

УДК 612.822 + 577.35

ГЕТЕРОСИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ: ТЕРМИН, ОБОЗНАЧАЮЩИЙ РАЗНЫЕ ФЕНОМЕНЫ

© 2024 г. И. В. Смирнов, А. Ю. Малышев*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

**e-mail: malyshev@ihna.ru*

Поступила в редакцию 25.04.2024 г.

После доработки 09.09.2024 г.

Принята к публикации 09.09.2024 г.

Считается, что синаптическая пластичность, представляющая собой долговременные изменения эффективности синаптической передачи в виде потенциации и депрессии, является клеточным механизмом обучения и памяти. Долговременную потенциацию и депрессию можно индуцировать в разнообразных экспериментальных условиях с помощью множества протоколов индукции. Одним из таких примеров является протокол, следующий правилу Хебба, когда для индукции пластичности необходима сочетанная активация пре- и постсинаптического нейрона, происходящая в узком временном окне друг относительно друга. Такую пластичность называют гомосинаптической, поскольку те же самые (гомо- — греческая приставка, обозначающая «тот же самый, идентичный») синапсы, которые принимали участие в индукции пластичности, и претерпевают долговременные изменения. Однако, как показывают многочисленные эксперименты, синапсы, которые были неактивны во время индукции пластичности, также подвергаются долговременным модификациям. Этот процесс в исследованиях на млекопитающих получил название гетеросинаптической пластичности (гетеро- — «иной, различный»). Однако исторически впервые термин «гетеросинаптическая пластичность» возник в исследованиях, проведенных на моллюсках, где пластическая модификация синаптической передачи вызывалась сочетанием стимуляции «слабого» и «сильного» синаптических входов. Как впоследствии было показано, потенцирующий эффект стимуляции «сильного» входа в этом случае связан с выбросом нейромодуляторов, в первую очередь серотонина. Позже данный тип пластичности также был показан для млекопитающих, где он получил название модулированной пластичности. В обзоре рассматриваются различные виды гетеросинаптической пластичности, клеточные и молекулярные механизмы их индукции и поддержания и объясняются причины существования в литературе некоторой терминологической путаницы, связанной с данным феноменом.

Ключевые слова: синаптическая пластичность, гетеросинаптическая пластичность, гомосинаптическая пластичность, правило Хебба, нейромодуляция, локально координированная пластичность, структурная пластичность, обучение, память

DOI: 10.31857/S0044467724060019

1. ГЕТЕРОСИНАПТИЧЕСКАЯ ФАСИЛИТАЦИЯ НА АПЛИЗИИ

В 1965 году Кендел и Тауц опубликовали пионерскую работу, в которой описали клеточный механизм, лежащий в основе простого ассоциативного обучения (условного рефлекса) морского моллюска аплизии (Kandel, Taus, 1965a). В серии последовавших затем работ были детально описаны молекулярные, клеточные и поведенческие механизмы простых форм обучения на этом животном. На уровне целого животного ассоциативное обучение заключалось в том, что после ряда сочетаний сильного болевого стимула, нанесенного

в область головы или хвоста, со слабым тактильным (прикосновением к сифону) сам по себе слабый тактильный стимул начинал вызывать оборонительную реакцию, чего не наблюдалось до сочетаний (до обучения) (Kandel, Taus, 1965a). На клеточном уровне было показано, что в основе этого обучения лежит увеличение эффективности синаптической передачи (фасилитация) между механосенсорными нейронами, передающими информацию о прикосновении к сифону, и мотонейронами, опосредующими оборонительную реакцию (отдергивание хвоста или жабры) (Kandel, Taus, 1965b). Как было в дальнейшем показано, клеточным механизмом фасилитации является

выделение специализированными нейронами — интернейронами — нейромодуляторов (главным образом серотонина) одновременно с активацией пре- и постсинаптических нейронов. Данный эффект был назван гетеросинаптической фасилитацией (гетеро- — другой), поскольку другой (т.е. отличный от тестируемого) синапс выступает индуктором пластических изменений. Гетеросинаптическая фасилитация может быть как ассоциативной (как в вышеописанном примере), так и неассоциативной, и тогда на поведенческом уровне это будет выражаться в виде сенситизации. Сенситизация на аплии заключается в том, что если сильный болевой стимул не сочетать со слабым тактильным, то это также приведет к появлению оборонительного ответа на слабый тактильный стимул, но этот ответ будет менее выраженным и исчезнет быстрее, чем в случае с сочетанной стимуляцией (Cagew et al., 1971; Pinsker et al., 1973). В ходе последующих исследований было обнаружено, что ассоциативное обучение и, соответственно, ассоциативная синаптическая фасилитация по своим механизмам являются смешанными, сочетая в себе элементы гомо- и гетеросинаптической пластичности, в то время как неассоциативная сенситизация и лежащая в ее основе фасилитация сенсомоторной синаптической связи являются чисто гетеросинаптическим феноменом (Bailey et al., 2000). Таким образом, в случае сенситизации активация одних только модуляторных нейронов, в первую очередь серотониновых, обеспечивает потенциацию глутаматергической синаптической связи, в которой как пре-, так и постсинаптические нейроны «молчали» во время индукции пластичности. Данный феномен легко воспроизводится на препарате изолированной ЦНС аплии или даже культуре нейронов, когда 5-кратная аппликация серотонина вызывает долговременное, длящееся до нескольких суток увеличение амплитуды синаптической передачи между сенсорным и моторным нейронами (Montarolo et al., 1986). Здесь необходимо отметить, что существует принципиальная разница между первичной культурой нейронов млекопитающих и моллюсков. В первом случае используются незрелые нейроны, извлеченные из эмбрионального мозга, которые в процессе созревания культуры устанавливают между собой синаптические связи в случайном порядке и зачастую формируют свои собственные нормальному мозгу связи, например аутоапсы (Bekkers, 2020). В случае культивирования нейронов моллюсков используются, как правило, идентифицированные и полностью дифференцированные нейроны из мозга взрослых, хотя и молодых особей, и эти нейроны устанавливают между собой только такие связи, которые уже существовали в ЦНС. Поэтому данные, полученные на культивируемых нейронах моллюсков, гораздо более релевантны тому, что происходит в целом мозге, по сравнению

с ситуацией с использованием первичной культуры нейронов коры и гиппокампа лабораторных грызунов. Именно на ко-культивируемых сенсорном и моторном нейронах аплии было показано, что 5-кратная аппликация серотонина вызывает увеличение амплитуды глутаматергического ВПСП между клетками, длящееся более суток (Montarolo et al., 1986). Отличительной особенностью данной системы является то, что пре- и постсинаптический нейрон можно зарегистрировать внутриклеточно при помощи острых электродов, протестировать связь, после чего аккуратно «выйти» из нейронов, поставить чашку в ламинар и на следующий день снова «войти» в нейроны электродами и повторить измерение. Было показано, что аппликация серотонина вызывает увеличение активности ПКА, что, в свою очередь, через МАП-киназу активирует КРЕБ и запускает синтез генов, обеспечивающих в том числе образование новых синаптических связей между клетками (Bartsch et al., 1998; Dash et al., 1990; Kaang et al., 1993; Martin et al., 1997). Если ассоциативная модулированная пластичность, опосредующая формирование условного рефлекса на аплии, была впоследствии показана на позвоночных (см. далее), то модуляторная гетеросинаптическая фасилитация на аплии, при которой один только нейромодулятор может вызвать долговременное изменение эффективности синаптической передачи, как представляется, является феноменом, свойственным только беспозвоночным животным.

Интересно, что на аплии, как и на других животных, существует еще одна форма простейшего обучения — привыкание, или габитуация, которое выражается в том, что оборонительный ответ на тактильный стимул умеренной интенсивности снижается при многократном повторении такого стимула. В основе этой формы пластичности лежат чисто гомосинаптические механизмы — депрессия синаптической передачи между сенсорными и моторными нейронами (Kupfermann et al., 1970; Pinsker et al., 1970).

2. ГЕТЕРОСИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ПОТЕНЦИАЛАМИ ДЕЙСТВИЯ В ПОСТСИНАПТИЧЕСКОМ НЕЙРОНЕ

В 1973 году Bliss и Ломо открыли феномен долговременной потенциации (ДВП) в гиппокампе (Bliss, Lomo, 1973), которая на долгие годы стала одной из главных экспериментальных моделей для изучения механизмов синаптической пластичности. Феномен ДВП заключается в долговременном увеличении амплитуды синаптических ответов после высокочастотной стимуляции волокон пресинаптических нейронов (Bliss, Lomo, 1973).

Затем в 1977 году появляется работа, в которой демонстрируется, что при индукции ДВП синаптических входов, приходящих на апикальные дендриты пирамидных нейронов области CA1 гиппокампа, параллельно возникает долговременная депрессия (ДВД) других синаптических входов, приходящих на базальные дендриты этих же нейронов (Lynch et al., 1977). И наоборот, индукция ДВП на базальных дендритах приводит к ДВД апикальных входов. Снижение эффективности синаптической передачи нестимулируемых входов авторы называют гетеросинаптической долговременной депрессией, поскольку в данном эксперименте модификация, возникшая в одних синапсах, повлияла на эффективность тестируемых (гетеро-, т.е. других) синапсов. При терминологической схожести гетеросинаптической потенциации на апизии и гетеросинаптической депрессии на гиппокампе видно, что между этими явлениями существует принципиальная разница. В первом случае модификация тестируемого синапса обеспечивается нейромодуляторным влиянием серотонинергического (гетеро-, другого) синапса. В случае же гетеросинаптической депрессии на гиппокампе в модели Линча гетеросинаптическая депрессия (ДВД) запускается активностью постсинаптического нейрона (Christofi et al., 1993).

После пионерской работы Линча было опубликовано большое количество исследований, описывающих гетеросинаптические изменения, происходящие в нестимулируемых при выработке гомосинаптической ДВП синаптических входах нейронов (Christie et al., 1994), см. обзор (Chistiakova et al., 2015). Первоначальный анализ результатов экспериментов, где исследовались фокальные синаптические ответы на переживающих срезах гиппокампа, показывал, что гомо- и гетеросинаптическая пластичности являются взаимосвязанными процессами и что гомосинаптическая ДВП на апикальных синапсах индуцирует гетеросинаптическую ДВД на базальных дендритах. Эта идея основывалась на ряде работ, авторы которых обнаружили, что для индукции как гомосинаптической ДВП, так и гетеросинаптической ДВД требуется активация NMDA-каналов (Artola et al., 1990; Desmond et al., 1991; Wickens, Abraham, 1991). Однако в работе Bradler и Barrionuevo было обнаружено, что выработка гетеросинаптической долговременной депрессии возможна и без возникновения гомосинаптической ДВП (Bradler, Barrionuevo, 1990). Кроме того, в одной из работ было показано, что выработка гетеросинаптической ДВД, но не гомосинаптической ДВП, предотвращается блокадой потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа (Wickens, Abraham, 1991).

В последующих экспериментах с внутриклеточной регистрацией было обнаружено, что сама по себе индукция пачек потенциалов действия в постсинаптическом нейроне достаточна для

развития гетеросинаптической ДВД даже в отсутствие синаптической активности (Christofi et al., 1993). В этой работе авторы показали, что в условиях блокады синаптической передачи как с помощью высоких концентраций магния (25 мМ), так и в присутствии антагониста AMPA-рецепторов CNQX долговременная депрессия может быть вызвана в коллатералях Шаффера поля CA1 путем индукции высокочастотных пачек потенциалов действия в постсинаптических нейронах, в том числе в присутствии блокатора NMDA-каналов AP-5. Кроме того, в этой работе также было показано, что индукция гетеросинаптической ДВД является кальций-зависимой. Таким образом, авторы предполагают, что гетеросинаптическая депрессия может вызываться независимо от гомосинаптической ДВП. В последующем такая индукция пластичности высокочастотными пачками потенциалов действия, вызываемых в постсинаптических нейронах, по аналогии с тетанизацией коллатералей Шаффера во время индукции ДВП на срезах гиппокампа, получила название внутриклеточной тетанизации (Volgushev et al., 1994). В 1994 году была опубликована работа, в которой авторы применяли внутриклеточную тетанизацию постсинаптических нейронов поля CA1 гиппокампа в срезах гиппокампа морской свинки и показали, что такая стимуляция приводит в основном к возникновению долговременной потенциации синаптических входов на этот нейрон, приходящих по коллатералям Шаффера (Kuhnt et al., 1994). При этом, однако, часть из зарегистрированных входов подвергалась ДВД. Существующее противоречие между описанными выше работами можно объяснить различиями в использованных протоколах стимуляции постсинаптического нейрона. В работе Кристофи и соавт. всего вызывалось 6–9 пачек потенциалов действия с достаточно низкой частотой, около 30 Гц и длительностью 500 мс, в то время как в работе Кунта и соавторов ДВП возникала при индукции 10–30 пачек потенциалов действия с частотой 100 Гц и длительностью 200 мс. Согласно модели Лисмана направление долговременной синаптической пластичности определяется амплитудой и кинетикой изменения концентрации кальция в постсинаптическом нейроне (Lisman, 1989): кратковременное сильное повышение концентрации кальция в постсинаптическом нейроне является индуктором ДВП, в то время как более медленное низкоамплитудное повышение концентрации кальция индуцирует ДВД, что было продемонстрировано в одной из экспериментальных работ (Yang et al., 1999). Таким образом, можно предполагать, что более высокочастотные и короткие пачки потенциалов действия, использованные в работе Кунта и соавторов, вызывают более высокоамплитудные, но короткие всплески концентрации кальция, которые сами по себе являются индукторами

ДВП, в то время как более длинные низкочастотные пачки потенциалов действия в работе Кристофи и соавт. вызывают медленное низкоамплитудное повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция и таким образом индуцируют ДВД.

Из сказанного выше можно предположить, что в основе феномена гетеросинаптической пластичности, впервые описанного Линчем, лежит обратное проведение пачек потенциалов действия, которые индуцируют вход ионов кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, и в зависимости от частоты и количества потенциалов действия в пачке в синаптических входах на данный нейрон может возникать как гетеросинаптическая ДВП, так и гетеросинаптическая ДВД.

В дальнейшем было показано, что протокол внутриклеточной тетанизации вызывает синаптические перестройки не только в нейронах гиппокампа, но и в клетках различных отделов неокортекса. Достаточно подробно эта модель изучалась на срезах зрительной коры грызунов (Chasse et al., 2021; Chistiakova et al., 1999, 2019; Simonova et al., 2019; Volgushev et al., 1994). В этих работах было показано, что внутриклеточная тетанизация способна вызвать как ДВП, так и ДВД исследуемых синаптических входов. Кроме зрительной коры данный вид пластичности был обнаружен также в слуховой коре (Lee et al., 2012) и таламусе (Sieber et al., 2013). Кроме того, также было показано, что внутриклеточная тетанизация вызывает долговременные синаптические перестройки глутаматергических входов на тормозные интернейроны неокортекса (Chistiakova et al., 2019). Интересно, что схожий вид пластичности был также описан в нейронах виноградной улитки. Так, было показано, что внутриклеточная тетанизация командного нейрона оборонительного поведения виноградной улитки приводит к долговременному увеличению амплитуды ВПСР, вызванных стимуляцией афферентного нерва (Bravagenko et al., 1995). Интересно, что данная потенциация была серотонин-зависимой, однако, по всей видимости, непосредственно в момент выработки пластичности выброс серотонина не происходил, а требовалось лишь его присутствие в мозге на некотором уровне, который достигался лишь в определенные сезоны года (Malyshev et al., 1997).

Таким образом, внутриклеточная тетанизация постсинаптических нейронов является валидной моделью для изучения механизмов гетеросинаптической пластичности не только в гиппокампе, но и в других отделах мозга.

Выше было описано, что применение протокола внутриклеточной тетанизации может приводить к появлению как гетеросинаптической ДВП, так и гетеросинаптической ДВД. При более детальном исследовании этой экспериментальной модели было обнаружено, что данный вид пластичности

носит сбалансированный характер, то есть количество синаптических входов, претерпевающих гетеросинаптическую ДВП после внутриклеточной тетанизации, примерно равно количеству входов, претерпевающих ДВД (Chistiakova et al., 2014). Более того, даже протоколы сочетанной стимуляции, обычно используемые для индукции ДВП, зачастую вызывают развитие ДВД, то есть можно говорить, что направление долговременной синаптической пластичности, кроме используемых экспериментальных моделей, также зависит от каких-то иных факторов, например предыстории данного синапса.

