

УДК 612.8.04

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТОКИНОВ НА МЕХАНИЗМЫ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В МОЗГЕ

Обзор

© 2017 С.Г. Левин*, О.В. Годухин

*Институт теоретической и экспериментальной
биофизики РАН, 142290 Пущино Московской обл., Россия;
электронная почта: srg_levin@mail.ru*

Поступила в редакцию 02.09.16
После доработки 07.11.16

После того как появились данные о том, что резидентные клетки мозга (нейроны, астроциты и микроглия) продуцируют такие медиаторы иммунной системы, как цитокины и их рецепторы при нормальных физиологических условиях, возникла настоятельная потребность исследовать роль этих медиаторов в когнитивных процессах. Основной проблемой для понимания функциональной роли цитокинов в механизмах синаптической пластичности, нейрогенезе *de novo*, а также процессах обучения и памяти является небольшое число исследованных цитокинов. Имеющиеся представления основаны на данных всего по трем провоспалительным цитокинам: интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли (ФНО). Данные о функциональной роли противовоспалительных цитокинов в механизмах синаптической пластичности и когнитивных функциях зрелого мозга млекопитающих в литературе удручающе мало. Однако они имеют ключевое значение для понимания механизмов локальной переработки информации в мозге, поскольку модулируя активность отдельных клеток и локальных нервных сетей эти цитокины способны перестраивать процессы синаптической пластичности и межклеточные взаимодействия в целом в зависимости от локального соотношения уровней разных цитокинов в определенных областях мозга. Понимание функциональной роли цитокинов в клеточных механизмах переработки и хранения информации в мозге, в свою очередь, позволило бы разработать терапевтические средства для лечения нейропатологий, связанных с нарушением этих механизмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокины, синаптическая пластичность, интерлейкин-1 бета, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста.

Современные данные указывают на то, что резидентные клетки мозга продуцируют такие медиаторы иммунной системы как цитокины, а также их мембранные рецепторы, и обе системы (нервная и иммунная) способны использовать похожие механизмы для межклеточных коммуникаций [1, 2]. Исторически клеточные механизмы переработки и хранения информации в мозге рассматривались с точки зрения взаимодействия только нейронов. Впоследствии стало

понятно, что без включения в это взаимодействие глиальных клеток мы не сможем понять молекулярно-клеточные механизмы обеспечения когнитивных функций мозга. В дальнейшем стала исследоваться роль астроцитов в этих механизмах. Относительно недавно, после обнаружения того факта, что нейроны, астроциты и микроглия продуцируют цитокины и их рецепторы, которые способны модулировать синаптическую пластичность и процессы обуче-

Принятые сокращения: ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ-1 – интерлейкин-1; IL-1ra – антагонист рецептора ИЛ-1; IL-1RI, IL-1RII – рецепторы ИЛ-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; AMPA – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол; GluA1 и GluA2 – субъединицы AMPA-рецепторов; NMDA-рецепторы – N-метил-D-аспарататный подтип рецепторов; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЦНС – центральная нервная система; ДСП – долговременная синаптическая потенция; ДСД – долговременная синаптическая депрессия; ТФР- β – трансформирующий фактор роста бета; SB₄₃₁₅₄₂ – ингибитор ТФР- β ; ГКГС-1, МНС – главный комплекс гистосовместимости I (major histocompatibility complex); ТТХ – тетродотоксин; BDNF – нейротрофический фактор мозга; CaMKII – Ca²⁺/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II; CREB – (cAMP response element-binding protein) – транскрипционный фактор; RIM-белки – белок, взаимодействующий с Rab3 (Rab 3-interacting molecules); Rab3 – малый ГТФ-связывающий белок; JAK/STAT – киназа JAK и транскрипционный фактор STAT (signal transducers and activators of transcription); NF- κ B – ядерный фактор каппа B; rhoA – малые G-белки; TNFR1, TNFR2 – рецепторы к ФНО; Erk/MAPK – сигнальный путь; IKK – киназный комплекс.

* Адресат для корреспонденции.

ния и памяти при нормальных физиологических условиях [3, 4], появилась настоятельная потребность исследовать роль этих медиаторов в когнитивных процессах.

Цитокины — это эндогенные иммуномодуляторы пептидной природы, функция которых связана с активацией клеток иммунной системы, ответом организма на воспаление, дифференцировкой клеток, их гибелью или выживанием в ответ на повреждающие воздействия [5]. В течение многих лет считалось, что медиаторы иммунной системы практически не влияют на активность клеток мозга при нормальных физиологических условиях и только при нейропатологиях способны изменять эту активность, благодаря нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера. Однако в последние годы появились экспериментальные доказательства того, что цитокины, помимо их участия в иммунных и воспалительных процессах при нейропатологиях [6, 7], играют важную роль в синаптической пластичности, нейрогенезе *de novo*, процессах обучения и формирования памяти при нормальных физиологических условиях [3, 4].

Функционирование центральной и периферической нервной системы определяется двумя противоположными требованиями: с одной стороны, необходимостью изменения своих структурно-функциональных свойств, а с другой — необходимостью стабилизации этих свойств [8]. Анализ литературных данных показывает, что нервным сетям свойственны долговременные изменения в числе синаптических связей и эффективности синаптической передачи, которые зависят от уровня нейрональной активности. Предполагается, что долговременная потенциация синаптической передачи в нейронах мозга лежит в основе механизмов обучения и памяти [9]. С другой стороны, гомеостатическая пластичность позволяет стабилизировать функции нервной сети [10, 11].

Основной целью данного обзора является анализ существующих данных о модулирующем действии про- и противовоспалительных цитокинов на такие формы долговременной синаптической пластичности как хэббовская синаптическая пластичность и гомеостатическая синаптическая пластичность в мозге зрелых животных. Кроме того, будут проанализированы сигнальные пути, через которые цитокины способны оказывать свои модулирующие эффекты, а также эффекторные белки-мишени возбуждающей и тормозной синаптических передач, через которые исследованные цитокины опосредуют эти эффекты на разные формы синаптической пластичности, а также на процессы обучения и памяти.

ХЭББОВСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

Синаптическая пластичность представляет собой свойство специфических межнейронных соединений (синапсов) изменять эффективность передачи сигнала с нейрона на нейрон в зависимости от характера их предшествующей активации [9, 12–15]. Причем длительность изменения синаптической передачи может значительно превышать длительность самого модифицирующего воздействия.

В 1949 г. Д. Хэббом была предложена форма синаптической пластичности, согласно которой при совпадении активностей пре- и постсинаптического нейрона происходит долговременное усиление эффективности синаптической передачи. Впоследствии эта форма пластичности стала называться его именем — хэббовской пластичностью. Согласно современным представлениям, принятым у нейробиологов, именно хэббовская пластичность лежит в основе клеточных механизмов формирования памяти.

В 70–80-х гг. прошлого столетия на нейронах гиппокампа были получены экспериментальные доказательства, что такое усиление эффективности синаптической передачи действительно имеет место в определенных синапсах мозга. Был обнаружен и обратный процесс снижения такой эффективности при отсутствии корреляции между активностями пре- и постсинаптического нейронов. Эти хэббовские формы синаптической пластичности были названы соответственно долговременной синаптической потенциацией (ДСП) и долговременной синаптической депрессией (ДСД) [12, 16, 17]. В опытах на срезах гиппокампа ДСП часто индуцируется высокочастотной стимуляцией коллатералей Шаффера, состоящей из одной или нескольких серий электрических импульсов частотой 50–100 Гц в течение 1 с. Протокол для индукции ДСД состоит из серии низкочастотных импульсов (1–3 Гц) в течение 5–15 мин. Существуют множественные формы долговременной синаптической пластичности, в основе которых лежат разные молекулярно-клеточные механизмы [18]. Наиболее полно изученной формой является ДСП, зависящая от рецепторов глутамата NMDA в поле CA1 гиппокампа. Установлено, что для индукции ДСП в поле CA1 гиппокампа необходима активация рецепторов NMDA во время сильной постсинаптической деполяризации, приводящей к увеличению концентрации ионов кальция в постсинаптическом нейроне. Трансдукция этого кальциевого сигнала опосредована различными внутриклеточными сигнальными путями, включающими Ca^{2+} /кальмодулинзависимую протеинкиназу II (CaMKII),

Erk/MAPK-сигнальный путь и атипичную форму протеинкиназы С – РКМζ. Механизмы экспрессии этой формы ДСП являются постсинаптическими и обусловлены изменениями в свойствах и количестве встроенных рецепторов AMPA в постсинаптические уплотнения [19–25].

