

## Механізми довготривалої потенціації в нейронах гіпокампа

А.О. Настенко, М.С. Веселовський

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: aurum197@bigmir.net

*Довготривала потенціація бере участь у механізмах синаптичної пластичності, забезпечує такі процеси, як пам'ять та навчання і дає можливість нервовій системі живого організму адаптуватися до мінливих умов зовнішнього середовища. Вона являє собою підвищення ефективності глутаматергічних синапсів, що триває значно довше порівняно з іншими різновидами потенціації в нервовій системі. Незважаючи на те, що довготривала потенціація детально досліджувалася, фізіологічні механізми її утворення, що призводять до зростання синаптичної ваги, залишаються не до кінця з'ясованими. Наразі відомо, що її становлення залежить від процесів швидкого аксонного транспорту. Однак невідомо яким чином останній пов'язаний з механізмами індукції та експресії довготривалої потенціації, а також, які речовини транспортуються по аксонам та яким чином вони впливають на синаптичну активність постсинаптичних нейронів. В огляді розглядаються основні фізіологічні механізми, що проходять у нейронах гіпокампа та сприяють індукції та експресії довготривалої потенціації. Аналізуються праці останніх років, присвячені вивченню участі синаптичного маркування, ретроградних месенджерів, морфологічних модифікацій та аксонного транспорту в її виникненні.*

*Ключові слова: довготривала потенціація; синаптичне маркування; ретроградні месенджери; морфологічні модифікації; аксонний транспорт.*

### ВСТУП

У вищих ссавців (в тому числі й у людини) розвитку довготривалої пам'яті передують феномен довготривалої синаптичної потенціації (ДТП). Її вперше відкрито у нейронах гіпокампа кролика [1]. Сутність цього явища полягає в довготривалому підвищенні ефективності глутаматергічних синапсів і характеризується збільшенням синаптичної сили протягом тривалого часу [2]. Здатність хімічних синапсів змінювати свою силу – це одне з кількох явищ, що лежать в основі синаптичної пластичності. З моменту свого першого відкриття ДТП виявлялося в безлічі інших нервових структур, включаючи кору головного мозку, мозочок, мигдалину тощо. Існують припущення, що вона властива всім збудливим синапсам у мозку ссавців [3].

© А.О. Настенко, М.С. Веселовський

Оскільки вважається, що спогади кодуються модифікацією синаптичної сили, ДТП розглядають як один з основних клітинних механізмів, що лежить в основі навчання і пам'яті [2, 4, 5]. Відомо, що вона індукується протягом секунд і може зберігатися впродовж багатьох годин у анестезованої тварини або в зрізі гіпокампа *in vitro* та від кількох днів до місяців у вільно рухомої тварини [6]. У зрізі гіпокампа її можна викликати високочастотним електричним подразненням, наприклад, за допомогою тетанічного стимулу (зазвичай 50 100 стимулів з частотою 100 Гц і більше) до провідного шляху, що досліджується [4]. Для виклику ДТП у культурі нейронів використовуються як електричні, так і хімічні методи. До останньої належать глутамат-, гліцин-, форсколін/роліпраміндукована ДТП тощо. [7]. Хімічні методи дають змогу прово-

дити біохімічний аналіз молекулярних змін у синапсах під час ДТП. Наразі встановлено, що механізм індукції ДТП у гіпокампі зумовлений активацією глутаматергічних синапсів [4, 5, 8]. Виділяючись з синаптичних терміналей пресинаптичних нейронів глутамат взаємодіє з іоно- та метаботропними глутаматергічними рецепторами на мембрані постсинаптичних нейронів, що потенціюються. В результаті цього в постсинаптичних нейронах зростає внутрішньоклітинний вміст  $\text{Ca}^{2+}$ , який активує  $\text{Ca}^{2+}$ -залежні ферменти, запускаючи каскад реакцій фосфорилування, що і призводять до експресії ДТП [8, 9]. Перша фаза становлення ДТП забезпечується роботою кіназ, але не блокується інгібіторами трансляції білків. З часом до механізмів становлення ДТП залучаються механізми експресії генів та білкового синтезу [5, 10]. Загалом виникнення та становлення ДТП є складним та комплексним процесом, до якого залучені пре- та постсинаптичні механізми, екстрасинаптичні зміни та морфологічні модифікації [11–14]. Фізичні і біологічні механізми становлення ДТП до цих пір не до кінця зрозумілі.

### Різновиди довготривалої потенціації

Гіпокамп відіграє основну роль у різних когнітивних функціях, включаючи формування нових епізодичних спогадів та їх класифікацію в часі, просторове навчання, навігацію, уяву, контроль прийому їжі, сон [15]. Забезпечення цих функцій неможливе без участі механізмів синаптичної пластичності до яких належать ДТП та довготривала депресія синаптичної нейротрансмісії [16]. Це пояснює істотне значення гіпокампа як класичного об'єкта для дослідження механізмів ДТП. У гіпокампі виділяють два різновиди ДТП: залежну та незалежну від функціонування рецепторів до N-метил-D-аспартату (NMDA-рецепторів). Інтенсивне подразнення колатералей Шаффера викликає ДТП у нейронах CA1-зони гіпокампа, індукція якої залежить від функціонування

