

В.Г. Скребицкий, М.Б. Штарк

Научный центр неврологии РАМН, Москва  
Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, Новосибирск

## Фундаментальные основы пластичности нервной системы

Основой пластичности нервной системы является модификация эффективности синаптической передачи: длительная потенцияция или депрессия. Применение современных технологий — регистрация ионных токов отдельных клеток, молекулярно-генетический анализ, нейровизуализация, компьютерное моделирование и другие методы — раскрывают молекулярные механизмы, лежащие в основе синаптической пластичности, что в свою очередь открывает перспективы фармакологической коррекции и генной терапии неврологических расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, алкоголизмом, гипоксией, старением и различными формами нарушения обучения и памяти.

**Ключевые слова:** синаптическая пластичность, гиппокамп, болезнь Альцгеймера.  
(Вестник РАМН. 2012; 9: 39–44).

Под пластичностью в современной нейронауке понимают способность нервной ткани к адаптивным перестройкам [1]. Основой пластичности нервной системы является синаптическая пластичность, т.е. способность синапсов увеличивать или уменьшать свою эффективность в зависимости от определенных функциональных условий. На синаптической пластичности в мозге основаны, по крайней мере, следующие системные процессы:

- развитие нервной системы;
- компенсаторные реакции;
- обучение и память.

В настоящем докладе мы сконцентрируем внимание на синаптической пластичности, лежащей в основе обучения и памяти. Очень важным фактором в этой связи был поиск адекватной модели, которая, с одной стороны, воспроизводила бы реальные физиологические процессы, а с другой — была бы доступна для анализа на молекулярно-биологическом и генетическом уровнях. Такая модель была предложена в 1973 г. норвежскими учеными Блиссом и Ломо [2]. Суть ее продемонстрирована на рис. 1, где видно, что высокочастотная стимуляция коллатералей Шафера (пучка волокон, идущих от поля СА3 к полю СА1 гиппокампа) приводит к значительному увеличению ответа на одиночное раздражение, которое сохраняется в течение десятков минут, часов, дней, а при опре-

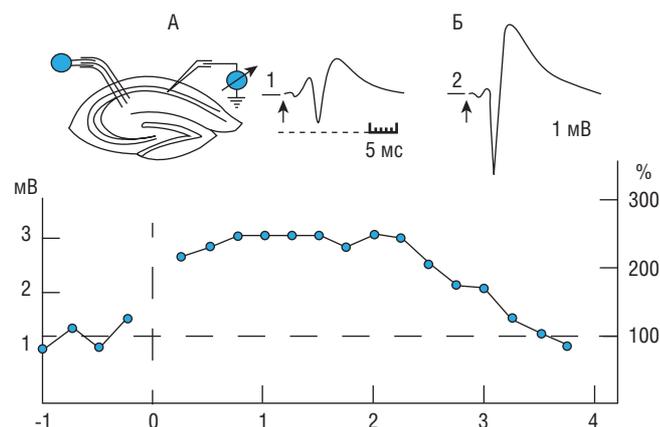


Рис. 1. Длительная потенцияция синаптических связей в гиппокампе.

деленных условиях стимуляции — недель и месяцев, т.е. времени, сопоставимым с реальной памятью и обучением [3]. Это явление получило название длительной потенцияции (ДП). Молекулярные механизмы ДП в настоящее время достаточно хорошо изучены. Они связаны с активацией определенных

V.G. Skrebitskii, M.B. Shtark

Research Center of Neurology Russian Academy of Medical Science, Moscow  
Institute of Molecular Biology and Biophysics Siberian Division of RAMS, Novosibirsk

### The Fundamentals of Neuronal Plasticity

Plasticity of the nervous system is determined by the modification of efficacy of synaptic transmission: long-term potentiation and long-term depression. Different modern technical approaches such as: registration of ionic currents in single neuron, molecular-genetic analysis, neurovisualization, and others reveal the molecular mechanisms of synaptic plasticity. The understanding of these mechanisms, in its turn, stimulates the development of methods of pharmacological correction of different forms of brain pathology such as Alzheimer disease, parkinsonism, alcoholism, aging and others.

**Key words:** Synaptic plasticity, hippocamp, long term potentiation, early genes, protein S-100B, Alzheimer's disease, alcoholism, donepesil, noopept, patch-clamp method, ionic currents.

(Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 9: 39–44).

подтипов глутаматных рецепторов, входом в клетку ионов кальция, запуском внутриклеточных биохимических каскадов, транслокацией циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в ядро клетки, активи-

рующей ранних генов, и, в конечном счете, изменением конформации рецепторного белка и его чувствительности к глутамату, а также образованием новых синапсов (рис. 2).

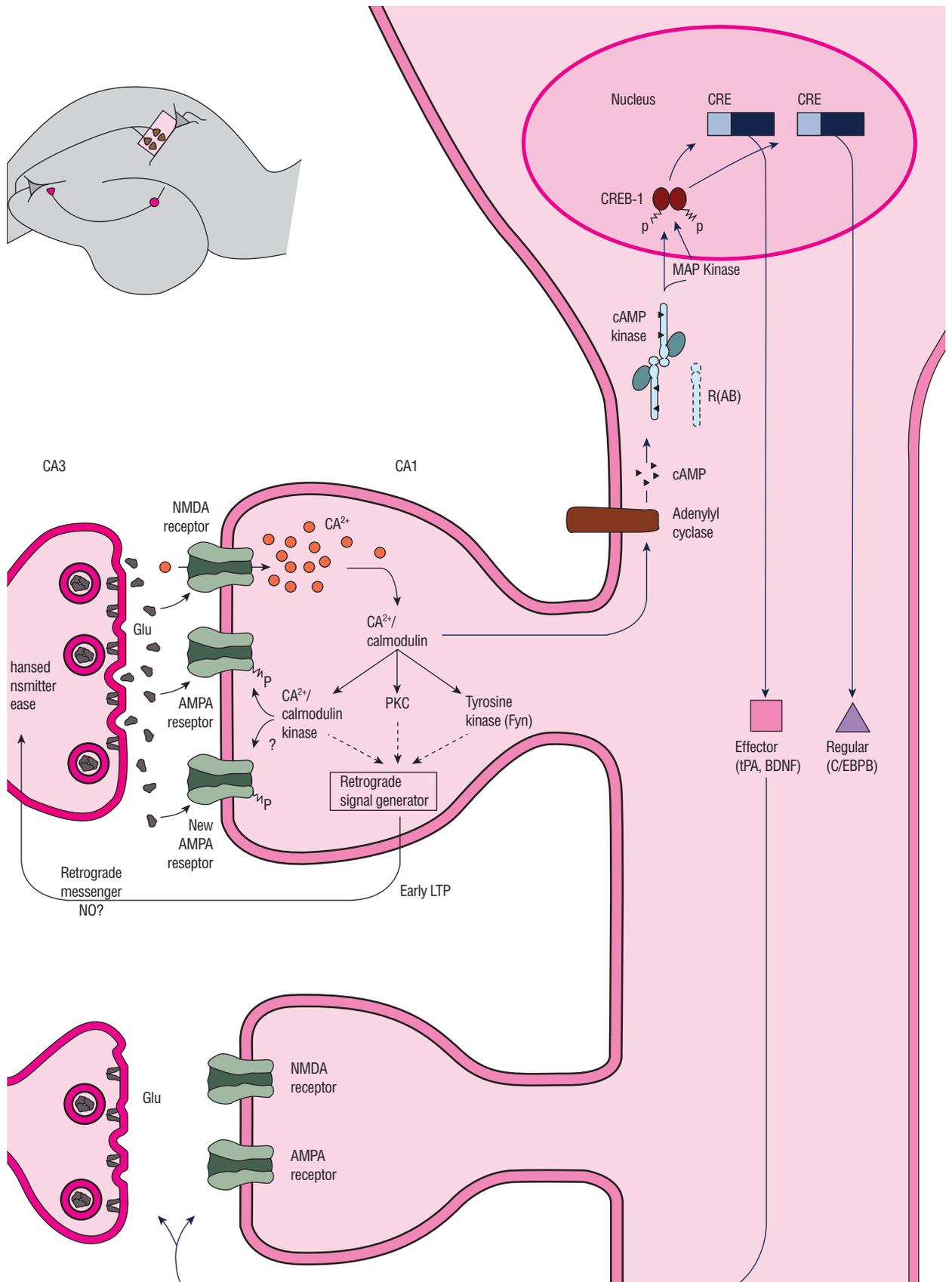
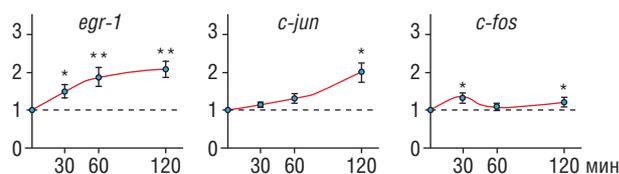