Современные экспериментальные данные указывают, что ДСП связана с встраиванием большего числа рецепторов AMPA в постсинаптические мембраны, тогда как ДСД обусловлена удалением или эндоцитозом синаптических AMPA-рецепторов [26]. Механизмы поддержания зависимой от NMDA-рецепторов глутамата ДСП в условиях *in vitro* имеют, по крайней мере, две фазы: раннюю фазу длительностью 30–60 мин и позднюю фазу, продолжающуюся 1–2 ч. В условиях *in vivo* поздняя фаза этой формы ДСП может растягиваться на несколько недель и даже месяцев [27]. Механизмы, лежащие в основе поддержания этих фаз, разнообразны и опосредованы каскадными сигнальными внутриклеточными путями, включающими киназы PKA, CaMKIV и Erk/MAPK, факторы транскрипции (c-Fos, Zif268/Egr-1) и экспрессию эффекторных генов ростовых факторов, регулирующих образование нейрональных отростков и новых синапсов (BDNF) [21, 22, 28].

В обзоре Raymond [27] приводятся данные, что индукция разных фаз ДСП связана с селективным вовлечением следующих механизмов. Индукция ранней фазы ДСП селективно зависит от сигнализации внутри дендритного шипика. Одинокный эпизод кондиционирующей стимуляции приводит к притоку Ca^{2+} через рецепторы NMDA, что, в свою очередь, приводит к рианодинзависимому Ca^{2+} -индуцируемому высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулаума нейрона, который локально активирует CaMKII в постсинаптическом уплотнении. Фосфорилирование определенных синаптических белков, например AMPA-рецепторов, приводит к индукции ДСП, которая заканчивается примерно через 1–2 ч. Поздняя фаза ДСП связана с активацией I группы mGlu-рецепторов, которые, активируясь синергично с NMDA-рецепторами, индуцируют инозитолтрифосфатзависимый выброс Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулаума нейрона. Рецепторы mGlu помимо этого индуцируют образование диацилглицерола, который в комбинации с Ca^{2+} активирует локальный синтез белка в дендритах через протеинкиназы PKC и ERK. Кроме того, в локальном синтезе белка в дендрите может участвовать другой сигнальный каскад, вовлекающий PI3-киназу и mTOR. Белки, синтез которых регулируется посредством этого сигнального пути, обеспечивают более длительное поддержание ДСП.

Повторение кондиционирующей стимуляции приводит к дополнительному притоку Ca^{2+} через потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа и индуцирует транскрипцию генов, которая может индуцироваться либо самим Ca^{2+} , либо Ca^{2+} в комплексе с кальмодулином.

Дополнительные нейромодулирующие сигналы для транскрипции генов способны поступать через дофаминергические синаптические входы и D_5 -рецепторы, которые активируют протеинкиназу A, которая, в свою очередь, регулирует активность белка CREB (белка, связывающего CRE (cAMP response element)). Относительно недавно был обнаружен новый класс не кодирующих микроРНК, участвующих в локальной трансляции мРНК в синапсах и регулирующих пластичность [29]. В гиппокампе специфическая для мозга микроРНК, miR-134, подавляет трансляцию белков, локализованных в синаптодендритном компартменте нейронов, где они уменьшают величину дендритных шипиков через репрессирующее действие LIM-киназы (Lim k1).

ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

Необходимо отметить, что хэббовская синаптическая пластичность осуществляется с участием механизма положительной обратной связи и способна с течением времени дестабилизировать активность нейронов локальной нервной сети. Поэтому для поддержания эффективности синапсов и их пластичности на оптимальном уровне должны существовать механизмы, регулирующие синапс-специфическую ДСП или ДСД как на клеточном уровне, так и на уровне локальной нервной сети нейронов [30]. Такой механизм не хэббовской пластичности действительно был обнаружен и назван гомеостатической синаптической пластичностью [8, 30, 31]. В отличие от хэббовской пластичности гомеостатическая пластичность функционирует с использованием механизма отрицательной обратной связи и обусловлена изменениями эффективности не отдельного синапса конкретного нейрона, а всех синапсов [31, 10]. Во время длительных периодов гиперактивности нейронов или ее отсутствия гомеостатическая пластичность стремится к поддержанию и стабилизации оптимального уровня активности, облегчая реализацию хэббовской синаптической пластичности и, возможно, формирование памяти и способности животных и человека к обучению [10, 11].

Недавние эксперименты *in vivo*, а также на органотипических культурах нейронов показа-

ли, что при гомеостатической синаптической пластичности синаптическое масштабирование (synaptic scaling) не всегда является равномерным, а изменения в активности локальной нервной сети не влияют на все синаптические входы данного нейрона эквивалентно [30, 32, 18]. Так, например, в культуре нейронов гиппокампа хроническое введение тетродотоксина (ТТХ) усиливает эффективность передачи в поле CA3—CA1 синапсах, тогда как синаптические входы к нейронам поля CA3 регулируются различно: возвратные входы CA3—CA3 ослабляются, в то время как связи между мшистыми волокнами и нейронами поля CA3 становятся более эффективными. В ТТХ-обработанной неокортикальной клеточной культуре эффективность тормозных синаптических входов от парвальбумин-позитивных тормозных нейронов на возбуждающие нейроны снижается. Тогда как от соматостатин-позитивных тормозных нейронов эффективность тормозных синаптических входов не изменяется [33]. По данным Pozo и Goda [30] координатором между хэббовской и гомеостатической синаптическими пластичностями является нейротрофический фактор BDNF, а механизмы гомеостатической пластичности реализуются как на пре-, так и на постсинаптическом уровнях. Предполагается, что редуцированная активность нейрона (при хроническом действии ТТХ) приводит к усилению рециклинга синаптических везикул, количества слияний везикул с пресинаптической мембраной и вероятности высвобождения нейромедиатора на пресинаптическом уровне. Тогда как на постсинаптическом происходит увеличение встраивания рецепторов нейромедиатора в синапс посредством латеральной диффузии из их внутриклеточного пула.

После проведенных исследований, продемонстрировавших наличие гомеостатической пластичности при хронической модуляции нейрональной активности, большинство работ было направлено на выявления роли AMPA-рецепторов глутамата в возбуждающих синапсах для реализации механизмов этой пластичности. Анализ результатов показал, что при хронической депривации активности происходит встраивание в постсинаптические уплотнения вновь синтезированных AMPA-рецепторов в виде гомотетрамеров, состоящих только из GluA1-субъединиц, либо в виде гетеротетрамеров, состоящих из субъединиц GluA1 и GluA2 [34, 35].

Гомеостатической пластичности только в возбуждающих синапсах недостаточно, чтобы поддержать стабильность локальной нервной сети [31]. Например, корковые нервные сети имеют интенсивные позитивные обратные свя-

зи между возбуждающими пирамидными нейронами, которые контролируются механизмами прямого и возвратного торможения. Небольшие изменения в балансе между возбуждением и торможением в таких нервных сетях могут нарушить кортикальные функции и индукцию зависимой от активности хэббовской формы синаптической пластичности. Подобно гомеостатической пластичности, ингибирование в возбуждающих синапсах модифицируется через изменения амплитуды высвобождаемого кванта нейромедиатора и кластеризации постсинаптических рецепторов. Однако наблюдается и редукция количества функциональных тормозных синапсов. В культивируемых нейронах коры возбуждающие и тормозные синапсы регулируются в противоположных направлениях. Однако ГАМКергические интернейроны очень разнообразны и играют различные роли в функционировании кортикальных микросетей. Отсюда возникает вопрос: все ли тормозные синапсы регулируются одними и теми же гомеостатическими механизмами или же разные функциональные классы тормозных интернейронов отвечают различно на долговременные изменения в их активности?

Одним из ключевых вопросов является понимание механизмов взаимодействия хэббовской и гомеостатической форм синаптических пластичностей [10]. Причем некоторые формы гомеостатической пластичности развиваются быстро (сравнимо с хэббовской пластичностью). Один из возможных сценариев предложили Rabinowitch и Segev [36], по мнению которых хэббовская пластичность в одном синапсе уравновешивается изменениями в эффективности соседних синапсов.