NMDA-рецепторів [9, 17], тоді як ДТП, що виникає у нейронах CA3-зони гіпокампа при подразненні мохоподібних волокон є NMDA-рецепторнезалежною і не блокується інгібіторами NMDA-рецепторів [18–20]. При низькочастотному слабкому подразненні колатералей Шаффера NMDA-рецептори постсинаптичних нейронів не відкриваються, тому що їх іонний канал при низькому мембранному потенціалі блокуються іонами магнію [21]. Таке подразнення активує гальмівні GABA-ергічні інтернейрони, що впливають на GABA<sub>A</sub>-рецептори на мембрані постсинаптичних нейронів, викликаючи надходження до них іонів хлору [4]. Однак при високочастотному подразненні відбувається депресія GABA-опосередкованого синаптичного інгібування, що зумовлена активацією GABA<sub>B</sub>-рецепторів на самих гальмівних інтернейронах [22]. Цей процес не включається у відповідь на низькочастотну передачу збудження, проте при високочастотній передачі за рахунок нього виділяється значно менше ГАМК, що призводить до зміщення балансу в бік збудження [22].

Разом з цим глутамат активує рецептори до  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA-рецептори), через які до постсинаптичних нейронів входять іони натрію [4, 5, 8]. Завдяки цьому мембранний потенціал зростає, що призводить до виходу іонів магнію з каналів NMDA-рецепторів та до їх відкриття. На відміну від AMPA, NMDA-рецептори пропускають іони кальцію, тому їх активація призводить до масивного входу  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  до нейронів [21]. Кальцій, що надходить до нейронів, призводить до фосфорилування ферменту кальмодулінзалежної протеїнкінази II (CaMKII), який, у свою чергу, викликає фосфорилування субодиниць AMPA-рецепторів, підвищуючи їх активність та збільшуючи їх кількість на постсинаптичній мембрані [3, 8]. Екзогенний кальцій також активує ріанодинові рецептори на мембрані ендоплазматичного ретикула та призводить до вивільнення додаткового

Ca<sup>2+</sup> з внутрішньоклітинних депо у внутрішньоклітинне середовище постсинаптичних нейронів [4, 23]. Також до вивільнення Ca<sup>2+</sup> з внутрішньоклітинних депо залучені рецептори до інозитол-3-фосфату (IP3-рецептори) [4, 23]. Механізм дії IP3 зумовлений зв'язуванням глутамату з метаботропними глутаматними рецепторами (mGlu-рецепторами) на мембрані постсинаптичних нейронів [23–25]. Це G-білокзв'язані рецептори, їх активація призводить до зростання активності фосфоліпази C, яка в свою чергу розщеплює мембранний фосфатидилінозитол-4,5-біфосфат до діацилгліцеролу та IP3. Останній при цьому потрапляє у цитоплазму та зв'язується з IP3-рецепторами ендоплазматичного ретикулула, зумовлюючи виділення Ca<sup>2+</sup> з внутрішньоклітинних депо [24, 25].

Іони кальцію в постсинаптичному нейроні зв'язуються з кальмодуліном, що призводить до зростання активності аденілатциклази, це спричинює збільшення вмісту цАМФ у нейроні, внаслідок чого активується протеїнкіназа А, яка в свою чергу впливає на специфічний білок, відповідальний за експресію генів у ядрі [10]. Тобто до механізмів утворення довготривалої пам'яті підключається генетичний апарат клітини. Як наслідок, синтезується РНК, на матриці якої в рибосомах синтезуються білки, що відповідають за процеси пам'яті [5]. Також залучення факторів транскрипції генів при ДТП зумовлене активацією сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази (МАРК/ЕРК) [5, 8, 26]. Остання виступає як точка конвергенції для декількох каскадів сигналізації, котра активується такими факторами, як протеїнкінази А, С, фосфатидилінозитол-3-кіназа, СаМКП тощо [5, 8]. Активація МАРК/ЕРК призводить до фосфорилування низки цитоплазматичних і ядерних молекул, що відповідають за синтез білка і морфологічні модифікації, які лежать в основі становлення ДТП [5, 26]. Ці молекули являють собою ядерні білки (CREB, ATF, ELK1), синаптосомальні протеїни (канали Kv4.2, синапсин), білки, відповідальні

за модифікації цитоскелета (МАР-2, Тау) тощо [5, 8].

Індукція ДТП при стимуляції мохоподібних волокон відбувається без участі NMDA-рецепторів [18, 19]. Становлення цього різновиду ДТП проходить з залученням переважно пресинаптичних механізмів. До них належить пресинаптичне підсилення вивільнення глутамату внаслідок зростання ймовірності виділення синаптичних везикул [27]. Цей процес зумовлений підвищенням інтенсивності надходження Ca<sup>2+</sup> до синаптичної терміналі через потенціалзалежні кальцієві канали. Зростання вмісту Ca<sup>2+</sup> в синаптичній терміналі призводить до збільшення концентрації цАМФ, що активує протеїнкіназу А, яка в свою чергу сприяє інтенсивнішому виділенню синаптичних везикул [28, 29]. Також можлива активація пресинаптичних кайнатних рецепторів та G-білокопосередковане вивільнення Ca<sup>2+</sup> з внутрішньоклітинних депо, що сприяють виділенню синаптичних везикул [30, 31]. Існують також постсинаптичні механізми індукції NMDA-рецепторнезалежної ДТП. До них належать активація постсинаптичних mGlu-рецепторів [32, 33] та потенціалзалежних кальцієвих каналів [34]. Відомі АМРА-рецептори, що здатні пропускати Ca<sup>2+</sup> (СР-АМРА) всередину постсинаптичних нейронів з позаклітинного середовища [20]. Іони кальцію через кальмодулінзалежні кінази та цАМФ підвищують ефективність постсинаптичних мембранних рецепторів та впливають на експресію генів і синтез білків у постсинаптичних нейронах. Також можлива постсинаптична регуляція ДТП внаслідок ретроградної ефринової сигналізації [35].