Рис. 2. Молекулярные механизмы длительной потенциации.



**Рис. 3.** Динамика содержания мРНК *egr-1*, *c-jun*, *c-fos* при длительной потенции в поле СА1 гиппокампа крысы.

*Примечание.* По оси абсцисс — время после тетанизации, по оси ординат — кратность увеличения экспрессии относительно контроля (нететанизированные срезы).

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Поскольку активация ранних генов является одним из ключевых звеньев в этой цепочке процессов, мы задались целью изучить динамику содержания матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) для трех ранних генов во время развития ДП. С использованием метода цепной полимеразной реакции (ПЦР) нами было показано, что содержание, по крайней мере, двух из них (*egr-1* *c-jun*) растет параллельно с развитием ДП [4] (рис. 3).

На рис. 4 в виде схемы представлены основные процессы, происходящие в шипике дендрита во время ДП. Упомянутая выше активация ранних генов приводит к транскрипции мРНК, которая транспортируется в шипик

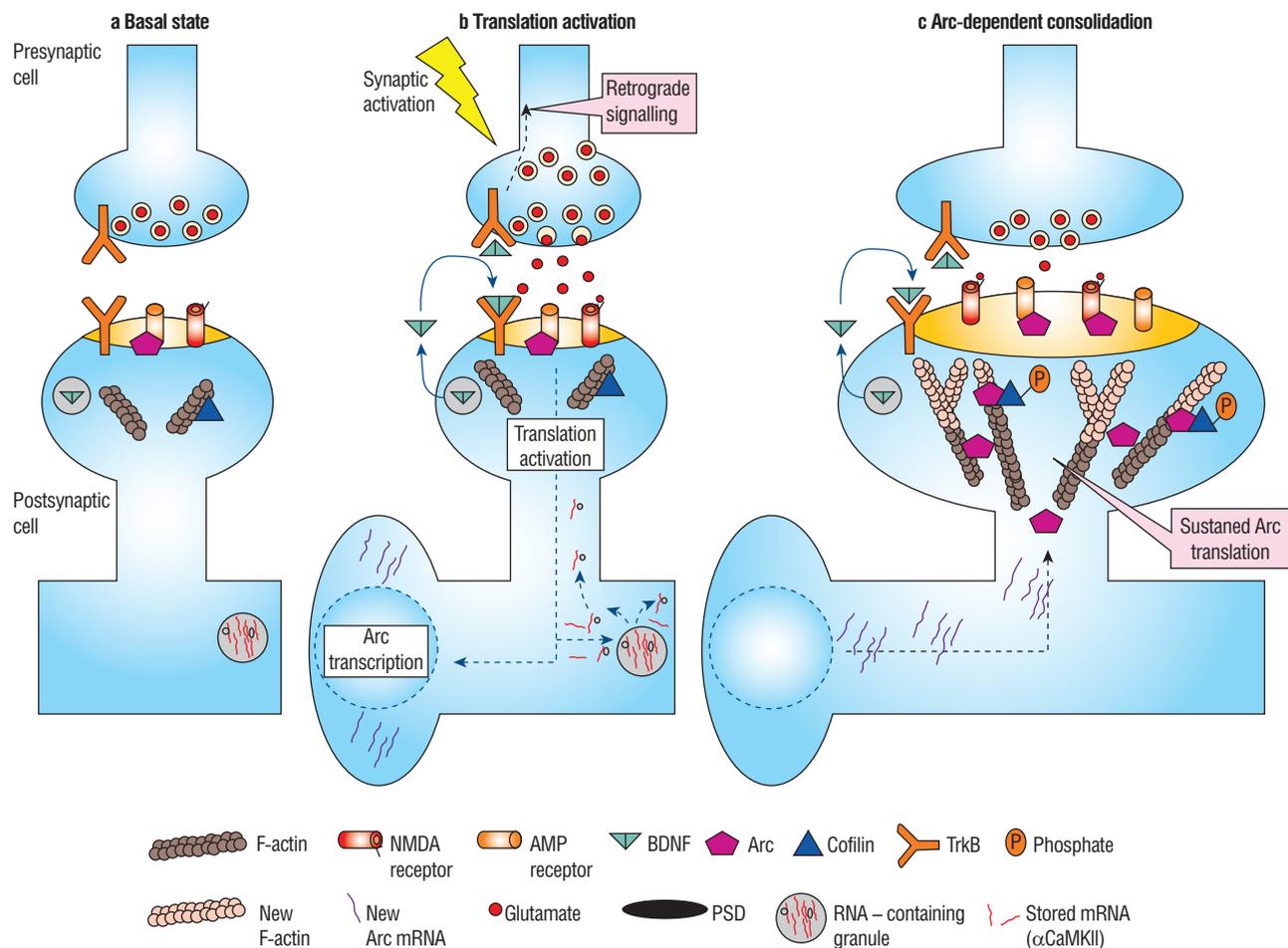
дендрита и там под влиянием выделяющегося медиатора запускает цепь биохимических процессов, приводящих к реструктуризации формы шипика, увеличению постсинаптического уплотнения (т.е. числа постсинаптических рецепторов) и, в конечном счете, увеличению синаптической эффективности [5].