Современные исследования на мозжечке крысы показывают, что это событие действительно может иметь место [37]. Другой способ взаимодействия между хэббовской и гомеостатической пластичностями был обнаружен в исследованиях на гиппокампе [38]. В возбуждающих синапсах поля CA3—CA1 гиппокампа хроническое подавление нейронной активности ТТХ повышает эффективность передачи сигнала посредством вовлечения дополнительных AMPA-рецепторов глутамата. Сюрпризом оказалось то, что ДСП в этих синапсах появлялась в том случае, если вначале индуцировалась гомеостатическая синаптическая пластичность. Причем более выраженная ДСП наблюдалась в случае, если действие ТТХ распространялось на синапсы, которые содержали только NMDA-рецепторы глутамата. Такие синапсы не отвечали на базальное высвобождение глутамата и были «молчащими» при базальных условиях. Индук-

ция ДСП превращала эти «молчащие» синапсы в активные посредством встраивания AMPA-рецепторов в постсинапс. По мнению авторов этой работы [38], ключевым регулятором гомеостатической пластичности на пресинаптическом уровне являются белки RIM (Rab 3-interacting molecules), взаимодействующие как с пресинаптическими каналами, так и белками Rab3. Адаптация к хронической инактивации приводит к увеличению RIM-зависимого притока Ca^{2+} в пресинаптическое окончание и RIM/Rab3-зависимого взаимодействия синаптических везикул с пресинаптической мембраной, увеличивая вероятность доступного к высвобождению пула синаптических везикул. На постсинаптическом уровне, хроническая инактивация увеличивает постсинаптическую эффективность передачи сигнала посредством встраивания дополнительных AMPA-рецепторов глутамата в постсинаптические уплотнения нейронов.

По мнению ряда исследователей, существует также форма синаптической пластичности более высокого порядка, чем хэббовская и гомеостатическая пластичности, получившая название метапластичность – это «пластичность пластичности» [15]. Ее наиболее хорошо изученный пример – это когда предшествующая активность сдвигает пороги для индукции ДСП и ДСД. Так, в гиппокампе повторяющаяся активация NMDA-рецепторов, которая сама по себе не вызывает ни ДСП, ни ДСД, может тем не менее вызывать быстрый сдвиг в порогах, что приводит к тому, что ДСП вызвать трудно, но ДСД – гораздо легче.

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТОКИНОВ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ

Современные данные показывают, что такие провоспалительные цитокины как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли (ФНО) участвуют в процессах обучения и памяти [11]. Однако вызванная этими цитокинами модуляция процессов памяти представляет собой сложный феномен, включающий как облегчающие, так и повреждающие эффекты в зависимости от конкретного провоспалительного цитокина, уровня его синтеза в клетках мозга и специфических условий, при которых высвобождается конкретный цитокин [39]. Такие результаты были получены в опытах на гиппокампе при исследовании таких форм памяти как декларативная память у человека и пространственная или контекстуальная память у животных.

В обзорной статье Pribiag и Stellwagen [40] приводятся данные о влиянии таких нейроиммунных молекул, которые конститутивно экспрессируются в мозге, как ФНО, главный комплекс гистосовместимости 1 (ГКГС-1) и нейрональные пентраксины, маркирующие клетки для их последующей деградации и фагоцитоза. Молекулы ГКГС-1 играют важную роль в гомеостатической регуляции синаптической функции. Известно, что комплекс ГКГС-1 состоит из полигенной тяжелой α -цепи, сопряженной с инвариантной легкой $\beta 2$ -цепью микроглобулина $\beta 2m$. Кроме того, для поверхностной экспрессии ГКГС-1 необходим транспортный комплекс TAP1 (the transporter associated with antigen processing-1). Культивирование диссоциированных нейронов гиппокампа нокаутных мышей $\beta 2m^-/TAP1^-$ с ТТХ в течение нескольких дней нарушало развитие в этих нейронах гомеостатической синаптической пластичности. Интересно, что нарушение сигнализации ГКГС-1 в отличие от гомеостатической пластичности усиливало хэббовскую пластичность. Гомеостатический ответ отсутствовал также в культуре нейронов мышей с нокаутом по гену *Narp*^{-/-} (*Narp* – пентраксин, регулируемый нейрональной активностью). Авторы отмечают также, что такие провоспалительные цитокины как ФНО, ИЛ-1 β и ИЛ-6 активируют возбуждающую и ингибируют тормозную синаптические передачи способами, напоминаящими развитие гомеостатической синаптической пластичности. Интересно, что ФНО-сигнализация не принимает участия в хэббовской пластичности.

Полученные к настоящему времени доказательства указывают, что вызванная провоспалительными цитокинами модуляция процессов обучения и памяти, по всей вероятности, опосредуется их эффектами на разные формы синаптической пластичности [11, 41]. Обобщая существующие в литературе результаты, можно сделать заключение, что физиологические уровни ИЛ-1 в мозге необходимы для индукции хэббовской ДСП, а фармакологическое ингибирование сигнальных путей ИЛ-1 или нокаут по гену *ИЛ-1* приводит к устранению индукции ДСП. С другой стороны, эксперименты такого рода показали, что ИЛ-6 играет важную роль в окончании ДСП.

При физиологических условиях уровень ИЛ-6 в центральной нервной системе (ЦНС) низкий. Однако в клинических исследованиях выявлено значительное повышение уровня ИЛ-6 в различных структурах мозга пациентов с шизофренией, болезнью Альцгеймера, при ишемическом инсульте, судорогах [42]. На изолированных срезах гиппокампа крыс показано, что приме-

нение экзогенного ИЛ-6 устраняло развитие ДСП в пирамидных нейронах поля CA1 [43]. Авторы продемонстрировали, что такое влияние ИЛ-6 на ДСП было связано с долговременным повышением содержания фосфорилированной активной формы белка STAT3 и снижением активности киназы p44/42 MAPK. Эффект ИЛ-6 также отменяли ингибиторами киназы JAK2.

Очень интересные данные были получены группой исследователей под руководством Malenka относительно роли ФНО в синаптической пластичности. Согласно их данным активируемый этим провоспалительным цитокином сигнальный путь имеет большое значение для реализации зависимой от предшествующего опыта гомеостатической синаптической пластичности (synaptic scaling process) [44, 45].

Эти исследователи показали, что ФНО через ФНО-рецептор 1 приводит к усилению встраивания не содержащих GluA2-субъединиц изоформ AMPA-рецептора глутамата в плазматическую мембрану (что приводит к усилению Ca^{2+} -проводимости). В пирамидных нейронах гиппокампа этот процесс регулируется через фосфатидилинозитол-3-киназа-зависимый сигнальный путь.

Выявлено, что ФНО дополнительно снижает встраивание GAMK_A -рецепторов в плазматическую мембрану тех же нейронов, понижая эффективность тормозной синаптической передачи [11]. Таким образом, ФНО способен регулировать локальный гомеостаз гиппокампальной нервной сети в направлении усиления возбуждающих процессов, что может приводить к повреждению нейронов гиппокампа. McAfosse и Baune [11] предполагают следующую схему опосредованных ФНО молекулярных механизмов и нейрон-глиальных взаимодействий, модулирующих синаптическую пластичность и процессы обучения и памяти в нормальном мозге. При физиологических условиях астроциты играют центральную роль в синаптической интеграции и нейрональных процессах. В частности, высвобождение ФНО из астроцитов во время длительной синаптической активности приводит к инициации сразу нескольких процессов: 1) активация малых G-белков (rhoA) и долговременная регуляция через них процессов ветвления дендритов и синаптогенеза; 2) увеличение количества AMPA-рецепторов в постсинаптической мембране и усиление эффективности возбуждающей синаптической передачи, опосредованное через ФНО-рецептор 1 типа и киназу PI3; 3) активация ФНО-рецептора 1 типа и метаботропных рецепторов глутамата 5 типа, что приводит либо к ингибированию ранней фазы хэббовской ДСП (через p38 MAPK-зави-

симую активность), либо к ингибированию поздней фазы ДСП (через p38 MAPK-независимую активность); 4) активация фактора транскрипции NF- κ B (ядерный фактор каппа В), что приводит к индукции долговременной депрессии синаптической передачи.