При проведении экспериментов с использованием модели внутриклеточной тетанизации было обнаружено, что направление изменения синаптического ответа после тетанизации положительно коррелирует с изначальным значением коэффициента парной стимуляции (Paired-pulse ratio; PPR), который вычисляется как отношение амплитуды второго синаптического ответа к амплитуде первого при парной стимуляции с небольшим интервалом (например, 50 мс) (Lee et al., 2012; Volgushev et al., 1999). В данных работах показано, что внутриклеточная тетанизация может вызывать как гетеросинаптическую ДВП, так и гетеросинаптическую ДВД, в зависимости от изначального PPR исследуемых синапсов. Принято считать, что PPR является характеристикой пресинаптических волокон (Xu-Friedman, Regehr, 2004). В прямых измерениях было показано, что этот параметр отражает вероятность выброса медиатора в различных синапсах (Dobrunz, Stevens, 1997). Тем не менее этот параметр также зависит и от постсинаптической части синапса и регулируется через кальциевые каналы L-типа и NMDA-рецепторы и не всегда изменяется при изменении вероятности выброса медиатора (Akopian, Walsh, 2002; Manita et al., 2007; Watanabe et al., 2005). Однако поскольку в экспериментах с внутриклеточной тетанизацией исследуется гомогенная популяция нейронов, находящихся в одинаковых условиях, можно предполагать, что в этой ситуации, в первом приближении, PPR является характеристикой именно вероятности выброса медиатора из пресинаптических волокон. Таким образом, в экспериментах с внутриклеточной тетанизацией чисто постсинаптическое воздействие вызывает изменения, которые зависят от состояния пресинапса. Возникает важный для понимания механизмов гетеросинаптической пластичности вопрос: как тетанизируемый постсинаптический нейрон «узнает», какой PPR имеет данный синапс, и должен ли он подвергнуться гетеросинаптической ДВП или ДВД после тетанизации? В одной из работ на срезах зрительной коры крыс было показано, что блокада NMDA-рецепторов с помощью AP-5 приводит к исчезновению гетеросинаптической ДВД, но не гетеросинаптической ДВП,

после внутриклеточной тетанизации (Chistiakova et al., 1999). В ряде работ было показано, что частота миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов, а также фоновая концентрация глутамата в синапсе зависят от вероятности выброса медиатора пресинаптическим окончанием (Prange, Murphy, 1999). Поскольку синаптические входы с низким PPR (склонные к гетеросинаптической ДВД) имеют более высокую вероятность выброса медиатора, то можно полагать, что одним из механизмов, обеспечивающим выбор между гетеросинаптической ДВП и гетеросинаптической ДВД, является фоновая концентрация глутамата в синаптической щели, которая выше у входов с более высокой вероятностью выброса медиатора. Этот результат также косвенно подтверждает, что в описанных экспериментах, в которых исследовался эффект блокатора NMDA-рецепторов на пластичность, вызванную внутриклеточной тетанизацией, значение PPR действительно отражает вероятность выброса медиатора из пресинаптического окончания. Таким образом, для возникновения гетеросинаптической ДВД важен не просто сам факт увеличения внутриклеточной концентрации ионов кальция, но и путь, через который этот кальций поступает внутрь нейронов. Для развития этого типа гетеросинаптической пластичности в дополнение ко входу кальция через каналы L-типа, по всей видимости, необходим также вход кальция через NMDA-каналы.

Внутриклеточная тетанизация пирамидных нейронов неокортекса вызывает сбалансированные изменения в синаптических входах: примерно в трети входов развивается ДВП, в другой трети — ДВД, и оставшуюся треть представляют непластичные синапсы. Тем не менее существует ряд работ, где показано, что внутриклеточная тетанизация может приводить и к несбалансированным изменениям. Во-первых, было показано, что в новообразованных нейронах гиппокампа внутриклеточная тетанизация в основном приводит к ДВП тормозных входов на апикальные дендриты этих клеток (Simonova et al., 2022). С другой стороны, было показано, что внутриклеточная тетанизация приводит к возникновению ДВП ГАМКергических входов на пирамиды 5 слоя боченковой коры (barrel cortex) от парвальбумин-положительных (PV), но не соматостатин-содержащих (SST) нейронов (Lougeço et al., 2014). Поскольку основная часть синаптических входов от PV-интернейронов располагаются перисоматически, а от SST-нейронов приходят на дистальную часть апикального дендрита, авторы предполагают, что использованные в этих экспериментах пачки потенциалов действия не вызывают в дистальных дендритах подъема уровня кальция, достаточного для индукции гетеросинаптической ДВП. Схожая ситуация наблюдалась также в таламокортикальных

нейронах, в которых внутриклеточная тетанизация приводила к развитию ДВП тормозных входов (Sieber et al., 2013).

При исследовании связи изначального PPR с направлением развития гетеросинаптической пластичности было продемонстрировано, что как блокада NO-синтазы (используя блокаторы L-NAME, NOArg), так и добавление сквенджеров NO (PTIO, Hb) в экстраклеточный раствор приводят к тому, что направление гетеросинаптической пластичности перестает зависеть от изначального PPR (Volgushev et al., 2000). Тем не менее в этой работе было также показано, что внутриклеточная тетанизация даже в присутствии блокаторов NO индуцирует гетеросинаптические ДВП и ДВД, хотя в некоторых работах показано, что блокада синтеза NO приводит к нарушению выработки гомосинаптической ДВП на срезах гиппокампа в некоторых моделях (Nicolarakis et al., 1994), а также к нарушению долговременной фазы ДВП (Lu et al., 1999).

Считается, что монооксид азота играет важную роль в ретроградной регуляции пресинаптических окончаний во время выработки синаптической пластичности (Hardingham et al., 2013). Внутриклеточная тетанизация, как показано во многих работах, вызывает изменения как в пре-, так и постсинапсе. В работе Волгушева и соавторов 2000 года (Volgushev et al., 2000) было показано, что внутриклеточная тетанизация приводит к изменению PPR и обратного коэффициента вариации постсинаптических ответов исследуемых синапсов, параметров, отражающих работу пресинапса. При этом блокада NO никак не влияла на данные параметры. Таким образом, можно предполагать, что кроме оксида азота должны существовать иные механизмы обратного сигналинга, модулирующие работу пресинаптических окончаний при индукции данного типа гетеросинаптической пластичности. К сожалению, другие каскады, которые могут быть задействованы в этом процессе, остаются неизученными.

Кроме участия NO в регуляции этого вида гетеросинаптической пластичности было также показано, что важную роль играет пуриnergическая передача, опосредованная A1-аденозиновыми рецепторами. В работе 2021 года на мышцах, нокаутированных по гену этого рецептора, было показано, что внутриклеточная тетанизация нейронов первичной зрительной коры приводила в основном к депрессии синаптических входов (напомним, у нормальных мышечных внутриклеточная тетанизация вызывает как ДВП, так и ДВД), в то время как гомосинаптическая пластичность, индуцированная протоколом сочетанной стимуляции, не была нарушена (Chasse et al., 2021). Кроме того, было показано, что у нокаутных животных не наблюдается явных нарушений в поведенческих тестах на ротороиде и в «открытом поле». Однако

нокаутные мыши теряли способность к повторному обучению в некоторых поведенческих тестах. В этих экспериментах животных сначала учили выбирать зрительный стимул, вознаграждаемый пищевым подкреплением. В этой первой серии экспериментов нокаутные животные не отличались от мышей контрольной группы. Во второй серии экспериментов этих же мышей переучивали, подкрепляя новый зрительный стимул. В результате мыши, у которых был нокаутирован ген аденозинового рецептора, испытывали затруднения в серии экспериментов с переучиванием. Можно предполагать, что данный вид гетеросинаптической пластичности необходим в тех процессах обучения и памяти, где требуется модификация предыдущего опыта. Однако клеточные и молекулярные механизмы влияния аденозина на этот вид пластичности остаются неясными. Интересно, что модельные эксперименты также указывают на то, что нарушения гетеросинаптической пластичности при сохранении гомосинаптической в нейронных сетях приведут к дефициту именно в задачах с переучиванием, при сохранении способности к первоначальному обучению (Volgushev et al., 2016).