Необходимо также отметить, что помимо возрастания содержания мРНК белков, определяющих эффективность синаптической передачи, нами было обнаружено увеличение содержания мРНК белка S-100B, представленного в основном в глиальных клетках, что поднимает важный вопрос об участии астроглии в регуляции эффективности синаптической передачи [6] (рис. 5).

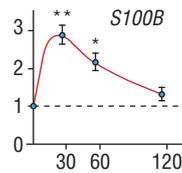
Далее будет рассмотрен вопрос о возможности использования ДП в гиппокампе для анализа различных форм мозговой патологии, связанной с нарушением синаптической пластичности, и путей их фармакологической коррекции. К изучаемым формам патологической пластичности относятся, по крайней мере, следующие:

- действие амилоидного пептида (болезнь Альцгеймера);
- алкоголизм;
- гипоксия;
- старение;
- «генетические нокауты».

Мы остановимся более подробно на изучении двух первых форм нарушений синаптической пластичности.



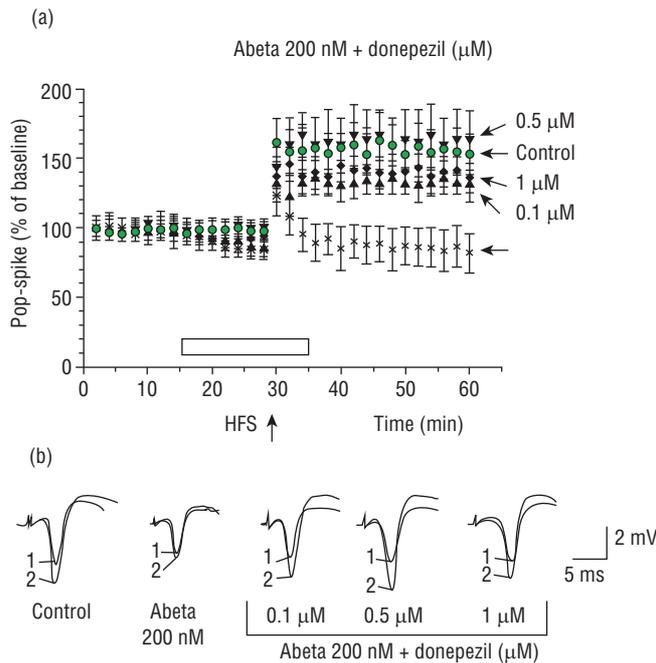
**Рис. 4.** Синаптическая стимуляция приводит к активации синтеза белков в шипике: увеличению числа актиновых нитей и постсинаптических рецепторов.