### Синаптичне маркування

Наразі залишається відкритим питання, яким чином білки, що синтезовані у сомі нейрона забезпечують специфічність входу ДТП і знаходять ті синапси, подразнення яких призвело до її індукції. Існує гіпотеза синаптичного маркування, згідно з якою інтенсивне збуд-

ження у певному синапсі спричинює утворення ланцюга переміщення молекулярних структур до цього синапса, що забезпечує тривалу стійкість ДТП [36]. Синаптична мітка являє собою певний молекулярний механізм, який запускається через інтенсивну синаптичну стимуляцію та призводить до тривалого збереження молекулярних змін у збудженому синапсі [37]. Такою міткою можуть бути специфічні протеїнкінази, модифікації в синаптичних молекулах адгезії, перебудови елементів цитоскелета, активація або переміщення мембранних каналів, локально синтезовані протеїни [38], зростаючий градієнт  $\text{Ca}^{2+}$  [39] тощо. Загалом роль синаптичної мітки можуть відіграти одразу декілька факторів. У будь-якому разі вона відповідає за специфічну доставку мРНК до дендритних шипиків, на яких знаходяться потенційовані синапси [40]. Нейрони синтезують мРНК у ядрі та транспортують її по мікротрубочкам у вигляді рибонуклеопротеїдного комплексу до дендритних шипиків. У його складі виявлено протеїни, що є структурними елементами кальцій-кальмодулінзалежної протеїнкінази 2 (CaMKII) та білка, що регулює активність асоційованих з цитоскелетом протеїнів (ARC) [40, 41]. Комплекс транспортується за допомогою моторного білка KIF5 [41]. Молекули мРНК у цьому комплексі модифіковані за допомогою сплайсингу екзонів та інтронів, що сприяє запобіганню трансляції мРНК під час транспортування [40]. Коли транспортний білок доставив комплекс до дендритного шипика, синаптична мітка забезпечує дисоціацію комплексу від нього. Також вона може сприяти проникненню мікротрубочок до дендритного шипика [42]. Однією з переваг утворення синаптичної мітки є можливість викликати ДТП у відповідь на слабкі подразнення. Мітка у синапсах може мати тимчасовий характер, наступне подразнення синапса після її утворення, ймовірно, викличе експресію ДТП навіть у тому разі, якщо сила обох стимулів окремо була недостатньою для її виникнення

[36]. Загалом синаптична мітка бере участь у становленні пізніх фаз ДТП і відіграє роль у формуванні пам'яті.

Також існує гіпотеза, що білки синтезуються у дендритах локально. Відомо, що в них наявні рибосоми, протеїни та РНК у достатній кількості для автономної трансляції білків відповідальних за експресію ДТП. Також там виявлено мРНК, які кодують субодиниці AMPA-рецепторів та CaMKII [43].

### Ретроградні месенджери

Окрім постсинаптичних  $\text{Ca}^{2+}$ -залежних механізмів у становленні ДТП також беруть участь ретроградні месенджери [3, 44]. Вони викликають пресинаптичні зміни, індукуючи посиленний викид нейромедіатора збільшенням імовірності викиду синаптичних везикул або кількості молекул нейромедіатора в окремих везикулах [44]. Такими ретроградними месенджерами можуть бути арахідонова кислота, оксид азоту, ендоканабіноїди, монооксид вуглецю, нейротрофіни, молекули адгезії, фактор активації тромбоцитів тощо [44, 45]. Ретроградні месенджери інформують пресинаптичний нейрон про те, що стимул, який індукує ДТП, був отриманий постсинаптичним нейроном, забезпечуючи двонаправлений обмін інформацією. Вони можуть або виділятися з постсинаптичних нейронів у міжклітинне середовище [3], або являти собою трансмембранні білки, кадгерини, молекули адгезії нервових клітин (CD56) або ефрінові рецептори, модифікація яких передає сигнал до пресинаптичного нейрона [44, 46]. Ретроградний сигнал може вільно проникати через мембрану, як, наприклад, NO переноситися або за допомогою проникних через мембрану молекул, або екзоцитозу, як нейротрофічний фактор мозку (BDNF) [44]. Якщо цей сигнал має здатність легко дифундувати, то він може впливати не тільки на синапс, який потенційований, а і на інші сусідні синапси [47]. Окрім цього було показано, що через певний час після індукції ДТП зростає збудливість пресинап-

тичного нейрона через зменшення порога його активації. Це пов'язано з регулюванням активності потенціалкерованих  $\text{Na}^+$ -каналів або метаботропних рецепторів у синапсах пресинаптичного нейрона [48]. Отже, як було показано в нервово-м'язових синапсах жаби, ретроградний месенджер може розповсюджуватися всередині пресинаптичного нейрона або запускати каскад реакцій, що впливають не лише на синаптичну терміналь, а і на сому та дендрити [49]. Можливо месенджери дифундують у цитоплазмі або переміщуються до соми використовуючи механізми ретроградного аксонного транспорту. Наразі відомо, що в культурі нейронів гіпокампа аплікація глутамату до пресинаптичного нейрона призводила до індукції ДТП з певною затримкою, що корелювала з довжиною аксона і залежала від швидкого аксонного транспорту [50]. Однак до сих пір не до кінця з'ясовано, які саме речовини транспортуються та яким чином вони впливають на механізми становлення ДТП.