При использовании модели внутриклеточной тетанизации возникает вопрос: а наблюдается ли подобный паттерн активности единичных нейронов головного мозга *in vivo*? В действительности при исследовании активности нейронов гиппокампа животных как под наркозом, так и в состоянии бодрствования было показано, что единичные нейроны полей CA1 и CA3 способны генерировать спонтанные пачки ПД, схожие по паттерну с используемыми в экспериментах с внутриклеточной тетанизацией (Bittner et al., 2015; Kowalski et al., 2016; Núñez et al., 1987). Нейроны неокортекса также могут демонстрировать схожую пачечную активность во время медленноволнового сна (Steriade et al., 2001; Timofeev et al., 2001). Однако здесь стоит отметить, что большая часть работ, посвященных регистрации активности единичных нейронов неокортекса во время различных состояний мозга, были выполнены не на грызунах (Timofeev, Chauvette, 2019). Тем не менее можно предполагать, что внутриклеточная тетанизация является достаточно физиологичной моделью для изучения гетеросинаптической пластичности в срезах мозга. Из этого следует, что высокочастотная спонтанная пачечная активность единичных нейронов должна приводить к постоянным перестройкам синаптических связей нейронов *in vivo*, развивающимся по механизмам гетеросинаптической пластичности. Одним из морфологических коррелятов синаптических перестроек пирамидных нейронов является физический размер их шипиков, которые являются местами образования синаптических связей. В достаточно большом количестве работ,

с использованием двухфотонной микроскопии, было показано, что размеры и форма отдельных шипиков нейронов неокортекса могут претерпевать значительные изменения с течением времени, особенно после длительных периодов активности соответствующих отделов мозга, а также во время сна (De Vivo et al., 2017; Maret et al., 2011; Runge et al., 2020). Кроме того, в других работах было показано, что в нейронах гиппокампа также происходят активные перестройки групп шипиков во время поведенческого опыта и сна (Nebeling et al., 2023; Pfeiffer et al., 2018). Постоянно меняющиеся шипики нейрона могут свидетельствовать о происходящих перестройках синаптических связей, развивающихся в том числе по механизмам гетеросинаптической пластичности вследствие спонтанной высокочастотной активности нейронов.

Кроме участия в переобучении, в теоретических работах на модельных нейронах было показано, что гетеросинаптическая пластичность обеспечивает стабильную работу нейронных сетей. Так, нейронная сеть, построенная на правилах только хеббовской синаптической пластичности, с течением времени будет переходить в насыщенное состояние, когда все синаптические веса будут иметь одинаковую максимальную или минимальную величину (Chen et al., 2013). Однако добавление в математическую модель правил гетеросинаптической пластичности, основанных на корреляции PPR с изменением синаптических весов, позволяет стабилизировать эту модельную нейронную сеть.

В недавней работе на пирамидных нейронах первичной зрительной коры мыши было показано, что оптогенетическая тетанизация этих клеток высокочастотными пачками потенциалов действия приводит к долговременным изменениям свойств зрительных ответов. Было обнаружено, что тетанизация вызывает снижение дирекциональной селективности нейронов, при этом ширина ориентационной настройки увеличивается. Авторы предполагают, что гетеросинаптическая пластичность здесь может играть важную гомеостатическую роль в работе нейронных сетей и поддерживать настройку нейрональных ответов в диапазоне, оптимизированном для наиболее эффективного популяционного кодирования максимально большого количества зрительных признаков (Smirnov et al., 2024).

3. ЛОКАЛЬНО КООРДИНИРОВАННАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ («ПЛАСТИЧНОСТЬ МЕКСИКАНСКОЙ ШЛЯПЫ»)

Кроме описанных выше видов гетеросинаптической пластичности существует еще один тип, получивший название «пластичность мексиканской шляпы». Данный термин был впервые введен

в работе (Mapelli, D'Angelo, 2007), в которой исследовалась гомосинаптическая долговременная пластичность синапсов, образованных мшистыми волокнами на гранулярных клетках мозжечка. Авторы проводили регистрацию активности гранулярных клеток микроэлектродной матрицей на срезах мозжечка. Оказалось, что тета-берст-стимуляция мшистых волокон приводит к тому, что потенциация, возникающая в одном месте гранулярного слоя, сопровождается депрессией ответа в соседних местах. Если изобразить профиль такой пластичности, то в центре будет возвышение (потенциация), а по бокам — понижение (депрессия), что напоминает профиль типичной мексиканской шляпы сомбреро. Применительно к гетеросинаптической пластичности впервые этот феномен был описан при исследовании синаптических входов в зубчатую фасцию гиппокампа из энторинальной коры *in vivo*. Так как проекции из латеральной и медиальной энторинальной коры образуют пространственно разделенные синаптические входы на апикальные дендриты пирамидных нейронов зубчатой фасции, авторам удалось исследовать влияние индукции ДВП на независимые синаптические входы, приходящие на соседние участки дендрита регистрируемых нейронов (White et al., 1990). Авторы этой работы показали, что индукция ДВП синаптических входов из одного полушария может вызывать ДВД других входов, приходящих на соседний участок того же дендрита.

В 2003 году Ройер и Паре, используя матрицу стимулирующих электродов, расположенную в базолатеральной миндалине, и регистрируя ответы от вставочных ГАМКергических нейронов миндалины, показали, что выработка LTP или LTD одного из входов приводит к противоположным пластическим изменениям во входах, стимулируемых соседними электродами матрицы. Наблюдаемые гетеросинаптические пластические изменения зависели от кальций-индуцированного высвобождения кальция из внутриклеточных депо (Royer, Paré, 2003).

Наиболее важным отличием данного вида гетеросинаптической пластичности от модели Линча является механизм ее возникновения, обеспечивающий локальность таких гетеросинаптических перестроек. В ранних работах было показано, что синаптическая пластичность «мексиканской шляпы» зависит от активации рецепторов, обеспечивающих кальций-зависимый выход кальция из эндоплазматического ретикула, а также инозитолтрифосфатного рецептора InsP3 (Nishiyama et al., 2000), но не зависит от активации кальциевых каналов L-типа (Scanziani et al., 1996).

Поскольку данный вид синаптической пластичности развивается на очень коротких расстояниях (менее 100 мкм), классические электрофизиологические методы зачастую не обеспечивают достаточной

разрешающей способности для изучения механизмов данного феномена. В связи с этим в достаточно большом количестве работ, посвященных изучению механизмов данного вида гетеросинаптической пластичности, используются различные оптические методы стимуляции и регистрации (El-Boustani et al., 2018; Harvey, Svoboda, 2007; Kleindienst et al., 2011; Letellier et al., 2019; Oh et al., 2015; Tong et al., 2021).

Поскольку пластичность «мексиканской шляпы» затрагивает изменения отдельных синаптических входов на локальных участках дендритов, часто для ее оценки используются морфологические корреляты синаптической пластичности в виде структурных изменений шипикового аппарата. В ряде работ было показано, что после индукции ДВП происходит увеличение объема шипиков, принимающих участие в формировании синаптического ответа, подвергнувшись потенциации (Matsuzaki et al., 2004; O'Donnell et al., 2011; Yang et al., 2008). Однако следует учитывать, что далеко не всегда долговременная синаптическая пластичность сопровождается морфологическими изменениями шипикового аппарата (Thomazeau et al., 2021). Кроме того, при изучении структурной пластичности часто используются экспериментальные модели, в которых стимуляция постсинаптического нейрона осуществляется за счет фотовысвобождения связанного глутамата (анкейджинга), при этом возможные функциональные изменения пресинаптических волокон ускользают от анализа (Magó et al., 2020; Oh et al., 2015; Yang et al., 2008).