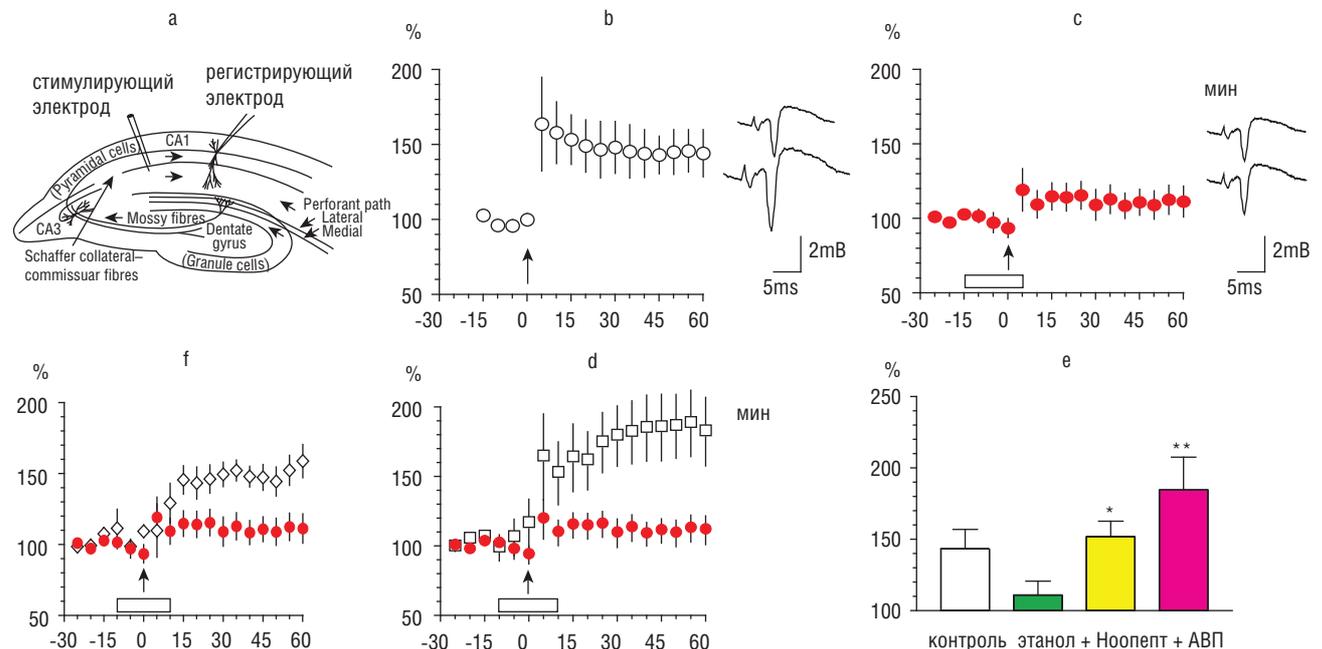
**Рис. 5.** Динамика содержания мРНК S100B при длительной потенции в поле CA1 гиппокампа крысы.

*Примечание.* По оси абсцисс — время после тетанизации, по оси ординат — кратность увеличения экспрессии относительно контроля (нететанизированные срезы).

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .



**Рис. 6.** Донепезил восстанавливает длительную потенциацию, нарушенную амилоидным пептидом (Abeta).



**Рис. 7.** Нарушение длительной потенции в гиппокампе под действием этанола и ее восстановление при совместной аппликации этанола с Ноопептом и АВП(4-9).

Хорошо известно, что болезнь Альцгеймера, являющаяся тяжелым нарушением когнитивных способностей, связана с образованием в мозговой ткани бляшек, образованных  $\beta$ -амилоидным пептидом (Abeta). Механизмы повреждающего действия Abeta на синаптическую пластичность изучены далеко не полно. Мы провели исследование, в котором показали, что введение пептида в проточную жидкость, в которой находится срез гиппокампа, до начала высокочастотной стимуляции приводит к полному подавлению индукции ДП [7].

В то же время введение в проток вместе с Abeta донепезила (препарата, используемого для лечения болезни Альцгеймера) устраняет повреждающее действие пептида дозозависимым способом (рис. 6). Более детально механизмы этого эффекта еще предстоит выяснить.