В отличие от провоспалительных цитокинов в литературе практически отсутствуют данные о роли противовоспалительных цитокинов в механизмах их модулирующего действия на синаптическую пластичность и процессы памяти и обучения в мозге взрослых млекопитающих при физиологических условиях. Тем не менее, известно, что как в нормальном мозге, так и при нейровоспалительном процессе, противовоспалительные цитокины выполняют иммуномодулирующую роль, ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов и устраняя их потенциально повреждающее действие на клетки мозга [46, 47]. При нормальных физиологических условиях иммунные механизмы, активируемые стимулами окружающей среды, способствуют реорганизации локальных нервных сетей, облегчают консолидацию памяти, синаптическую пластичность и нейрогенез *de novo*. В норме эти положительные эффекты медиаторов иммунной системы опосредованы сложным взаимодействием между клетками мозга, обладающими иммунными функциями (микроглия и астроциты), а также нейронами через высвобождение классических нейромедиаторов (например, глутамат и ГАМК) и продукцию про- и противовоспалительных цитокинов. При действии стрессовых стимулов микроглия и астроциты могут продуцировать высокие уровни провоспалительных цитокинов и нарушать тонкий баланс цитокинов, необходимый для нормальных процессов синаптической пластичности и формирования памяти на локальном нейрональном уровне, а также на уровне всего мозга. Противовоспалительные цитокины играют ключевую роль в регуляции этого баланса. Таким образом, без исследования фундаментальных механизмов модулирующего действия противовоспалительных цитокинов на процессы синаптической пластичности и формирования памяти в мозге зрелых млекопитающих невозможно создать цитокиновую модель реализации когнитивных функций мозга, постулируемую рядом исследователей в этой области нейробиологии [11].

Тем не менее в последние несколько лет появились данные о том, что такой противовоспалительный цитокин как трансформирующий фактор роста бета (ТФР- β) способен модулировать как возбуждающую, так и тормозную синаптические передачи и влиять на рост дендритов в зрелом мозге млекопитающих [48, 49]. Более то-

го, экспериментальные данные демонстрируют, что добавление экзогенного ТФР- β 1 к срезам гиппокампа мышей приводит к конверсии ранней фазы хэббовской ДСП в позднюю фазу [50]. Блокада сигнального пути эндогенного ТФР- β 1 специфическим ингибитором SB₄₃₁₅₄₂ нарушала формирование ДСП и памяти у животных.

Можно выделить следующие основные направления исследований в этой области нейробиологии: 1) изучение роли разных цитокинов (прежде всего противовоспалительных) в механизмах модуляции как синаптической пластичности, так и процессов обучения и памяти в мозге взрослых млекопитающих; 2) исследование сигнальных каскадов, через которые оказывают свои модулирующие эффекты разные цитокины; 3) исследование генов-мишеней, вовлеченных в модулирующие эффекты разных цитокинов; 4) исследование молекулярных «переключателей», которые определяют либо нейропротектирующее, либо повреждающее действие разных цитокинов при нейропатологиях.

УЧАСТИЕ КАНОНИЧЕСКИХ И НЕКАНОНИЧЕСКИХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В МЕХАНИЗМАХ МОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОКИНОВ НА АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ МОЗГА

По данным литературы канонический внутриклеточный сигнальный путь, опосредующий действие цитокинов, связан с активацией механизма трансдукции сигнала JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator transcription), который у млекопитающих играет важную роль в механизмах долговременной синаптической пластичности [51], а у дрозофилы — в формировании памяти [52]. JAKs является семейством нерецепторных тирозиновых киназ, состоящих из четырех изоформ: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Они активируются различными цитокинами, факторами роста, киназами и регулируют транскрипцию многих генов. Из четырех изоформ JAK и семи изоформ STAT в мозге экспрессируются JAK2 и STAT3, где они представлены в постсинаптических уплотнениях. По данным Nicolas et al. [51] JAK/STAT-путь играет существенную роль в индукции NMDA-зависимой долговременной депрессии синаптической передачи в гиппокампе крыс.

Как уже отмечалось выше, такой противовоспалительный цитокин как ТФР- β имеет не только нейропротектирующую и нейротрофическую функцию в мозге, но и способен непосредствен-

но модулировать как возбуждающую, так и тормозную синаптические передачи, а также влиять на рост дендритов в нормальном зрелом мозге млекопитающих [48, 49]. Интересно, что такой канонический сигнальный путь ТФР- β как TGF β -Smad3 в нейронах и астроцитах способен по-разному регулировать рост дендритов и синаптогенез.

Провоспалительный цитокин ИЛ-1 представлен семейством из трех белков: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и антагониста рецептора ИЛ-1 (IL-1ra) [53], которые образуются из предшественников, являющихся продуктами разных генов. Показано, что под действием цистеиновой протеазы каспазы 1 или ИЛ-1-преобразующего фермента предшественник ИЛ-1 β превращается в свою активную форму [54]. Большая часть активной формы ИЛ-1 α остается связанной с мембраной, тогда как ИЛ-1 β является секретируемой формой ИЛ-1 [55]. ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , как полагают, оказывают идентичное действие, связываясь с рецептором плазматической мембраны IL-1RI молекулярной массой 80 кДа. Активация этого рецептора приводит к трансдукции сигнала на внутриклеточные сигнальные каскады и зависит от ассоциации рецептора со вспомогательным белком (AcP). Второй рецептор, IL-1RII, с молекулярной массой 68 кДа также связывает ИЛ-1, но рецептор этого типа не способен к трансдукции сигнала из-за отсутствия доменов, опосредующих его взаимодействие с внутриклеточными сигнальными системами. Взаимодействие IL-1ra с IL-1RI не приводит к ассоциации рецептора со вспомогательным белком, что необходимо для трансдукции сигнала, и, таким образом, блокирует действие ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Стимуляция ИЛ-1 рецептора IL-1RI через разные системы внутриклеточной сигнализации может приводить к активации NF- κ B-индуцируемой киназы (NIK), последующему фосфорилированию и деградации ингибитора NF- κ B (I κ B), высвобождению NF- κ B и его транслокации в ядро [56]. Помимо этого ИЛ-1 может активировать внутриклеточные сигнальные каскады, вовлекающие p42/44 MAPK, p38 MAPK, c-Jun N-терминальную киназу (JNK1) [57] и ФНО/ИЛ-1-индуцируемую протеинкиназу, которая активируется исключительно ИЛ-1 и ФНО. Активация ИЛ-1 этих сигнальных путей впервые была обнаружена в клетках периферических тканей. Предполагается, что похожие сигнальные механизмы, опосредующие функциональные эффекты ИЛ-1, имеют место также в клетках центральной нервной системы.

Анализ сведений об экспрессии ИЛ-1 и его рецепторов в мозге позволил прийти к следующему обобщающему заключению. Их конститу-

тивная экспрессия в нейронах и глиальных клетках при нормальных условиях находится на низком уровне или не обнаруживается, зависит от области мозга и типа клеток, а также усиливается в ответ на действие повреждающих факторов [4, 5]. ИЛ-1 оказывает разнообразное влияние на функциональную активность мозга. В частности, на системном уровне ИЛ-1 участвует в модуляции следующих активностей: 1) гормональной системы: гипоталамус — гипофиз — надпочечники [58]; 2) систем поддержания температуры тела [59]; 3) поведенческого «болезненного» состояния [6]; 4) цикла сон—бодрствование [60].

На клеточном уровне ИЛ-1 влияет следующим образом: 1) подавляет активность чувствительных к глюкозе нейронов латерального гипоталамуса [2]; 2) стимулирует синтез и высвобождение вазопрессина в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса [61]; 3) редуцирует опосредованное ГАМК_A-рецепторами торможение клеток Пуркинью в мозжечке [62]; 4) ингибирует долговременную потенциацию глутаматергической передачи в гиппокампе [63]; 5) угнетает кальциевые токи через потенциалзависимые Ca²⁺-каналы N-типа [64]. Кроме того, ИЛ-1 способен индуцировать пролиферацию астроцитов и микроглии, а также стимулировать рост кровеносных сосудов в мозге и повышать их проницаемость [65].