Если рассматривать механизмы структурной пластичности, то основные происходящие при ней изменения связаны с перестройкой цитоскелета шипикового аппарата (Runge et al., 2020). В данном обзоре для нас представляют интерес не механизмы морфологических изменений в шипиках постсинаптических нейронов сами по себе, а те сигнальные каскады и молекулы, которые обеспечивают локальную координацию гомо- и гетеросинаптической пластичности. Во-первых, гетеросинаптическая пластичность по типу «мексиканской шляпы», в отличие от пластичности «линчского» типа, запускается высвобождением кальция из эндоплазматического ретикула из кальций-управляемых кальциевых каналов (Nishiyama et al., 2000). Во-вторых, в качестве сигнальных молекул, обеспечивающих локальную координацию синаптической пластичности, здесь выступают белки, способные локально диффундировать вдоль дендрита в соседние шипики. Одной из таких молекул является продукт немедленного раннего гена Arc, мРНК которого локально транслируется в шипиках, подвергающихся гомосинаптической потенциации, после чего белковый продукт диффундирует вдоль дендрита в соседние шипики, связывается с неактивной формой CaMKII β и запускает

в них процессы, приводящие к гетеросинаптической депрессии, вызывая в том числе эндоцитоз AMPA-рецепторов и уменьшение размеров шипика (Okuno et al., 2012). В работе 2018 года было также показано, что данный белок играет важную роль в выработке пластичности рецептивных полей нейронов первичной зрительной коры (El-Boustani et al., 2018). В данной работе зрительная стимуляция области, находящейся рядом с рецептивным полем нейрона, сочетанная с его оптогенетической стимуляцией, приводила к смещению рецептивного поля клетки в сторону области подкрепляемой зрительной стимуляцией. При этом, если рассматривать изменения, возникающие в отдельных синапсах, то шипики, активирующиеся предъявлением подкрепляемых зрительных стимулов, демонстрировали структурную ДВП, в то время как шипики, удаленные от потенцированных входов на 10–30 мкм, демонстрировали гетеросинаптическую ДВД. В случае нокаута гена Arc путем инъецирования shRNA данный пространственный паттерн нарушался и большая часть шипиков начинала демонстрировать ДВП после сочетанной стимуляции. Кроме того, нокаут данного гена также приводит к нарушению пластичности рецептивного поля нейрона (El-Boustani et al., 2018). Кроме белка Arc также было показано, что кальцийнейрин, IP₃- и mGlu-рецепторы, а также молекулы бета-катенина (Bian et al., 2015) необходимы для индукции гетеросинаптической ДВД, но не гомосинаптической ДВП (Oh et al., 2015).

В работе 2021 года на органотипической культуре гиппокампа было показано, что в локально координированной гетеросинаптической ДВД участвует не только постсинапс, но также и пресинапс, в котором происходит изменение вероятности выброса медиатора, обеспечиваемое синтезом и обратной диффузией из пресинапса NO (Tong et al., 2021). В своих экспериментах авторы показывают, что при добавлении блокатора синтеза NO LNAME гетеросинаптическая ДВД меняется на ДВП, при этом возникающие пластические изменения обеспечиваются уже только постсинаптическими механизмами, без изменения вероятности выброса медиатора из пресинапсов. Кроме того, добавление такролимуса, ингибитора кальцийнейрина, приводило к нарушению локальной координации между гомо- и гетеросинаптической пластичностью (Tong et al., 2021).

Гетеросинаптическая пластичность по типу мексиканской шляпы может играть важную роль в различных биологических процессах. Данный вид пластичности может через синаптическую конкуренцию обеспечивать кластеризацию синаптических входов в гиппокампе и неокортексе (Chater, Goda, 2021; Lee et al., 2016; Wilson et al., 2016). Интересно, что в свое время был даже предложен термин *synaptic competition* (синаптическое

соревнование) (Purves, Lichtman, 1980), подразумевающий прямую физическую конкуренцию соседних синапсов за ресурсы (различные белки, необходимые для функционирования синапса, например рецепторы к медиатору). В соответствии с этой концепцией, если один синапс усиливается, то из-за того, что он для своего усиления использовал все имеющиеся в дендрите белки, окружающие синапсы могут ослабляться. Притом что экспериментально конкуренция между соседними элементами за ресурсы показана не была, тем не менее феноменологически события, происходящие между соседними синапсами при выработке пластичности типа «мексиканской шляпы», вполне можно охарактеризовать термином «синаптическое соревнование». Кроме того, согласно некоторым моделям, одним из механизмов формирования энграмм долговременной памяти является кластеризация функционально схожих синаптических входов, в основе которой может лежать гетеросинаптическая пластичность «мексиканской шляпы» (Govindarajan et al., 2006).

В уже цитированной выше работе 2018 года было показано, что гетеросинаптическая пластичность играет важную роль в пластичности рецептивных полей отдельных нейронов зрительной коры (El-Boustani et al., 2018). Интересно, что задействованный в этом процессе немедленный ранний ген Arc является важным белком, принимающим участие в развитии именно синаптической депрессии. У животных с нокаутом по этому гену наблюдаются различные поведенческие нарушения, например, нарушается консолидация памяти: но при этом сохраняется ДВП в гиппокампе (Bramham et al., 2010; Kyurke-Smith et al., 2021). Можно сделать предположение, что Arc является специфической молекулой, необходимой для функционирования только локально координированной гетеросинаптической пластичности, поскольку его нокаут или нокаут не приводят к изменению параметров гомосинаптической пластичности *in vitro* (Kyurke-Smith et al., 2021), но блокируют процессы гетеросинаптической пластичности (El-Boustani et al., 2018), а также поведенческое обучение. В то же время ингибирование многих других каскадов, например кальцийнейрина, приводит к нарушению как развития гомосинаптической ДВД, так и формирования пластичности «мексиканской шляпы».

4. МОДУЛИРОВАННАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ У ПОЗВОНОЧНЫХ

Интересно, что гетеросинаптическая пластичность, очень похожая на ту, что была первоначально описана на аплизии, была впоследствии показана на срезах мозга грызунов. Так, в работе Ягишита и соавторов изучалась пластичность

синаптических входов проекционных нейронов стриатума (Yagishita et al., 2014). В этой работе использовалось фотовысвобождение связанного глутамата, которое производилось при помощи двухфотонного микроскопа непосредственно возле шипика постсинаптического нейрона. Каждое такое высвобождение («пафф») вызывало постсинаптический возбуждающий ток. Авторы использовали парадигму STDP: один пафф глутамата через 10 мс подкреплялся пачкой внутриклеточно индуцированных потенциалов действия. Всего подавалось 150 таких сочетаний. Как было показано в работе, сами по себе подобные сочетания не приводили ни к изменению размеров стимулируемого шипика (основному критерию синаптической пластичности, используемому в данной работе), ни к увеличению возбуждающего постсинаптического тока, вызванному аппликацией глутамата. Однако если во время сочетаний производилась оптогенетическая стимуляция дофаминергических волокон или локальная аппликация дофамина, то тот же протокол сочетаний приводил к значительному увеличению размеров шипика, при том что соседние шипики не менялись. Интересно, что существовало сравнительно узкое временное окно, в котором выброс дофамина приводил к потенциации искусственного синапса: от 0.3 до 2 секунд после паффа глутамата. Таким образом, в данном протоколе для выработки долговременных синаптических изменений была необходима активация модуляторной системы, в данном случае дофаминергической.

В другой показательной работе, проведенной на срезах зрительной коры мышей, был также продемонстрирован феномен модулированной пластичности у позвоночных (He et al., 2015). В этой статье авторы регистрировали внутриклеточно пирамидные нейроны 2–3-го слоя неокортекса мышей и экстраклеточно стимулировали синаптические входы, идущие со стороны 4-го слоя. Здесь также использовалась парадигма слабой STDP, когда за 10 мс до (протокол «пост-пре») или через 10 мс после (протокол «пре-пост») ВПСП в постсинаптической клетке индуцировалась короткая пачка потенциалов действия. Всего проводилось 200 таких сочетаний с частотой 10 Гц. Один из протоколов должен был вызвать потенциацию, а другой — депрессию синаптической передачи. Однако оказалось, что сам по себе выбранный протокол не приводил к каким-либо изменениям в амплитуде постсинаптических ответов. Затем, в следующих сериях экспериментов, через 10 секунд после окончания сочетаний, в течение 10 секунд проводилась аппликация одного из следующих нейромодуляторов: норэпинефрина, серотонина, дофамина или ацетилхолина. Оказалось, что аппликация норэпинефрина приводила к манифестации долговременной потенциации в протоколе «пре-пост», а аппликация серотонина — к манифестации долговременной депрессии

в протоколе «пост-пре». Все остальные протестированные нейромодуляторы не оказали сколько-нибудь выраженного влияния на выработку синаптической пластичности (He et al., 2015).