Другой моделью патологического нарушения когнитивных способностей является подавление ДП при введении в проточную жидкость этилового спирта, который помимо прочих его эффектов является блоком НМДА (N-метил-D-аспартат) подтипа глутаматных рецепторов, что, видимо, определяет его повреждающее действие на ДП. Нами было исследовано действие на синаптические процессы ряда коротких пептидов, обладающих ноотропной активностью и синтезированных в НИИ фармакологии РАМН [8]. Один из них, синтезированный на основе пролина и получивший название Ноопепт, используется в клинической практике и продается в аптеках. Нами было обнаружено, что Ноопепт (наряду с другим пептидом — пироглутамила-спарагином) обладает способностью восстанавливать ДП, нарушенную алкоголем [8] (рис. 7).

Для более детального исследования препарата, мы проанализировали механизм его действия на ионные токи в отдельных пирамидных клетках поля CA1 срезов гиппокампа. На рис. 8 показаны пирамидные клетки в слое *stratum pyramidale* (слева) и отдельная клетка с регистрирующим микроэлектродом (справа); внизу приведены спонтанные тормозные токи, зарегистрированные

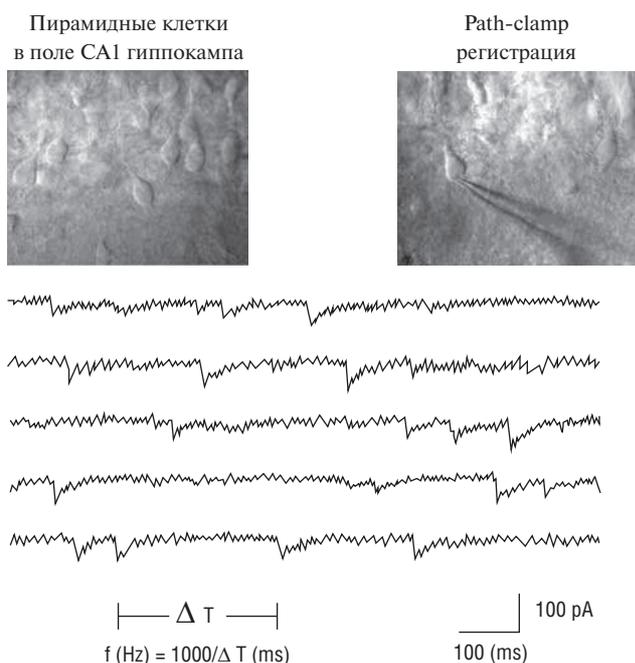


Рис. 8.

в этой клетке. На рис. 9 представлен типичный пример увеличения ноопептом амплитуды (А–Е) и частоты (F) спонтанных тормозных токов. Усиление тонического торможения нейронов гиппокампа, очевидно, лежит в основе анксиолитического действия препарата, возможно, в какой-то степени опосредующего его ноотропную активность. Другая, мнемотропная сторона его действия, возможно, связана с модуляцией глутаматергической передачи, что является дальнейшей задачей нашего исследования.