Суммируя имеющиеся данные о возможных механизмах как нейропротектирующего, так и нейродегенеративного действия ИЛ-1, Allan и Rothwell [5] отмечают, что нейропротектирующее действие этого цитокина может быть связано с его способностью блокировать Ca²⁺-токи в нейронах, ингибировать высвобождение глутамата из нервных окончаний, угнетать долговременную потенциацию синаптической передачи и усиливать тормозную ГАМКергическую передачу. С другой стороны, к механизмам, индуцирующим нейродегенерацию, может относиться способность ИЛ-1 стимулировать активность циклооксигеназы 2 и индуцибельной формы NO-синтазы.

ИЛ-1 α и ИЛ-1 β с помощью вспомогательно-го белка AcP связываются с мембранным рецептором IL-1RI, что приводит к дальнейшей трансдукции сигнала [5]. IL-1ra предотвращает ассоциацию IL-1RI с AcP. Образование же комплекса IL-1RI/AcP с адапторным белком MyD88 приводит к активации киназ, связанных с IL-1RI — IRAK1 и IRAK2, и последующей активации фактора β , ассоциированного с TNFR (TRAF6). В конечном итоге это приводит к инициации NF- κ B- и MAPK-сигнальных каскадов.

Однако оказалось, что ИЛ-1 β способен также оказывать модулирующее действие на возбу-

димось нейронов мозга через неканонические сигнальные механизмы. Первые доказательства того, что провоспалительные цитокины способны регулировать нейрональные мембранные каналы были получены в начале 1990-х гг., когда было обнаружено, что ИЛ-1 β модулирует потенциалзависимые Ca²⁺-каналы и ГАМК_A-рецепторы [66, 67]. Впоследствии оказалось, что ИЛ-1 β и другие провоспалительные цитокины способны оказывать прямое модулирующее действие на потенциалзависимые Ca²⁺-каналы L- и N-типов в нейронах гиппокампа, натриевые каналы в нейронах тройничного нерва и другие потенциалзависимые каналы нейронов мозга [68–70]. ИЛ-1 β и ИЛ-2 потенцируют также NMDA-зависимые токи, редуцируют частоту AMPA-опосредованных mEPSC и модулируют опосредованные ГАМК_A-рецепторами токи в нейронах мозга [68].

По некоторым данным, уровень ФНО в мозге крысы зависит от времени суток и варьирует, в частности, в гиппокампе от 275 пг/г белка в утренние часы до 25 пг/г белка — в ночные [71]. Как и в случае ИЛ-1, это усиление экспрессии ФНО зависит от области мозга и типа клеток. Предполагается, что первичным источником ФНО и ИЛ-1 в мозге является микроглия. Однако астроциты и олигодендроциты также способны секретировать ФНО [72], который представляет собой пептид (17 кДа), способный в мультимерной форме связываться в мозге с двумя типами рецепторов: TNFR1 (p55) и TNFR2 (p75) [73, 74]. Рецепторы ФНО конститутивно экспрессируются на нейронах и глиальных клетках различных областей мозга, включая неокортекс, гиппокамп, таламус, задний мозг и мозжечок. TNFR1 содержит внутриклеточный «домен смерти» и, по-видимому, участвует в запуске процессов клеточной гибели. С другой стороны, TNFR2 не содержит этого домена и, по всей вероятности, выполняет трофическую или протектирующую функцию в мозге. Как и в случае с ИЛ-1, эффекты ФНО могут опосредоваться фактором транскрипции NF- κ B [75]. Этот факт указывает на то, что ИЛ-1- и ФНО-индуцируемые пути в клетках мозга могут интегрироваться в общие сигнальные каскады с участием, в частности, MAP-киназы [76].

Как и ИЛ-1, ФНО оказывает самое разнообразное влияние на активность нейронов мозга. Часто, но не всегда, их эффекты похожи. На системном уровне ФНО также участвует в регуляции сна [60], а на клеточном — подавляет активность чувствительных к глюкозе нейронов латерального гипоталамуса [2]. Кроме того, ФНО способен усиливать кратковременный выходящий K⁺-ток в культуре корковых нейронов

крысы [77], а также усиливать Ca^{2+} -токи и снижать вызванные глутаматом токи в культуре нейронов гиппокампа крысы [78]. Причем последние эффекты ФНО опосредованы транскрипционным фактором NF- κ B. Как и ИЛ-1, ФНО также способен индуцировать пролиферацию астроцитов и микроглии, стимулировать рост кровеносных сосудов в мозге и повышать их проницаемость [65]. Предполагается, что ФНО, высвобождаемый из глиальных клеток при нормальных условиях, выполняет функцию гомеостатического модулятора синаптической пластичности в локальной сети нейронов мозга. Было продемонстрировано, что ФНО повышает экспрессию AMPA-рецепторов глутамата, но снижает экспрессию ГАМК_A-рецепторов в нейронах гиппокампа, регулируя таким образом способность к пластическим перестройкам в нейронной сети этой области мозга [44, 45].

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные показывают, что провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО могут влиять на возбудимость нейронов мозга в зависимости от их локальной концентрации, типа клеток, длительности действия и типа рецепторов, через которые эти цитокины опосредуют свое влияние.

Канонические сигнальные пути, опосредующие активацию ФНО, представлены двумя трансмембранными рецепторами TNFR1 и TNFR2 [5]. В частности, активация TNFR1 приводит к образованию комплекса TRAF2/5, RIP1 и FADD через адапторный белок TRADD. Последующая активация каспазы 8 приводит к апоптозу. TRAF2/5 и RIP1 приводят к инициации NF- κ B и AP-1 через активацию киназного комплекса IKK и MAPKs.

Как и в случае с ИЛ-1 β , ФНО способен оказывать прямое модулирующее действие на возбудимость нейронов мозга через неканонические сигнальные механизмы. Подобно ИЛ-1 β , ФНО модулирует все основные типы потенциал- и лигандзависимых мембранных каналов в клетках мозга [79]. Однако, если ИЛ-1 β модулирует токи, преимущественно опосредованные NMDA-рецепторами, то ФНО специфически взаимодействует с AMPA-рецепторами через TNFR1. Интересно, что ФНО может модифицировать внеклеточные уровни глутамата через усиление его высвобождения из астроцитов и микроглии.

Связывание основного противовоспалительного цитокина ИЛ-10 с его мембранным рецептором приводит к активации трех канонических внутриклеточных сигнальных путей, включающих: Jak/Stat, MEK/ERK и PI3-киназу/Akt [80]. Были получены экспериментальные доказательства того, что ИЛ-10 через стимуляцию

Jak/Stat-сигнального пути способен регулировать активность PI3-киназы/Akt, MEK/ERK и фактор транскрипции NF- κ B, что, в свою очередь, приводит к экспрессии генов, продукты которых, с одной стороны, ингибируют апоптоз, а с другой – стимулируют протектирующие механизмы клеток организма. Модулирующие эффекты ИЛ-10, опосредованные этой цепочкой событий, развиваются с большой задержкой и требуют для своей реализации несколько часов или суток. Как и в случае с провоспалительными цитокинами, противовоспалительные цитокины также способны модулировать возбудимость нервных клеток через лиганд- и потенциалзависимые мембранные каналы. Причем в отличие от канонических эффектов, это влияние на активность нейронов может наблюдаться уже в течение нескольких минут после их приложения к мембране нервных клеток (быстрые эффекты) [45, 81, 82]. В частности, наши предыдущие исследования показали, что такие противовоспалительные цитокины как ИЛ-10 и ТФР- β 1 обладают быстрым нейропротектирующим действием на нарушения функциональной активности нейронов мозга, индуцируемые гипоксией или эпилептогенными стимулами [83]. Обнаруженные быстрые модулирующие эффекты ИЛ-10 были опосредованы неканоническим прямым влиянием этих сигнальных молекул на Ca^{2+} -зависимые калиевые каналы и блокадой инозитолтрифосфат-зависимого выброса ионов кальция из эндоплазматического ретикула [84]. В последующих наших работах было обнаружено модулирующее действие ИЛ-10 на экспрессию Ca^{2+} /кальмодулинзависимой протеинкиназы II и экспрессию GluA1-субъединицы AMPA-ионотропных рецепторов глутамата [85]. Важно отметить, что быстрые модулирующие эффекты ИЛ-10 не опосредованы таким классическим для действия цитокинов фактором транскрипции как NF- κ B.