Ретроградні месенджери залучені не лише в процес посилення викиду синаптичних везикул. Формування нових синапсів також вимагає обміну інформацією між пре- і постсинаптичними нейронами на всіх стадіях розвитку [44]. Коли конуси наростання аксонів наближаються до нейрона-мішені, вони починають диференціюватися під дією месенджерів, що ним секретуються. До таких месенджерів можуть належати нейротрофічний фактор мозку (BDNF), що є хемотропним фактором росту аксонів [51], або білок WNT-7a, котрий активує глікогенсинтазу 3 $\beta$ , яка регулює ріст мікротрубочок у конусі наростання [52]. Також фактор росту нервів (NGF) захоплюється нервовими закінченнями та ретроградно транспортується до тіла пресинаптичного нейрона, проявляючи трофічну дію та сприяючи його диференціюванню [53, 54]. Нейротрофіни 3 та 4/5 (NT-3, NT-4/5) теж відповідають за виживання нейронів та дозрівання синапсів [54]. Отже, ретроградні месенджери можуть також бути залученими до механізмів становлення ДТП, викликаючи

морфологічні зміни, які призводять до утворення нових синаптичних зв'язків.

### **Морфологічні змін за умов довготривалої потенціації**

Незважаючи на суттєву роль молекулярних механізмів у становленні ДТП, морфологічні зміни, що відбуваються у синапсах, також беруть участь у її експресії. До них відносять зміни форми, розміру та утворення нових дендритних шипиків, формування нових синаптичних контактів та зміни в організації синапсів, збільшення розміру синапсів та площі синаптичних контактів [55]. Загалом ці зміни призводять до зростання ефективності синаптичної нейропередачі. Наразі відомо, що дендритні шипики є динамічною структурою, вони здатні активно утворюватися та перебудовуватися внаслідок змін актинового цитоскелета [56]. Після індукції ДТП утворюються перфоровані синапси, що мають сегментоване постсинаптичне ущільнення з кількома зонами вивільнення та збільшений розмір [57]. Також відомі такі морфологічні зміни, як дендритні шипики з численними синапсами, мультисинаптичні бутони, що контактують з кількома шипиками, біфуркаційні шипики [58]. Ці синаптичні модифікації з'являються через 30–60 хв після індукції і з часом можуть зникати. Нові шипики рідко утворюють синаптичні контакти в перші години після проростання. Утворення зрілих синапсів може тривати 15–19 год [59]. Таким чином забезпечується висока щільність синаптичних контактів на стійких зрілих дендритних шипиках. Як наслідок організація нових синаптичних мереж відіграє суттєву роль у механізмах становлення пізніх фаз ДТП і в консолідації процесів пам'яті та навчання [55].

### **Роль аксонного транспорту у становленні довготривалої потенціації**

Аксонний транспорт є важливим нейронним механізмом, що забезпечує перенесення клітинних органел, синаптичних везикул, білків, ліпідів та інших сполук на значні від-

стані з високою точністю від соми нейрона до синаптичних терміналей та в зворотному напрямку [60]. Так, наприклад, везикули та органели, що формуються в сомі, транспортуються по мікротрубочкам транспортними білками – кінезінами, а везикули з продуктами розпаду та фактори росту від синаптичних терміналей до соми – динеїнами [60]. Таким чином забезпечується функціонування аксонів та синаптична нейропередача в цілому. Першими, хто висунув гіпотезу щодо залучення механізмів швидкого аксонного транспорту в індукції ДТП, були Lux та Veselovsky [50]. Вони показали, що у культивованих нейронах СА3-зони гіпокампа щура короткочасна (30 с) аплікація розчину з глутаматом до пресинаптичного нейрона методом швидкої локальної суперфузії [61] викликає тривале збільшення амплітуди збуджувальних постсинаптичних струмів в  $1,70 \pm 0,25$  раза. Це збільшення спостерігалось після перфузії з затримкою в хвилини та корелювало з відстанями між пре- та постсинаптичними нейронами [50]. Порівнявши відстані та затримки було виявлено, що сигнал, який може брати участь в індукції ДТП, розповсюджується по аксону зі швидкістю  $98 \pm 13$  мкм/хв, що збігається зі швидкістю швидкого аксонного транспорту в центральній нервовій системі [62]. До того ж культивування нейронів в 10 мкмоль/л розчині колхіцину протягом години призводило до руйнування мікротрубочок. Це перешкоджало процесу швидкого аксонного транспорту та унеможливило індукцію ДТП [50]. Ці факти можуть свідчити про значну роль швидкого аксонного транспорту в механізмах становлення ДТП, однак наразі невідомо, які речовини транспортуються по аксонам та яким чином вони впливають на її індукцію. До таких речовин можуть відноситися білки, асоційовані з ростом (наприклад GAP43). Відомо, що фосфорильований GAP43 регулює зростання викиду нейромедіатора після індукції ДТП [63]. Також він відповідальний за ріст аксонів, що може сприяти морфоло-