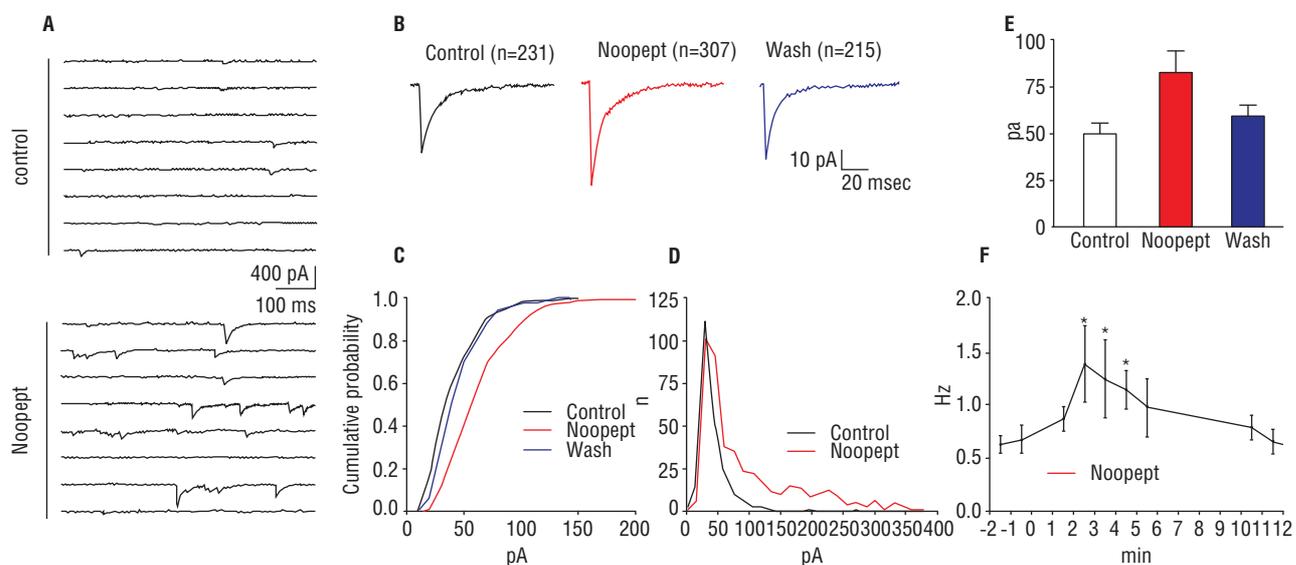


Рис. 9. Действие Ноопепта на амплитуду и частоту спонтанных ТПСТ в пирамидных нейронах поля СА1.

REFERENCES

- Kandel E.R., Schwartz J.H., and Jessell T.M. Principles of Neuronal Science. McGraw-Hill. 2000.
- Bliss T.V.P., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973; 232: 331–336.
- Skrebtskii V.G. Vliyaniye neuroregulyatorov na sinapticheskuyu aktivnost' gippokampa. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 1985; 4: 35–48.
- Sokolova O.O., Shtark M.B., Lisachev P.D., Pustyl'nyak V.O., Epshtein O.I. Dinamika ekspressii rannikh genov pri dolgovremennoi posttetanicheskoi potentsiatsii v pole SA1 gippokampa krysa. *BEBiM.* 2009; 147: 227–229.
- Bramham C.R., Wells D.C. Dendritic mRNA: transport and function. *Nature Publishing Group.* 2007; 8: 776–789.
- Lisachev P.D., Shtark M.B., Sokolova O.O., Pustyl'nyak V.O., Salakhutdinova M.Yu., Epstein O.I. A Comparison of the Dynamics of S100B, S100A1, and S100A6 mRNA Expression in Hippocampal CA1 Area of Rats during Long-Term Potentiation and after Low-Frequency Stimulation. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology.* 2010; Article ID 720958: 1–6.
- Kapai N.A., Bukanova Yu.V., Solntseva E.I., Skrebitsky V.G. Donepezil in a narrow concentration range augments control and impaired by beta-amiloid peptide hippocampal LTP in NMDA-independent manner. *Cell. Molec. Neurobiol.* 2012; 32: 219–226.
- Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U., Trofimov S.S. i dr. Peptidnye analogi piratsetama kak ligandy predpolagaemykh nootropnykh retseptorov. *Khim. Farm. Zhurn.* 1985; 11: 1322–1328.

4. Kapai N.A., Chepkova A.N., Gudasheva T.A. i dr. Amid piroglyutamylasparagina normalizuet razvitie dlitel'noi potentsiat-sii v srezakh gippokampa krys. *Byul. Eksp. Biol i med.* 2004; 8: 176–179.
9. Kondratenko R.V., Derevyagin V.I., Skrebitsky V.G. Novel nootropic dipeptide Noopept increases inhibitory synaptic transmission in CA1 pyramidal cells. *Neuroscience Letters.* 2010; 476: 70–73.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Скребицкий Владимир Георгиевич**, доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАН и РАМН, заведующий лабораторией функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБУ «НЦН» РАМН

**Адрес:** 125319, Москва, ул. Черняховского, д. 4/7

**Тел./факс:** (495) 917-23-82

**E-mail:** skrebitsky@yahoo.com

**Штарк Марк Борисович**, доктор биологических наук, профессор, академик РАМН, руководитель отдела физики и биоинженерии Института молекулярной биологии и биофизики

**Адрес:** 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

**Тел./факс:** (383)335-98-47

**E-mail:** mark@soramn