Основной целью данного обзора явился анализ существующих данных о модулирующем действии про- и противовоспалительных цитокинов на различные формы синаптической пластичности, такие как хэббовская и гомеостатическая синаптическая пластичность в мозге половозрелых животных.

Способность к клеточной памяти на приходящие внеклеточные сигналы – одно из важнейших фундаментальных свойств нервной системы. Согласно современным представлениям, в основе клеточных механизмов формирования памяти лежат различные формы хэббовской пластичности – ДСП и ДСД. Описан целый ряд механизмов, лежащих в основе поддержания

различных фаз долговременной синаптической потенциации, которые включают в себя различные пути внутриклеточной сигнализации, такие как PKA, CaMKII, CaMKIV и Erk/MAPK киназы, PI3-киназу и mTOR, факторы транскрипции (c-Fos, Zif268/Egr-1), BDNF.

В отличие от хэббовской пластичности, которая реализуется на уровне отдельных синапсов нейрона и со временем может привести к дестабилизации нейрональной сети, гомеостатическая пластичность обусловлена изменениями эффективности всех синапсов нейрона. Регуляция гомеостатической пластичности происходит как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровнях. Во время длительных периодов изменения активности нейронов гомеостатическая пластичность стабилизирует активность как отдельных нейронов, так и всей локальной нервной сети, облегчает реализацию хэббовской синаптической пластичности и, вероятно, способствует формированию памяти. Однако остается ряд ключевых вопросов, касающихся механизмов гомеостатической синаптической пластичности: 1) когда и как нейрон «решает» запустить эти механизмы; 2) на каких временных диапазонах и пространственных координатах гомеостатические сенсоры детектируют изменения в уровне активности локальной нейронной сети и переустанавливают эти значения; 3) какие механизмы участвуют в обеспечении гомеостатической синаптической пластичности.

Имеющиеся в настоящее время данные литературы свидетельствуют о том, что поддержание баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами на определенном уровне необходимо для регуляции синаптической пластичности и формирования памяти как на уровне отдельных нейронов, так и на уровне мозга в целом. Показано, что в процессах обучения и памяти участвуют провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО [11, 42]. Результаты, полученные при исследовании декларативной памяти человека, а также пространственной и контекстуальной памяти животных, свидетельствуют о том, что вызванная этими цитокинами модуляция процессов памяти в значительной степени зависит от уровня конкретного цитокина внутри мозга, области мозга, а также экспериментальных условий, при которых он высвобождается и может проявлять как повреждающее, так и облегчающее действие.

Уровень ФНО в мозге также зависит от времени суток [71].

Выявлено, что некоторые цитокины, в частности ИЛ-1 β и ФНО, способны оказывать прямое модулирующее действие на возбудимость нейронов мозга не только посредством такого взаимодействия с их рецепторами с последующей активацией внутриклеточных сигнальных путей, но и через неканонические сигнальные механизмы. В отличие от канонических эффектов это влияние на активность нейронов может наблюдаться уже в течение нескольких минут после их приложения к мембране нервных клеток. Как ИЛ-1 β , так и ФНО модулируют все основные типы потенциал- и лигандзависимых мембранных каналов в клетках мозга [79]. ИЛ-1 β способен оказывать влияние на токи, опосредованные NMDA-рецепторами, в то время как ФНО специфически взаимодействует с AMPA-рецепторами. Кроме того, ФНО может модифицировать внеклеточные уровни глутамата через повышение его высвобождения из астроцитов и микроглии. Обнаружены также быстрые модулирующие эффекты ИЛ-10 на Ca²⁺-зависимые калиевые каналы и инозитолтрифосфат-зависимый выброс ионов кальция из эндоплазматического ретикулума [84], а также модулирующее действие ИЛ-10 на экспрессию Ca²⁺/кальмодулинзависимой протеинкиназы II и на экспрессию GluA1-субъединицы AMPA-рецепторов.

На основании вышеизложенного можно заключить, что цитокины играют значительную роль в модуляции различных форм синаптической пластичности и в формировании памяти. Помимо основного механизма действия, цитокины осуществляют модулирующее действие через неканонические пути, в частности, осуществляют регуляцию потенциалзависимых каналов, глутаматных рецепторов, ГАМК-рецепторов и т.д. Имеющихся в настоящее время экспериментальных данных явно недостаточно для понимания функциональной роли цитокинов в регуляции нейрональной активности и когнитивных функций мозга. Ответы на оставшиеся вопросы — за будущими исследованиями.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-15-10356).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Breder, C., Dinarello, C., and Saper, C. (1998) Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus, *Science*, **240**, 321–324.
- Plata-Salaman, C.R., Oomura, Y., and Kai, Y. (1988) Tumor necrosis factor and interleukin-1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system, *Brain Res.*, **448**, 106–114.
- Степаничев М.Ю. (2005) Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе, *Нейрохимия*, **22**, 5–11.
- Vitkovic, L., Bockaert, J., and Jacque, C. (2000) «Inflammatory» cytokines: neuromodulators in normal brain? *J. Neurochemistry*, **74**, 457–471.
- Allan, S.M., and Rothwell, N.J. (2001) Cytokines and acute neurodegeneration, *Nature Neurosci.*, **2**, 734–744.
- Konsman, J.P., Parnet, P., and Dantzer, R. (2002) Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications, *Trends Neurosci.*, **25**, 154–159.
- Wrona, D. (2006) Neural – immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems, *J. Neuroimmunol.*, **172**, 38–58.
- Turrigiano, G.G. (1999) Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same, *Trends Neurosci.*, **22**, 221–227.
- Malenka, R.C., and Nicoll, R.A. (1999) Long-term potentiation – a decade of progress? *Science*, **285**, 1870–1874.
- Vitureira, N., and Goda, Y. (2013) The interplay between Hebbian and homeostatic synaptic plasticity, *J. Cell Biol.*, **203**, 175–186.
- McAfoose, J., and Baune, B.T. (2009) Evidence for a cytokine model of cognitive function, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **33**, 355–366.
- Hebb, D.O. (1949) *Organization of Behavior: a Neuropsychological Theory* (Weig, J., eds) N.Y.
- Bliss, T.V.P., and Lynch, M.A. (1988) *Long-Term Potentiation of Synaptic Transmission in the Hippocampus: Properties and Mechanisms in Long-Term Potentiation: from Biophysics to Behavior* (Landfield, P.W., and Deadwyler, S.A., eds) Liss, N.Y. pp. 3–72.
- Годухин О.В., Щипакина Т.Г. (1995) Механизмы синаптической пластичности: роль фосфорилирования синаптических белков и экспрессии генов, *Успехи физиол. наук*, **26**, 41–56.
- Citri, A., and Malenka, R.C. (2008) Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms, *Neuropsychopharmacol. Rev.*, **33**, 18–41.
- Collingridge, G.L., Isaac, J.T., and Wang, Y.T. (2004) Receptor trafficking and synaptic plasticity, *Nat. Rev. Neurosci.*, **5**, 952–962.
- Malenka, R.C., and Bear, M.F. (2004) LTP and LTD: an embarrassment of riches, *Neuron*, **44**, 5–21.
- Cingolani, L.A., and Goda, Y. (2008) Differential involvement of $\beta 3$ integrin in pre- and postsynaptic forms of adaptation to chronic activity deprivation, *Neuron Glia Biol.*, **4**, 179–187.
- Murphy, T.H., and Corbett, D. (2009) Plasticity during stroke recovery: from synapse to behavior, *Nat. Rev. Neurosci.*, **10**, 861–872.
- Greer, P.L., and Greenberg, M.E. (2008) From synapse to nucleus: Calcium-dependent gene transcription in the control of synapse development and function, *Neuron*, **59**, 846–860.
- West, A.E., and Greenberg, M.E. (2011) Neuronal activity-regulated gene transcription in synapse development and cognitive function, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.*, **3**.
- Wood, M.A., Attner, M., Oliveira, A.M., Brindle, P.K., and Abel, T. (2006) A transcription factor-binding domain of the coactivator CBP is essential for long-term memory and the expression of specific target genes, *Learn. Memory*, **13**, 609–617.
- Miller, P., Zhabotinsky, A.M., Lisman, J.E., and Wang X.J. (2005) The stability of a stochastic CaMKII switch: dependence on the number of enzyme molecules and protein turnover, *PLoS Biol.*, **3**, 107.
- Casar, B., Pinto, A., and Crespo, P. (2008). Essential role of ERK dimers in the activation of cytoplasmic but not nuclear substrates by ERK-scaffold complexes, *Mol. Cell*, **31**, 708–721.
- Sajikumar, S., Navakkode, S., and Frey, J.U. (2005) Protein synthesis-dependent long-term functional plasticity: methods and techniques, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **15**, 607–613.
- Lrscher, C., and Malenka, R.C. (2012) *NMDA Receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD)* Cold Spring Harb Perspect Biol, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y. pp. 1–10.
- Raymond, C.R. (2007) LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the 'long' in long-term potentiation, *Trends Neurosci.*, **30**, 168–175.
- Spedding, M., and Gressens, P. (2008) Neurotrophins and cytokines in neuronal plasticity, *Novartis Found Symp.*, **28**, 222–233.
- McClung, C.A., and Nestler, E.J. (2008) Neuroplasticity mediated by altered gene expression, *Neuropsychopharmacology*, **33**, 3–17.
- Pozo, K., and Goda, Y. (2010) Unraveling mechanisms of homeostatic synaptic plasticity, *Neuron*, **66**, 337–351.
- Turrigiano, G. (2008) Homeostatic synaptic plasticity, in: *Structural and Functional Organization of the Synapse* (Hell, J.W., and Ehlers, M.D., eds) Springer Science, N.Y., pp. 535–548.
- Echegoyen, J., Neu, A., Graber, K.D., and Soltesz, I. (2007) Homeostatic plasticity studied using *in vivo* hippocampal activity-blockade: synaptic scaling, intrinsic plasticity and age-dependence, *PLoS One*, **2**, e700.
- Bartley, A.F., Huang, Z.J., Huber, K.M., and Gibson, J.R. (2008) Differential activity-dependent, homeostatic plasticity of two neocortical inhibitory circuits, *J. Neurophysiol.*, **100**, 1983–1994.
- Yu, W., Morishita, W., Tsui, J., Gaietta, G., Deerinck, T.J., Adams, S.R., Garner, C.C., Tsien, R.Y., Ellisman, M.H., and Malenka, R.C. (2004) Activity-dependent regulation of dendritic synthesis and trafficking of AMPA receptors, *Nat. Neurosci.*, **7**, 244–253.
- Sutton, M.A., Ito, H.T., Cressy, P., Kempf, C., Woo, J.C., and Schuman, E.M. (2006) Miniature neurotransmission stabilizes synaptic function via tonic suppression of local dendritic protein synthesis, *Cell*, **125**, 785–799.
- Rabinowitch, I., and Segev, I. (2008) Two opposing plasticity mechanisms pulling a single synapse, *Trends Neurosci.*, **31**, 377–383.
- Lee, K.J., Park, T.S., Kim, H., Greenough, W.T., Pak, D.T., and Rhyu, I.J. (2013) Motor skill training induces coordinated strengthening and weakening between neighboring synapses, *J. Neurosci.*, **33**, 9794–9799.
- Arendt, K.L., Sarti, F., and Chen, L. (2013) Chronic inactivation of a neural circuit enhances LTP by inducing silent synapse formation, *J. Neurosci.*, **33**, 2087–2096.
- Goshen, I., and Yirmia, R. (2007) The role of pro-inflammatory cytokines in memory processes and neural plasticity, *Psychoneuroimmunology*, **1**, 337–367.
- Pribrag, H., and Stellwagen, D. (2014) Neuroimmune regulation of homeostatic synaptic plasticity, *Neuropharmacology*, **78**, 13–22.

