinoid signaling in the brain, *Science*, **296**, 678–682.
- Chevalyere, V., Takahashi, K.A., and Castillo, P.E. (2006) Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS, *Annu. Rev. Neurosci.*, **29**, 37–76.
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimoto, Y., Uchigashima, M., and Watanabe, M. (2009) Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission, *Physiol. Rev.*, **89**, 309–380.
- Freund, T.F., Katona, I., and Piomelli, D. (2003) Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling, *Physiol. Rev.*, **83**, 1017–1066.
- Chevalyere, V., and Castillo, P.E. (2003) Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses, *Neuron*, **38**, 461–472.
- Ali, A.B., and Todorova, M. (2010) Asynchronous release of GABA via tonic cannabinoid receptor activation at identified interneuron synapses in rat CA1, *Eur. J. Neurosci.*, **31**, 1196–1207.
- Zhu, P.J., and Lovinger, D.M. (2007) Persistent synaptic activity produces long-lasting enhancement of endocannabinoid modulation and alters long-term synaptic plasticity, *J. Neurophysiol.*, **97**, 4386–4389.
- Heifets, B.D., Chevalyere, V., and Castillo, P.E. (2008) Interneuron activity controls endocannabinoid-mediated presynaptic plasticity through calcineurin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 10250–10255.
- Adermark, L., Talani, G., and Lovinger, D.M. (2009) Endocannabinoid-dependent plasticity at GABAergic and glutamatergic synapses in the striatum is regulated by synaptic activity, *Eur. J. Neurosci.*, **29**, 32–41.
- Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., and Gassmann, M. (2004) Molecular structure and physiological functions of GABA_B receptors, *Physiol. Rev.*, **84**, 835–867.
- Patenaude, C., Chapman, C.A., Bertrand, S., Congar, P., and Lacaille, J.-C. (2003) GABA_B Receptor- and metabotropic glutamate receptor-dependent cooperative long-term potentiation of rat hippocampal GABA_A synaptic transmission, *J. Physiol.*, **553**, 155–167.
- Evstratova, A., Chamberland, S., and Topolnik, L. (2011) Cell-type-specific and activity-dependent dynamics of action-potential-evoked Ca²⁺ signals in dendrites of hippocampal inhibitory interneurons, *J. Physiol.*, **8**, 1957–1977.

32. Shew, T., Yip, S., and Sastry, B.R. (2000) Mechanisms involved in tetanus-induced potentiation of Fast IPSCs in rat hippocampal CA1 neurons, *J. Neurophysiol.*, **83**, 3388–3401.
33. Jappy, D., Valiullina, F., Draguhn, A., and Rozov, A. (2016) GABA(B)R-dependent long-term depression at hippocampal synapses between CB1-positive interneurons and CA1 pyramidal cells, *Front. Cell. Neurosci.*, **10**, 4.
34. Nyiri G., Freund T.F., and Somogyi, P. (2001) Input-dependent synaptic targeting of $\alpha 2$ -subunit-containing GABAA receptors in synapses of hippocampal pyramidal cells of the rat, *Eur. J. Neurosci.*, **13**, 428–442.
35. McDonald, B.J., Amato, A., Connolly, C.N., Benke, D., Moss, S.J., and Smart, T.G. (1998) Adjacent phosphorylation sites on GABAA receptor beta subunits determine regulation by cAMP-dependent protein kinase, *Nat. Neurosci.*, **1**, 23–28.
36. Vithlani, M., Terunuma, M., and Moss, S.J. (2011) Receptor trafficking and its role in regulating the plasticity of inhibitory synapses, *Physiol. Rev.*, **91**, 1009–1022.
37. Xu, J.-Y., and Sastry, B.R. (2005) Benzodiazepine involvement in LTP of the GABA-ergic IPSC in rat hippocampal CA1 neurons, *Brain Res.*, **1062**, 134–143.
38. McNally, G., and Akil, H. (2002) Opioid peptides and their receptors: overview and Function in pain modulation, in *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* (Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T., and Nemeroff, C., eds) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 35–46.
39. Al-Hasani, R., and Bruchas, M.R. (2011) Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior, *Anesthesiology*, **115**, 1363–1381.
40. Dacher, M., and Nugent, F.S. (2011) Opiates and plasticity, *Neuropharmacology*, **61**, 1088–1096.
41. Xie, C.W., and Lewis, D.V. (1995) Endogenous opioids regulate long-term potentiation of synaptic inhibition in the dentate gyrus of rat hippocampus, *J. Neurosci.*, **15**, 3788–3795.
42. Piskorowski, R.A., and Chevaleyre, V. (2013) Delta-opioid receptors mediate unique plasticity onto parvalbumin-expressing interneurons in area CA2 of the hippocampus, *J. Neurosci.*, **33**, 14567–14578.

MECHANISMS OF LONG-TERM SYNAPTIC PLASTICITY IN HIPPOCAMPAL GABAergic SYNAPSES

A. V. Rozov^{1,2}, F. F. Valiullina¹, and A. P. Bolshakov^{3,4*}

¹ *OpenLab of Neurobiology, Kazan Federal University,
420008 Kazan, Russia*

² *Division of Neuro- and Sensory Physiology, Institute
of Physiology and Pathophysiology, Heidelberg University,
69120 Heidelberg, Germany*

³ *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology,
Russian Academy of Sciences, 117485 Moscow,
Russia; E-mail: ocrachek@yahoo.com*

⁴ *Russian National Research Medical University,
117997 Moscow, Russia*

Received October 19, 2016

Revision received December 5, 2016

In studies of the last decades, long-term potentiation and depression of synaptic transmission were considered as cell mechanisms of memory. These studies were predominantly focused on the mechanisms of plasticity of excitatory synapses. Nevertheless, normal CNS functioning requires maintenance of balance between inhibition and excitation, suggesting the existence of similar modulation of glutamatergic and GABAergic synapses. Here we review involvement of G-protein-coupled receptors in the generation of long-term changes in synaptic transmission of inhibitory synapses. We review the role of the endocannabinoid and glutamate systems and GABA_B and opioid receptors in the induction of long-term potentiation and long-term depression in inhibitory synapses. We also consider pre- and post-synaptic localization of effects of activation of these receptors.

Keywords: long-term synaptic plasticity, GABAergic synapses, endocannabinoids, GABA_B receptor, G-protein-coupled receptors, hippocampus, opioid receptors