Таким образом, описанные выше эксперименты укладываются в концепцию, высказанную Кенделом в своем обзоре 2000 года, о том, что хеббовская гомосинаптическая пластичность лишь оставляет в синапсе некую недолговременную метку, «elegibility trace». Долговременная модификация такого синапса происходит лишь в случае, если на него в нужном временном окне подействует определенный нейромодулятор (Bailey et al., 2000). Данная концепция, получившая также название «reward-based learning», или «правило трехфакторного обучения», снимает проблему с разными временными шкалами: миллисекундной временной шкалой, на которой происходит выработка хеббовской пластичности, и гораздо более медленным поведенческим обучением (Brzosko et al., 2019). Кроме того, с точки зрения теории информации гомосинаптическая пластичность является «обучением без учителя», что в плане работы нейронных сетей (как искусственных, так и естественных) является более слабым протоколом, чем «обучение с учителем», которым является «reward-based learning» (Frémaux, Gerstner, 2015).

В литературе сложно найти прямое подтверждение того, что чисто гомосинаптические процессы без нейромодуляции могут или не могут вызвать действительно долговременные модификации синапсов, поскольку практически все эксперименты с STDP, в которых четко контролируется активность пре- и постсинаптического нейрона и можно исключить активацию модуляторных систем непосредственно в момент выработки пластичности, проводятся с использованием инвазивных методов регистрации, что ограничивает длительность эксперимента временем не более часа. Тем не менее можно найти примеры, показывающие, что точка зрения, высказанная в обзоре 2000 года, о том, что без нейромодуляции вообще невозможна долговременная синаптическая пластичность, излишне радикальна. Так, в работе на культивируемых нейронах гиппокампа, где полностью отсутствуют модуляторные нейроны, поскольку тела этих клеток находятся в других структурах мозга и не попадают при выделении в культуральную чашку, была показана возможность развития долговременных форм синаптической пластичности, которая длилась на протяжении многих суток и зависела от процессов транскрипции и трансляции (Arnold et al., 2005).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, термином «гетеросинаптическая пластичность» в настоящее время обозначается несколько принципиально различных феноменов,

имеющих разные механизмы развития и разное функциональное значение для работы нейронных сетей. Модулированная пластичность, впервые описанная как гетеросинаптическая фасилитация на аплизии, для своей индукции требует активации в момент выработки той или иной нейромодуляторной системы. Основная роль этого типа пластичности — поведенческое обучение с подкреплением. Гетеросинаптическая пластичность, индуцированная потенциалами действия в постсинаптическом нейроне, запускается входом кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, которые открываются вследствие обратного распространения потенциалов действия по дендритному дереву постсинаптического нейрона. Одним из механизмов развития этого вида пластичности является диффузия различных ретроградных посредников в пресинапс и индукция там пресинаптических изменений. Была показана роль оксида азота, однако имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о вовлечении и других систем ретроградных посредников. Основная роль этого типа пластичности — стабилизация работы нейронных сетей за счет уравнивания дестабилизирующих эффектов хеббовской пластичности. Локально координированная пластичность (пластичность «мексиканской шляпы») запускается входом кальция через NMDA-каналы в потенцированном синапсе (шипике), что, в свою очередь, вызывает кальций-зависимый релиз кальция из эндоплазматического ретикулума и последующую диффузию различных сигнальных молекул, в первую очередь продукта немедленного раннего гена Arc, в соседние синапсы (соседние шипики), где развивается синаптическая депрессия, сопровождающаяся снижением размеров депрессированных шипиков. Роль данного типа пластичности состоит в кластеризации функционально схожих синаптических входов, что, предположительно, увеличивает эффективность работы нейронной сети.

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Смирнов, А.Ю. Малышев — концепция, работа с литературными источниками, написание текста, редактирование текста статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 20-15-00398П.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания проведенных непосредственно авторами оригинальных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Статья не содержит описания оригинальных экспериментальных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Akopian G., Walsh J.P.* Corticostriatal paired-pulse potentiation produced by voltage-dependent activation of NMDA receptors and L-type Ca²⁺ channels. *J. Neurophysiol.* 2002. 87 (1): 157–165.
- Arnold F.J.L., Hofmann F., Bengtson C.P., Wittmann M., Vanhoutte P., Bading H.* Microelectrode array recordings of cultured hippocampal networks reveal a simple model for transcription and protein synthesis-dependent plasticity. *J. Physiol.* 2005. 564 (1): 3–19.
- Artola A., Bröcher S., Singer W.* Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature.* 1990. 347 (6288): 69–72.
- Bailey C.H., Giustetto M., Huang Y.Y., Hawkins R.D., Kandel E.R.* Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing Hebbian plasticity and memory? *Nat. Rev. Neurosci.* 2000. 1 (1): 11–20.
- Bartsch D., Casadio A., Karl K.A., Serodio P., Kandel E.R.* CREB1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation. *Cell.* 1998. 95 (2): 211–223.
- Bekkers J.M.* Autaptic cultures: methods and applications. *Front. Synaptic Neurosci.* 2020. 12 (4): 1–20.
- Bian W.J., Miao W.Y., He S.J., Qiu Z., Yu X.* Coordinated spine pruning and maturation mediated by inter-spine competition for cadherin/catenin complexes. *Cell.* 2015. 162 (4): 808–822.
- Bittner K.C., Grienberger C., Vaidya S.P., Milstein A.D., Macklin J.J., Suh J., Tonegawa S., Magee J.C.* Conjunctive input processing drives feature selectivity in hippocampal CA1 neurons. *Nat. Neurosci.* 2015. 18 (8): 1133–1142.
- 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 (2): 331–356.
- Bliss T.V., 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 (2): 331–356.