41. Yirmiya, R., and Goshen, I. (2011) Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis, *Brain Behav. Immun.*, **25**, 181–213.
42. Donna, L., and Gruol, C. (2015) IL-6 regulation of synaptic function in the CNS, *Neuropharmacology*, **96**, 42–54.
43. Tancredi, V., D'Antuono, M., Cafe, C., Giovedi, S., Bue, M.C., D'Arcangelo, G., Onofri, F., and Benfenati, F. (2000) The inhibitory effects of interleukin-6 on synaptic plasticity in the rat hippocampus are associated with an inhibition of mitogen-activated protein kinase ERK, *J. Neurochem.*, **75**, 634–643.
44. Beattie, T.C., Stellwagen, D., Morishita, W., Bresnahan, J.C., Ha, B.K., Von Zastrow, M., Beattie, M.S., and Malenka, R.C. (2002) Control of synaptic strength by glial TNF alpha, *Science*, **295**, 2282–2285.
45. Stellwagen, D., Beattie, E.C., Seo, J.Y., and Malenka, R.C. (2005) Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha, *J. Neurosci.*, **25**, 3219–3228.
46. Grilli, M., Barbieri, I., Basudev, H., Brusa, R., Casati, C., Lozza, G., and Ongini, E. (2000) Interleukin-10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischaemic damage, *Eur. J. Neurosci.*, **12**, 2265–2272.
47. Molina-Holgado, E., Vela, J.M., Arevalo-Martin, A., and Guaza, C. (2001) LPS/IFN-gamma cytotoxicity in oligodendroglial cells: role of nitric oxide and protection by the anti-inflammatory cytokine IL-10, *Eur. J. Neurosci.*, **13**, 493–502.
48. Krieglstein, K., Zheng, F., Unsicker, K., and Alzheimer, C. (2011) More than being protective: functional roles for TGF/activin signaling pathways at central synapses, *Trends Neurosci.*, **34**, 421–429.
49. Yu, C.Y., Gui, W., He, H.Y., Wang, X.S., Zuo, J., Huang, L., Zhou, N., Wang, K., and Wang, Y. (2014) Neuronal and astroglial TGFβ-Smad3 signaling pathways differentially regulate dendrite growth and synaptogenesis, *Neuronal Med.*, **16**, 457–472.
50. Caraci, F., Gulisano, W., Guida, C.A., Impellizzeri, A.A., Drago, F., Puzzo, D., and Palmeri, A. (2015) A key role for TGF-β1 in hippocampal synaptic plasticity and memory, *Sci. Rep.*, **5**, 1–10.
51. Nicolas, C.S., Peineau, S., Amici, M., Csaba, Z., Fatouri, A., Javalet, C., Colett, V.J., Hilderbrandt, L., Seaton, G., Choi, S.L., Sim, S.E., Bradley, C., Lee, K., Zhuo, M., Kaang, B.K., Gressens, P., Dournaud, P., Fitzjohn, S.M., Bortolotto, Z.A., Cho, K., and Collingridge, G.L. (2012) The JAK/STAT pathway is involved in synaptic plasticity, *Neuron*, **73**, 374–390.
52. Copf, T., Goguel, V., Lampin-Saint-Amaux, A., Scaplehorn, N., and Preat, T. (2011) Cytokine signaling through the JAK/STAT pathway is required for long-term memory in *Drosophila*, *PNAS*, **108**, 8059–8064.
53. Rothwell, N.J., and Luheshi, G.N. (2000) Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target, *Trends Neurosci.*, **23**, 618–625.
54. Thornberry, N.A., Bull, H.G., Calaycay, J.R., Chapman, K.T., Howard, A.D., Kosture, M.J., Miller, D.K., Molineaux, S.M., Weidner, J.R., Aunins, J., Elliston, K.O., Avala, J.M., Casano, F.J., Chin, J., Ding, G.J.F., Egger, L.A., Gaffney, E.P., Limjnc, G., Palyha, O.C., Rajn, S.M., Rolando, A.M., Salley, J.P., Yamin, T.T., Lee, T.D., Shively, J.E., Maccross, M., Mumford, R.A., Schmidt, J.A., and Tocci, M.J. (1992) A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1β processing in monocytes, *Nature*, **356**, 768–774.
55. Rothwell, N.J. (1991) Functions and mechanisms of interleukin-1 in the brain, *Trends Pharm. Sci.*, **12**, 430–436.
56. Di Donato, J.A., Nayakawa, M., Rothware, D.M., Zandi, E., and Karin, M. (1997) A cytokine-responsive IκB kinase that activates the transcription factor NF-κB, *Nature*, **388**, 548–554.
57. O'Neill, L.A., and Greene, C. (1998) Signal transduction pathways activated by the IL-1 receptor family: ancient signaling machinery in mammals, insects, and plants, *J. Leukocyte Biol.*, **63**, 650–657.
58. Turnbull, A.V., and Rivier, C.L. (1999) Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action, *Physiol. Rev.*, **79**, 1–71.
59. Kluger, M.J., Kozak, W., Leon, L.R., Soszynski, D., and Conn, C.A. (1998) Fever and antipyreresis, *Prog. Brain Res.*, **115**, 465–475.
60. Krueger, J.M., Fang, J., Taishi, P., Chen, Z., Kushikata, T., and Gardi, J. (1998) Sleep: a physiologic role for IL-1 beta and TNF-alpha, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **856**, 148–159.
61. Diana, A., Van Dam, A.M., Winblad, B., and Schultzberg, M. (1999) Co-localization of interleukin-1 receptor type I and interleukin-1 receptor antagonist with vasopressin in magnocellular neurons of the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus, *Neuroscience*, **89**, 137–147.
62. Pringle, A.K., Gardner, C.R., and Walker, R.J. (1996) Reduction of cerebellar GABA responses by interleukin-1 (IL-1) through an indometacin insensitive mechanism, *Neuropharmacology*, **35**, 147–152.
63. Cunningham, A.J., Murray, C.A., O'Neill, L.A.J., Lynch, M.A., and O'Connor, J.J. (1996) Interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus *in vitro*, *Neurosci. Lett.*, **203**, 17–20.
64. Zhou, C., Ye, H.H., Wang, S.Q., and Chai, Z. (2006) Interleukin-1β regulation of N-type Ca²⁺ channels in cortical neurons, *Neurosci. Lett.*, **403**, 181–185.
65. Wang, C.X., and Shuaib, A. (2002) Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury, *Prog. Neurobiol.*, **67**, 161–172.
66. Miller, L.G., Galpern, W.R., Dunlap, K., Dinarello, C.A., and Turner, T.J. (1991) Interleukin-1 augments gamma-aminobutyric acid A receptor function in brain, *Mol. Pharmacol.*, **39**, 105–108.
67. Plata-Salaman, C.R., and Ffrench-Mullen, J.M. (1992) Interleukin-1 beta depresses calcium currents in CA1 hippocampal neurons at pathophysiological concentrations, *Brain Res.*, **29**, 221–223.
68. Viviani, B., Gardoni, F., and Marinovich, M. (2007) Cytokines and neuronal ion channels in health and disease, *Inter. Rev. Neurobiol.*, **82**, 247–263.
69. Fenster, C.P., Fenster, S.D., Leahy, H.P., Kurschner, C., and Blundon, J.A. (2007) Modulation Kv4.2 K⁺ currents by neuronal interleukin-16, a PDZ domain-containing protein expressed in the hippocampus and cerebellum, *Brain Res.*, **1162**, 19–31.
70. Liu, Z., Fang, X.X., Chen, Y.P., Qiu, Y.H., and Peng, Y.P. (2013) Interleukin-6 prevents NMDA-induced neuronal Ca²⁺ overload via suppression of IP3 receptors, *Brain Injury*, **27**, 1047–1055.
71. Floyd, R., and Krueger, J. (1997) Diurnal variation of TNF alpha in the rat brain, *Neuroreport*, **8**, 915–918.
72. Szelenyi, J. (2001) Cytokines and the central nervous system, *Brain Res. Bull.*, **54**, 329–338.
73. Kinouchi, K., Brown, G., Pasternak, G., and Donner, D. (1991) Identification and characterization of receptors for tumor necrosis factor alpha in the brain, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **181**, 1532–1538.
74. MacEwan, D.J. (2002) TNF receptor subtype signaling: differences and cellular consequences, *Cell Signal.*, **14**, 477–492.
75. Furuno, T., and Nakanishi, M. (2006) Neurotrophic factors and tumor necrosis factor-α induced translocation of NF-κB in rat PC12 cells, *Neurosci. Lett.*, **392**, 240–244.