гічним змінам при становленні ДТП [64]. Пресинаптична протеїнкіназа С або СаМКІІ також можуть бути задіяні [65]. Відомо, що такі нейротрофічні фактори, як NGF та BDNF, здатні виділятися постсинаптичними нейронами, зв'язуватися з тирозинкіназними рецепторами на аксонних закінченнях та передавати ретроградні сигнали до соми пресинаптичних нейронів [66]. Вони забезпечують не тільки ріст та розвиток нейронів, а й відіграють роль у механізмах пластичності [66]. Ретроградний аксональний транспорт лігандрецепторних комплексів був показаний для трофічних факторів BDNF, NT-3 та NT-4. Ці комплекси транспортуються ретроградно у вигляді сигнальних ендосом, проявляючи кіназну активність як в дистальних аксонах, так і у тілах нейронів [67]. Лігандрецепторні комплекси можуть призводити до зміни збудливості пресинаптичного нейрона, впливаючи на його потенціал- або лігандкеровані іонні канали [54].

Подальші дослідження також вказують на істотне значення аксонного транспорту в індукції ДТП. У цих дослідженнях стимуляція мохоподібних волокон у контролі викликала ДТП у пірамідальних нейронах СА3-зони гіпокампа. Інкубація зрізів протягом години в розчині 25 мкмоль/л нокодазолу призводила до руйнування мікротрубочок у аксонах і до інгібування ДТП [68]. Нокодазол не впливав на збудливість нейронів і не викликав зміну коефіцієнта парної стимуляції [68]. Вважається, що в сомі пресинаптичного нейрона синтезуються білки, що транспортуються до синаптичних терміналей і сприяють становленню стабільної ДТП. На це також вказує той факт, що інкубація зрізів у інгібіторі трансляції – еметині, викликає і інгібування ДТП [68]. Існують дані, що індукція ДТП за допомогою стимуляції мохоподібних волокон *in vivo* спричиняє зростання в зубчатій звивині концентрації мРНК до синапсину I та синтаксину1b [69]. А після стимуляції перфоратного шляху зростала концентрація синапсину, синаптотагміну та синаптофізину в зубчатій звивині [70]. По мікротрубочках в

аксонах антероградно переноситься комплекс синтаксин-синтабулін-KIF5B, що транспортує компоненти активної зони синапсу [71]. Отже, аксонний транспорт впливає не лише на синаптогенез, а і на підтримку функціонального стану сайтів викиду нейромедіатора [68].

Подібні дослідження були проведені на зрізах СА-зони гіпокампа, що культивувалися в розчині 5 мкмоль/л вінкрістину [72]. Встановлено, що останній спричинює деполімеризацію  $\alpha$ -тубуліну та руйнування мережі мікротрубочок у дендритах пірамідальних нейронів. Однак його аплікація не призводила до інгібування ДТП [72]. Амплітуди польових збуджувальних постсинаптичних потенціалів у контролі та після аплікації не відрізнялися і через годину після тетанічної стимуляції становили  $216 \pm 10\%$  від базової лінії. Коефіцієнт парної стимуляції також не змінювався [72]. До того ж було встановлено, що ДТП інгібується, коли оброблені вінкрістином зрізи під час реєстрації потенціалів знаходяться за наявності 1 мкмоль/л інгібітора трансляції – рапаміцину. Отже становлення ДТП залежало від синтезу білка, однак не від цілісності мереж мікротрубочок. Це може свідчити про суттєву роль локального синтезу білків у дендритах пірамідальних нейронів СА1-зони гіпокампа [73]. Також існують дані, що вказують на значення актинового цитоскелета в індукції ДТП [74]. Цитоскелет на основі актину виконує безліч клітинних функцій, включаючи підтримку структурної цілісності, транспорт молекул між внутрішньоклітинними компартментами, а також екзо- і ендцитоз везикул. Деполімеризація ниток актину призводить до інгібування синтезу протеїнкінази М $\zeta$  після тетанічної стимуляції [74]. Ця протеїнкіназа бере участь у стабілізації пізніх фаз ДТП та у консолідації пам'яті [75].