- Bradler J.E., Barrionuevo G.* Heterosynaptic correlates of long-term potentiation induction in hippocampal CA3 neurons. *Neuroscience*. 1990. 35 (2): 265–271.
- Bramham C.R., Alme M.N., Bittins M., Kuipers S.D., Nair R.R., Pai B., Panja D., Schubert M., Soule J., Tiron A., Wibrand K.* The Arc of synaptic memory. *Exp. Brain Res.* 2010. 200 (2): 125–140.
- Bravarenko N.I., Gusev P.V., Balaban P.M., Voronin L.L.* Postsynaptic induction of long-term synaptic facilitation in snail central neurones. *Neuroreport*. 1995. 6 (8): 1182–1186.
- Brzosko Z., Mierau S.B., Paulsen O.* Neuromodulation of spike-timing-dependent plasticity: past, present, and future. *Neuron*. 2019. 103 (4): 563–581.
- Carew T.J., Castellucci V.F., Kandel E.R.* An analysis of dishabituation and sensitization of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Int. J. Neurosci.* 1971. 2 (2): 79–98.
- Chasse R., Malyshev A., Fitch R.H., Volgushev M.* Altered heterosynaptic plasticity impairs visual discrimination learning in adenosine A1 receptor knock-out mice. *J. Neurosci.* 2021. 41 (21): 4631–4640.
- Chater T.E., Goda Y.* My Neighbour Hetero – deconstructing the mechanisms underlying heterosynaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2021. 67: 106–114.
- Chen J.-Y., Lonjers P., Lee C., Chistiakova M., Volgushev M., Bazhenov M.* Heterosynaptic plasticity prevents runaway synaptic dynamics. *J. Neurosci.* 2013. 33 (40): 15915–15929.
- Chistiakova M., Balaban P., Eysel U.T., Volgushev M.* NMDA receptor blockade prevents LTD, but not LTP induction by intracellular tetanization. *Neuroreport*. 1999. 10 (18): 3869–3874.
- Chistiakova M., Bannon N.M., Bazhenov M., Volgushev M.* Heterosynaptic plasticity: Multiple mechanisms and multiple roles. *Neuroscientist*. 2014. 20 (5): 483–498.
- Chistiakova M., Bannon N.M., Chen J.-Y., Bazhenov M., Volgushev M.* Homeostatic role of heterosynaptic plasticity: models and experiments. *Front. Comput. Neurosci.* 2015. 9: 89.
- Chistiakova M., Ilin V., Roshchin M., Bannon X.N., Malyshev A., Kisvárdy Z., Volgushev M.* Distinct heterosynaptic plasticity in fast spiking and non-fast-spiking inhibitory neurons in rat visual cortex. 2019. *Journal of Neuroscience*, 39(35): 6865–6878.
- Christie B.R., Kerr D.S., Abraham W.C.* Flip side of synaptic plasticity: Long-term depression mechanisms in the hippocampus. *Hippocampus*. 1994. 4 (2): 127–135.
- Christofi G., Nowicky A.V., Bolsover S.R., Bindman L.J.* The postsynaptic induction of nonassociative long-term depression of excitatory synaptic transmission in rat hippocampal slices. *J. Neurophysiol.* 1993. 69 (1): 219–229.
- Dash P.K., Hochner B., Kandel E.R.* Injection of the cAMP-responsive element into the nucleus of *Aplysia* sensory neurons blocks long-term facilitation. *Nature*. 1990. 345 (6277): 718–721.
- De Vivo L., Bellesi M., Marshall W., Bushong E.A., Ellisman M.H., Tononi G., Cirelli C.* Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*, 2017. 355(6324): 507–510.
- Desmond N.L., Colbert C.M., Zhang D.X., Levy W.B.* NMDA receptor antagonists block the induction of long-term depression in the hippocampal dentate gyrus of the anesthetized rat. *Brain Res.* 1991. 552 (1): 93–98.
- Dobrunz L.E., Stevens C.F.* Heterogeneity of release probability, facilitation, and depletion at central synapses. *Neuron*. 1997. 18 (6): 995–1008.
- El-Boustani S., Ip J.P.K., Breton-Provencher V., Knott G.W., Okuno H., Bito H., Sur M.* Locally coordinated synaptic plasticity of visual cortex neurons in vivo. *Science*. 2018. 360 (6395): 1349–1354.
- Frémaux N., Gerstner W.* Neuromodulated spike-timing-dependent plasticity, and theory of three-factor learning rules. *Front. Neural Circuits*. 2015. 9: 85.
- Govindarajan A., Kelleher R.J., Tonegawa S.* A clustered plasticity model of long-term memory engrams. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. 7 (7): 575–583.
- Hardingham N., Dachtler J., Fox K.* The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis. *Front. Cell. Neurosci.* 2013. 7: 190.
- Harvey C.D., Svoboda K.* Locally dynamic synaptic learning rules in pyramidal neuron dendrites. *Nature*. 2007. 450 (7173): 1195–1200.
- He K., Huertas M., Hong S.Z., Tie X., Hell J.W., Shouval H., Kirkwood A.* Distinct eligibility traces for LTP and LTD in cortical synapses. *Neuron*. 2015. 88 (3): 528–538.
- Kaang B.-K., Kandel E.R., Grant S.G.N.* Activation of cAMP-Responsive genes by stimuli that produce long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons. *Neuron*. 1993. 10 (3): 427–435.
- Kandel E.R., Tauc L.* Heterosynaptic facilitation in neurones of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*. *J. Physiol.* 1965a. 181 (1): 1–27.
- Kandel E.R., Tauc L.* Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*. *J. Physiol.* 1965b. 181 (1): 28–47.
- Kleindienst T., Winnubst J., Roth-Alpermann C., Bonhoeffer T., Lohmann C.* Activity-Dependent Clustering of Functional Synaptic Inputs on Developing Hippocampal Dendrites. *Neuron*, 2011. 72(6): 1012–1024.
- Kowalski J., Gan J., Jonas P., Pernía-Andrade A.J.* Intrinsic membrane properties determine hippocampal differential firing pattern in vivo in anesthetized rats. *Hippocampus*. 2016. 26 (5): 668–682.
- Kuhnt U., Kleschevnikov A., Voronin L.L.* Long-term enhancement of synaptic transmission in the hippocampus after tetanization of single neurones by short intracellular current pulses. 1994. 14(2): 115–123.
- Kupfermann I., Castellucci V., Pinsker H., Kandel E.* Neuronal correlates of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science*. 1970. 167 (3926): 1743–1745.
- Kyrke-Smith M., Volk L.J., Cooke S.F., Bear M.F., Huganir R.L., Shepherd J.D.* The immediate early gene Arc is not required for hippocampal long-term potentiation. *J. Neurosci.* 2021. 41 (19): 4202–4211.

- Lee C.M., Stoelzel C., Chistiakova M., Volgushev M. Heterosynaptic plasticity induced by intracellular tetanization in layer 2/3 pyramidal neurons in rat auditory cortex. *J. Physiol.* 2012. 590 (10): 2253–2271.
- Lee K.F.H., Soares C., Thivierge J.P., Béique J.C. Correlated synaptic inputs drive dendritic calcium amplification and cooperative plasticity during clustered synapse development. *Neuron.* 2016. 89 (4): 784–799.
- Letellier M., Levet F., Thoumine O., Goda Y. Differential role of pre- and postsynaptic neurons in the activity-dependent control of synaptic strengths across dendrites. *PLoS Biol.* 2019. 17 (6): e2006223.
- Lisman J. A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1989. 86 (23): 9574–9578.
- Lourenço J., Pacioni S., Rebola N., Woerden G.M. van, Marinelli S., DiGregorio D., Bacci A. Non-associative potentiation of perisomatic inhibition alters the temporal coding of neocortical layer 5 pyramidal neurons. *PLoS Biol.* 2014. 12 (7): e1001903.
- Lu Y.F., Kandel E.R., Hawkins R.D. Nitric oxide signaling contributes to late-phase LTP and CREB phosphorylation in the hippocampus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1999. 19 (23): 10250–10261.
- Lynch G.S., Dunwiddie T., Gribkoff V. Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature.* 1977. 266 (5604): 737–739.
- Magó Á., Weber J.P., Ujfalussy B.B., Makara J.K. Synaptic plasticity depends on the fine-scale input pattern in thin dendrites of CA1 pyramidal neurons. *J. Neurosci.* 2020. 40 (13): 2593–2605.
- Malyshev A., Bravarenko N., Balaban P. Dependence of synaptic facilitation postsynaptically induced in snail neurons on season and serotonin level. *Neuroreport.* 1997. 8 (5): 1179–1182.
- Manita S., Suzuki T., Inoue M., Kudo Y., Miyakawa H. Paired-pulse ratio of synaptically induced transporter currents at hippocampal CA1 synapses is not related to release probability. *Brain Res.* 2007. 1154 (1): 71–79.
- Mapelli J., D'Angelo E. The spatial organization of long-term synaptic plasticity at the input stage of cerebellum. *J. Neurosci.* 2007. 27 (6): 1285–1296.
- Maret S., Faraguna U., Nelson A.B., Cirelli C., Tononi G. Sleep and waking modulate spine turnover in the adolescent mouse cortex. *Nat. Neurosci.* 2011. 14 (11): 1418–1420.
- Martin K.C., Michael D., Rose J.C., Barad M., Casadio A., Zhu H., Kandel E.R. MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in aplysia. *Neuron.* 1997. 18 (6): 899–912.
- Matsuzaki M., Honkura N., Ellis-Davies G.C.R., Kasai H. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature.* 2004. 429 (6993): 761–766.
- Montarolo P.G., Goelet P., Castellucci V.F., Morgan J., Kandel E.R., Schacher S. A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in *Aplysia*. *Science.* 1986. 234 (4781): 1249–1254.
- Nebeling F.C., Poll S., Justus L.C., Steffen J., Keppler K., Mittag M., Fuhrmann M. Microglial motility is modulated by neuronal activity and correlates with dendritic spine plasticity in the hippocampus of awake mice. *Elife.* 2023. 12: e83176.
- Nicolarakis P.J., Lin Y.-Q., Bennett M.R. Effect of nitric oxide synthase inhibition on long-term potentiation at associational-commissural and mossy fibre synapses on CA3 pyramidal neurones. *Br. J. Pharmacol.* 1994. 111 (2): 521–524.
- Nishiyama M., Hong K., Mikoshiba K., Poo M.M., Kato K. Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature.* 2000. 408 (6812): 584–588.
- Núñez A., García-Aust E., Buño W. Intracellular θ -rhythm generation in identified hippocampal pyramids. *Brain Res.* 1987. 416 (2): 289–300.
- O'Donnel C., Nolan M.F., Rossum M.C.W. van. Dendritic spine dynamics regulate the long-term stability of synaptic plasticity. *J. Neurosci.* 2011. 31 (45): 16142–16156.
- Oh W.C., Parajuli L.K., Zito K. Heterosynaptic structural plasticity on local dendritic segments of hippocampal CA1 neurons. *Cell Rep.* 2015. 10 (2): 162–169.
- Okuno H., Akashi K., Ishii Y., Yagishita-Kyo N., Suzuki K., Nonaka M., Kawashima T., Fujii H., Takemoto-Kimura S., Abe M., Natsume R., Chowdhury S., Sakimura K., Worley P.F., Bito H. Inverse synaptic tagging of inactive synapses via dynamic interaction of Arc/Arg3.1 with CaMKII β . *Cell.* 2012. 149 (4): 886–898.
- Pfeiffer T., Poll S., Bancelin S., Angibaud J., Inavalli V.V.G.K., Keppler K., Mittag M., Fuhrmann M., Nägerl U.V. Chronic 2P-STED imaging reveals high turnover of dendritic spines in the hippocampus in vivo. *Elife.* 2018. 7: e34700.
- Pinsker H., Kupfermann I., Castellucci V., Kandel E. Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science.* 1970. 167 (3926): 1740–1742.
- Pinsker H.M., Hening W.A., Carew T.J., Kandel E.R. Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science.* 1973. 182 (4116): 1039–1042.
- Prange O., Murphy T.H. Correlation of miniature synaptic activity and evoked release probability in cultures of cortical neurons. *J. Neurosci.* 1999. 19 (15): 6427–6438.
- Purves D., Lichtman J.W. Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science.* 1980. 210 (4466): 153–157.
- Royer S., Paré D. Conservation of total synaptic weight through balanced synaptic depression and potentiation. *Nature.* 2003. 422 (6931): 518–522.
- Runge K., Cardoso C., Chevigny A. de. Dendritic spine plasticity: function and mechanisms. *Front. Synaptic Neurosci.* 2020. 12: 566347.
- Scanziani M., Malenka R.C., Nicoll R.A. Role of intercellular interactions in heterosynaptic long-term depression. *Nature.* 1996. 380 (6573): 446–450.
- Sieber A.R., Min R., Nevian T. Non-Hebbian long-term potentiation of inhibitory synapses in the thalamus. *J. Neurosci.* 2013. 33 (40): 15675–15685.