76. Eder, J. (1997) Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 signalling: do MAPKK kinases connect it all? *Trends Pharmacol. Sci.*, **18**, 319–322.
77. Houzen, H., Kikuchi, S., Kanno, M., Shinpo, K., and Tashiro, K. (1997) Tumor necrosis factor enhancement of transient outward potassium currents in cultured rat cortical neurons, *J. Neurosci. Res.*, **50**, 990–999.
78. Furukawa, K., and Mattson, M.P. (1998) The transcription factor NF- κ B mediates increases in calcium currents and decreases in NMDA- and AMPA/kainite-induced currents induced by tumor necrosis factor- α in hippocampal neurons, *J. Neurochem.*, **70**, 1876–1886.
79. Vezzani, A., and Viviani, B. (2015) Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability, *Neuropharmacology*, **96**, 70–82.
80. Strle, K., Zhou, J.H., Shen, W.H., Broussard, S.R., Johnson, R.W., Freund, G.G., Dantzer, R., and Kelly, K.W. (2001) Interleukin-10 in the brain, *Crit. Rev. Immunol.*, **21**, 427–449.
81. Beattie, M.S., Harrington, A.W., Lee, R., Kim, J.Y., Boyce, S.L., Longo, F.M., Bresnahan, J.C., Hempstead, B.L., and Yoon, S.O. (2002) ProNGF induces p75-mediated death of oligodendrocytes following spinal cord injury, *Neuron*, **36**, 375–386.
82. Schafers, M., and Sorkin, L. (2008) Effects of cytokines on neuronal excitability, *Neurosci. Lett.*, **437**, 188–193.
83. Levin, S.G., and Godukhin, O.V. (2011) Anti-inflammatory cytokines, TGF- β 1 and IL-10, exert anti-hypoxic action and abolish posthypoxic hyperexcitability in hippocampal slice neurons: comparative aspects, *Exp. Neurol.*, **232**, 329–332.
84. Turovskaya, M.V., Turovsky, E.A., Zinchenko, V.P., Levin, S.G., and Godukhin, O.V. (2012) Interleukin-10 modulates $[Ca^{2+}]_i$ response induced by repeated NMDA receptor activation with brief hypoxia through inhibition of InsP₃-sensitive internal stores in hippocampal neurons, *Neurosci. Lett.*, **516**, 151–155.
85. Savina, T.A., Shchipakina, T.G., Levin, S.G., and Godukhin, O.V. (2013) Interleukin-10 prevents the hypoxia-induced decreases in expressions of AMPA receptor subunit GluA1 and alpha subunit of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in hippocampal neurons, *Neurosci. Lett.*, **534**, 279–284.

MODULATING EFFECT OF CYTOKINES ON MECHANISMS OF SYNAPTIC PLASTICITY IN THE BRAIN

S. G. Levin* and O. V. Godukhin

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics,
Russian Academy of Sciences, 142290, Pushchino,
Moscow Region, Russia; E-mail: srg_levin@mail.ru*

Received September 2, 2016
Revision received November 7, 2016

Recent studies have shown that neurons and glia cells from the brain are also capable of producing cytokines and their receptors, and these cytokines mediate essential brain functions during health that lie outside their functions in traditional immune and inflammatory processes. At present, however, it has become clear that many immune molecules (cytokines) can be used constitutively by the brain as signaling molecules involved in molecular and cellular mechanisms serving synaptic plasticity and memory formation. However, the major limitation of the research on this topic is the relatively few cytokines for which sufficient evidence of their effects related to synaptic plasticity as well as learning and memory processes. Most of the research has focused on the involvement of proinflammatory cytokines, such as interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha. In particular, we have no data about the role of antiinflammatory cytokines in the mechanisms of modulation of synaptic plasticity and cognitive functions in the adult mammalian brain. The main goal of this review article is to investigate the mechanisms of modulation of two forms of synaptic plasticity, LTP and homeostatic plasticity, by pro- and antiinflammatory cytokines. Furthermore, study of canonical and noncanonical signaling cascades through which cytokines mediate synaptic modulation are analyzed. The results of this work elucidate conceptual and mechanistic issues pertaining to the role of different cytokines in neuronal and neurobehavioral plasticity.

Keywords: cytokines, synaptic plasticity, interleukin-1 beta, tumor necrosis factor, interleukin-6, interleukin-10