## ВИСНОВОК

Підсумовуючи розглянуті літературні дані, можна констатувати, що до виникнення ДТП

залучені механізми як на молекулярному, так і на клітинному рівнях. Були проведені численні дослідження щодо значення пре- та постсинаптичних процесів, екстрасинаптичних змін та морфологічних модифікацій в її становленні. У різних зонах гіпокампа було виявлено ДТП, що залежить та не залежить від NMDA-рецепторів. Молекулярні механізми, які забезпечують ці два різновиди, суттєво відрізняються. Встановлено, що значну роль в утворенні ДТП відіграє цитоскелет та активний внутрішньоклітинний транспорт. Відомо, що по аксонам від тіла нейрона до синаптичної терміналі транспортуються певні речовини, що беруть участь у механізмах її індукції та експресії. До того ж таким чином транспортуються структурні елементи, що забезпечують морфологічні перебудови синаптичної терміналі. Наразі значення останніх у виникненні ДТП не викликає сумніву.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**A.O. Nastenka, N.S. Veselovsky**

## FORMATION MECHANISMS OF LONG-TERM POTENTIATION IN THE HIPPOCAMPUS NEURONS

*Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv; e-mail: aurum197@bigmir.net*

Long-term potentiation is involved in the mechanisms of synaptic plasticity, provides such processes as memory and learning, and allows the nervous system of a living organism to adapt to changing environmental conditions. It is an increase in the efficiency of glutamatergic synapses, which lasts much longer than other types of potentiation in the nervous system. Despite the fact that long-term potentiation has been studied in detail, the physiological mechanisms of its formation, which lead to an increase of synaptic weight, remain incompletely understood. Well known that long-term potentiation is closely dependent on the processes of rapid axonal transport. However, how axonal transport is related to the mechanisms of long-term

potentiation induction and expression, what substances are transported through axons, and how they affect the synaptic activity of postsynaptic neurons is currently unknown. We review here the main physiological mechanisms that occur in the neurons of the hippocampus and contribute to the formation of long-term potentiation. The works of recent years devoted to the study of the participation of synaptic tagging, retrograde signaling, morphological modifications and axonal transport in formation of the long-term potentiation are analyzed.

Keywords: long-term potentiation; synaptic tagging; retrograde signaling; morphological modifications; axonal transport.

## REFERENCES

- Lomo T. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiol Scand.* 1966;68(277):128.
- Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain.* 2006 Jul;129(7):1659-73.
- Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2004 Sep;44(1):5-21.
- Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993 Jan;361(6407):31-9.
- Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev.* 2004 Jan;84(1):87-136.
- Abraham WC. How long will long-term potentiation last? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003 Apr;358(1432):735-44.
- Molnár E. Long-term potentiation in cultured hippocampal neurons. *Semin Cell Dev Biol.* 2011 Jul;22(5):506-13.
- Sweatt JD. Toward a molecular explanation for long-term potentiation. *Learn Mem.* 1999 Sep-Oct;6(5):399-416.
- Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol.* 1983 Jan;334:33-46.
- Kovács KA, Steullet P, Steinmann M, Do KQ, Magistretti PJ, Halfon O, Cardinaux JR. TORC1 is a calcium- and cAMP-sensitive coincidence detector involved in hippocampal long-term synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007 Mar;104(11):4700-5.
- Castillo PE. Presynaptic LTP and LTD of excitatory and inhibitory synapses. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Feb;4(2):a005728.
- Harney SC, Jane DE, Anwyl R. Extrasynaptic NR2D-containing NMDARs are recruited to the synapse during LTP of NMDAR-EPSCs. *J Neurosci.* 2008 Nov;28(45):11685-94.
- Yang Q, Zhu G, Liu D, Ju JG, Liao ZH, et al. Extrasynaptic NMDA receptor dependent long-term potentiation of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Sci Rep.* 2017 Jun;7(1):3045.
- De Roo M, Klausner P, Garcia PM, Poglia L, Muller D. Spine dynamics and synapse remodeling during LTP and memory processes. *Prog Brain Res.* 2008;169:199-207.
- Iacono G, Benevento M, Dubos A, Herault Y, van Bokhoven H, et al. Integrated transcriptional analysis unveils the dynamics of cellular differentiation in the developing mouse hippocampus. *Sci Rep.* 2017 Dec;7(1):18073.
- Collingridge GL, Peineau S, Howland JG, Wang YT. Long-term depression in the CNS. *Nat Rev Neurosci.* 2010 Jul;11(7):459-73.
- Bliss TV, Collingridge GL. Expression of NMDA receptor-dependent LTP in the hippocampus: bridging the divide. *Mol Brain.* 2013 Jan;6:5.
- Harris EW, Cotman CW. Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl D-aspartate antagonists. *Neurosci Lett.* 1986 Sep;70(1):132-7.
- Nicoll RA, Schmitz D. Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Nov;6(11):863-76.
- Alkadhi KA. NMDA receptor-independent LTP in mammalian nervous system. *Prog Neurobiol.* 2021 Jan 2:101986.
- Li F, Tsien JZ. Memory and the NMDA receptors. *N Engl J Med.* 2009 Jul;361(3):302-3.
- Davies CH, Starkey SJ, Pozza MF, Collingridge GL. GABA autoreceptors regulate the induction of LTP. *Nature.* 1991 Feb 14;349(6310):609-11.
- Hertle DN, Yeckel MF. Distribution of inositol-1,4,5-trisphosphate receptor isotypes and ryanodine receptor isotypes during maturation of the rat hippocampus. *Neuroscience.* 2007 Dec;150(3):625-38.
- Ringsevjen H, Umbach Hansen HM, Hussain S, Hvalby Ø, Jensen V, et al. Presynaptic increase in IP<sub>3</sub> receptor type 1 concentration in the early phase of hippocampal synaptic plasticity. *Brain Res.* 2019 Mar;1706:125-34.
- Taufiq AM, Fujii S, Yamazaki Y, Sasaki H, Kaneko K, et al. Involvement of IP<sub>3</sub> receptors in LTP and LTD induction in guinea pig hippocampal CA1 neurons. *Learn Mem.* 2005 Nov-Dec;12(6):594-600.
- Kelleher RJ 3rd, Govindarajan A, Tonegawa S. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron.* 2004 Sep;44(1):59-73.
- Lushnikova IV, Nikonenko IR, Nikonenko OH, Skibo HH. Spatial distribution of synaptic vesicles in CA1 hippocampal synapses under conditions of induced long-term potentiation in vitro. *Fiziol Zh.* 2008;54(1):35-44.
- Villacres EC, Wong ST, Chavkin C, Storm DR. Type I adenylyl cyclase mutant mice have impaired mossy fiber long-term potentiation. *J Neurosci.* 1998 May;18(9):3186-94.
- Evstratova A, Tóth K. Information processing and synaptic plasticity at hippocampal mossy fiber terminals. *Front Cell Neurosci.* 2014 Feb;8:28.
- Bortolotto ZA, Lauri S, Isaac JT, Collingridge GL. Kainate receptors and the induction of mossy fiber long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003 Apr;358(1432):657-66



31. Lauri SE, Bortolotto ZA, Nistico R, Bleakman D, Ornstein PL, et al. A role for Ca<sup>2+</sup> stores in kainate receptor-dependent synaptic facilitation and LTP at mossy fiber synapses in the hippocampus. *Neuron*. 2003 Jul;39(2):327-41.
32. Kapur A, Yeckel M, Johnston D. Hippocampal mossy fiber activity evokes Ca<sup>2+</sup> release in CA3 pyramidal neurons via a metabotropic glutamate receptor pathway. *Neuroscience*. 2001;107(1):59-69.
33. Yeckel MF, Kapur A, Johnston D. Multiple forms of LTP in hippocampal CA3 neurons use a common postsynaptic mechanism. *Nat Neurosci*. 1999 Jul;2(7):625-33.
34. Barnes SJ, Opitz T, Merckens M, Kelly T, von der Brölie C, Krueppel R, Beck H. Stable mossy fiber long-term potentiation requires calcium influx at the granule cell soma, protein synthesis, and microtubule-dependent axonal transport. *J Neurosci*. 2010 Sep;30(39):12996-3004.
35. Armstrong JN, Saganich MJ, Xu NJ, Henkemeyer M, Heinemann SF, Contractor A. B-ephrin reverse signaling is required for NMDA-independent long-term potentiation of mossy fibers in the hippocampus. *J Neurosci*. 2006 Mar;26(13):3474-81.
36. Frey U, Morris RG. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*. 1997 Feb;385(6616):533-6.
37. Sajikumar S, Navakkode S, Sacktor TC, Frey JU. Synaptic tagging and cross-tagging: the role of protein kinase Mzeta in maintaining long-term potentiation but not long-term depression. *J Neurosci*. 2005 Jun;25(24):5750-6.
38. Martin KC, Kosik KS. Synaptic tagging - who's it? *Nat Rev Neurosci*. 2002 Oct;3(10):813-20.
39. Michmizos D, Koutsouraki E, Asprodini E, Baloyannis S. Synaptic plasticity: a unifying model to address some persisting questions. *Int J Neurosci*. 2011 Jun;121(6):289-304.
40. Redondo RL, Morris RG. Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Jan;12(1):17-30.
41. Kanai Y, Dohmae N, Hirokawa N. Kinesin transports RNA: isolation and characterization of an RNA-transporting granule. *Neuron*. 2004 Aug;43(4):513-25.
42. Hu X, Viesselmann C, Nam S, Merriam E, Dent EW. Activity-dependent dynamic microtubule invasion of dendritic spines. *J Neurosci*. 2008 Dec 3;28(49):13094-105.
43. Steward O, Wallace CS, Lyford GL, Worley PF. Synaptic activation causes the mRNA for the IEG Arc to localize selectively near activated postsynaptic sites on dendrites. *Neuron*. 1998 Oct;21(4):741-51.
44. Tao HW, Poo M. Retrograde signaling at central synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Sep;98(20):11009-15.
45. Regehr WG, Carey MR, Best AR. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron*. 2009 Jul 30;63(2):154-70.
46. Contractor A, Rogers C, Maron C, Henkemeyer M, Swanson GT, Heinemann SF. Trans-synaptic Eph receptor-ephrin signaling in hippocampal mossy fiber LTP. *Science*. 2002 Jun;296(5574):1864-9.
47. Ohno-Shosaku T, Sawada S, Kano M. Heterosynaptic expression of depolarization-induced suppression of inhibition (DSI) in rat hippocampal cultures. *Neurosci Res*. 2000 Jan;36(1):67-71.
48. Ganguly K, Kiss L, Poo M. Enhancement of presynaptic neuronal excitability by correlated presynaptic and postsynaptic spiking. *Nat Neurosci*. 2000 Oct;3(10):1018-26.
49. Cash S, Zucker RS, Poo MM. Spread of synaptic depression mediated by presynaptic cytoplasmic signaling. *Science*. 1996 May;272(5264):998-1001.
50. Lux HD, Veselovsky NS. Glutamate-produced long-term potentiation by selective challenge of presynaptic neurons in rat hippocampal cultures. *Neurosci Lett*. 1994 Sep;178(2):231-4.
51. Tucker KL, Meyer M, Barde YA. Neurotrophins are required for nerve growth during development. *Nat Neurosci*. 2001 Jan;4(1):29-37.
52. Hall AC, Lucas FR, Salinas PC. Axonal remodeling and synaptic differentiation in the cerebellum is regulated by WNT-7a signaling. *Cell*. 2000 Mar;100(5):525-35.
53. Conner JM, Franks KM, Titterness AK, Russell K, Merrill DA, et al. NGF is essential for hippocampal plasticity and learning. *J Neurosci*. 2009 Sep;29(35):10883-9.
54. DiStefano PS, Friedman B, Radziejewski C, Alexander C, Boland P, et al. The neurotrophins BDNF, NT-3, and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons. *Neuron*. 1992 May;8(5):983-93.
55. De Roo M, Klauser P, Garcia PM, Pogliano L, Muller D. Spine dynamics and synapse remodeling during LTP and memory processes. *Prog Brain Res*. 2008;169:199-207.
56. Dunaevsky A, Tashiro A, Majewska A, Mason C, Yuste R. Developmental regulation of spine motility in the mammalian central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 Nov;96(23):13438-43.
57. Neuhoff H, Roeper J, Schweizer M. Activity-dependent formation of perforated synapses in cultured hippocampal neurons. *Eur J Neurosci*. 1999 Dec;11(12):4241-50.
58. Toni N, Buchs PA, Nikonenko I, Povelaitite P, Parisi L, Muller D. Remodeling of synaptic membranes after induction of long-term potentiation. *J Neurosci*. 2001 Aug;21(16):6245-51.
59. Knott GW, Holtmaat A, Wilbrecht L, Welker E, Svoboda K. Spine growth precedes synapse formation in the adult neocortex in vivo. *Nat Neurosci*. 2006 Sep;9(9):1117-24.
- Guedes-Dias P, Holzbaur ELF. Axonal transport: Driving synaptic function. *Science*. 2019 Oct;366(6462):eaaw9997.
60. Veselovsky NS, Engert F, Lux HD. Fast local superfusion technique. *Pflügers Arch*. 1996 Jun;432(2):351-4.
61. Brady ST. Molecular motors in the nervous system. *Neuron*. 1991 Oct;7(4):521-33.
62. Colley PA, Routtenberg A. Long-term potentiation as synaptic dialogue. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993 Jan-Apr;18(1):115-22.
63. Malinow R, Tsien RW. Presynaptic enhancement shown by whole-cell recordings of long-term potentiation in hippocampal slices. *Nature*. 1990 Jul;346(6280):177-80.
64. Malinow R, Schulman H, Tsien RW. Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression

- of LTP. *Science*. 1989 Aug;245(4920):862-6.
65. Goshima Y, Hida T, Gotoh T. Computational analysis of axonal transport: a novel assessment of neurotoxicity, neuronal development and functions. *Int J Mol Sci*. 2012;13(3):3414-30.
66. Ye H, Kuruvilla R, Zweifel LS, Ginty DD. Evidence in support of signaling endosome-based retrograde survival of sympathetic neurons. *Neuron*. 2003 Jul;39(1):57-68.
67. Barnes SJ, Opitz T, Merkens M, Kelly T, von der Brälie C, Krueppel R, Beck H. Stable mossy fiber long-term potentiation requires calcium influx at the granule cell soma, protein synthesis, and microtubule-dependent axonal transport. *J Neurosci*. 2010 Sep;30(39):12996-3004.
68. Hicks A, Davis S, Rodger J, Helme-Guizon A, Laroche S, Mallet J. Synapsin I and syntaxin 1B: key elements in the control of neurotransmitter release are regulated by neuronal activation and long-term potentiation in vivo. *Neuroscience*. 1997 Jul;79(2):329-40.
69. Lynch MA, Voss KL, Rodriguez J, Bliss TV. Increase in synaptic vesicle proteins accompanies long-term potentiation in the dentate gyrus. *Neuroscience*. 1994 May;60(1):1-5.
70. Cai Q, Pan PY, Sheng ZH. Syntabulin-kinesin-1 family member 5B-mediated axonal transport contributes to activity-dependent presynaptic assembly. *J Neurosci*. 2007 Jul;27(27):7284-96.
71. Vickers CA, Wyllie DJ. Late-phase, protein synthesis-dependent long-term potentiation in hippocampal CA1 pyramidal neurons with destabilized microtubule networks. *Br J Pharmacol*. 2007 Aug;151(7):1071-7.
72. Vickers CA, Dickson KS, Wyllie DJ. Induction and maintenance of late-phase long-term potentiation in isolated dendrites of rat hippocampal CA1 pyramidal neurones. *J Physiol*. 2005 Nov;568(Pt 3):803-13.
73. Kelly MT, Yao Y, Sondhi R, Sacktor TC. Actin polymerization regulates the synthesis of PKMzeta in LTP. *Neuropharmacology*. 2007 Jan;52(1):41-5.
74. Pastalkova E, Serrano P, Pinkhasova D, Wallace E, Fenton AA, Sacktor TC. Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science*. 2006 Aug;313(5790):1141-4.

*Матеріал надійшов до редакції 18.09.2021*