- Simonova N.A., Bal N.V., Balaban P.M., Volgushev M.A., Malyshev A.Y.* An optogenetic approach to studies of the mechanisms of heterosynaptic plasticity in neocortical neurons. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2019. 49 (2): 208–215.
- Simonova N.A., Volgushev M.A., Malyshev A.Y.* Enhanced non-associative long-term potentiation in immature granule cells in the dentate gyrus of adult rats. *Front. Synaptic Neurosci.* 2022. 14: 889947.
- Smirnov I.V., Osipova A.A., Smirnova M.P., Borodina A.A., Volgushev M.A., Malyshev A.Y.* Plasticity of response properties of mouse visual cortex neurons induced by optogenetic tetanization in vivo. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024. 46.(4): 3294–3312.
- Steriade M., Timofeev I., Grenier F.* Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J. Neurophysiol.* 2001. 85 (5): 1969–1985.
- Thomazeau A., Bosch M., Essayan-Perez S., Barnes S.A., Jesus-Cortes H. De, Bear M.F.* Dissociation of functional and structural plasticity of dendritic spines during NMDAR and mGluR-dependent long-term synaptic depression in wild-type and fragile X model mice. *Mol. Psychiatry.* 2021. 26 (9): 4652–4669.
- Timofeev I., Chauvette S.* Neuronal activity during the sleep-wake cycle. *handbook of behavioral neuroscience.* Elsevier. 2019: 3–17.
- Timofeev I., Grenier F., Steriade M.* Disfacilitation and active inhibition in the neocortex during the natural sleep-wake cycle: An intracellular study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001. 98 (4): 1924–1929.
- Tong R., Chater T.E., Emptage N.J., Goda Y.* Heterosynaptic cross-talk of pre- and postsynaptic strengths along segments of dendrites. *Cell Rep.* 2021. 34 (4): 108693.
- Volgushev M., Balaban P., Chistiakova M., Eysel U.T.* Retrograde signalling with nitric oxide at neocortical synapses. *Eur. J. Neurosci.* 2000. 12 (12): 4255–4267.
- Volgushev M., Chen J.-Y., Ilin V., Goz R., Chistiakova M., Bazhenov M.* Partial breakdown of input specificity of stdp at individual synapses promotes new learning. *J. Neurosci.* 2016. 36 (34): 8842–8855.
- Volgushev M., Mittmann T., Chistiakova M., Balaban P., Eysel U.T.* Interaction between intracellular tetanization and pairing-induced long-term synaptic plasticity in the rat visual cortex. *Neuroscience.* 1999. 93 (4): 1227–1232.
- Volgushev M., Voronin L.L., Chistiakova M., Singer W.* Induction of LTP and LTD in visual cortex neurones by intracellular tetanization. *Neuroreport.* 1994. 5 (16): 2069–2072.
- Watanabe J., Rozov A., Wollmuth L.P.* Target-specific regulation of synaptic amplitudes in the neocortex. *J. Neurosci.* 2005. 25 (4): 1024–1033.
- White G., Levy W.B., Steward O.* Spatial overlap between populations of synapses determines the extent of their associative interaction during the induction of long-term potentiation and depression. *J. Neurophysiol.* 1990. 64 (4): 1186–1198.
- Wickens J.R., Abraham W.C.* The involvement of L-type calcium channels in heterosynaptic long-term depression in the hippocampus. *Neurosci. Lett.* 1991. 130 (1): 128–132.
- Wilson D.E., Whitney D.E., Scholl B., Fitzpatrick D.* Orientation selectivity and the functional clustering of synaptic inputs in primary visual cortex. *Nat. Neurosci.* 2016. 19 (8): 1003–1009.
- Xu-Friedman M.A., Regehr W.G.* Structural Contributions to Short-Term Synaptic Plasticity. *Physiol. Rev.* 2004. 84 (1): 69–85.
- Yagishita S., Hayashi-Takagi A., Ellis-Davies G.C.R., Urakubo H., Ishii S., Kasai H.* A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science.* 2014. 345 (6204): 1616–1620.
- Yang S.-N., Tang Y.-G., Zucker R.S.* Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic [Ca²⁺] elevation. *J. Neurophys.* 1999. 81(2): 781–787.
- Yang Y., Wang X., Frerking M., Zhou Q.* Spine expansion and stabilization associated with long-term potentiation. *J. Neurosci.* 2008. : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 28(22), 5740–5751. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3998-07.2008>

HETEROSYNAPTIC PLASTICITY: ONE NAME FOR SEVERAL PHENOMENA

I. V. Smirnov, A. Yu. Malyshev[#]

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[#]*e-mail: malyshev@ihna.ru*

Synaptic plasticity, which refers to long-term changes in the efficiency of synaptic transmission in the form of potentiation and depression, is thought to be a cellular mechanism of learning and memory. Long-term potentiation and depression can be induced under a variety of experimental conditions using different induction protocols. One such example is a protocol that follows Hebb's rule, where induction of plasticity requires paired activation of a pre- and postsynaptic neuron that occur within a narrow temporal window relative to each other. Such plasticity is called homosynaptic plasticity because the same (homo-, Greek prefix meaning "same, identical") synapses that participated in the

induction of plasticity undergo long-term changes. However, as numerous experiments have shown, synapses that were inactive during the induction of plasticity also undergo long-term changes. This process has been termed heterosynaptic (hetero – “other, different”) plasticity in mammalian studies. Historically, however, the term heterosynaptic plasticity first appeared in studies of mollusks, where plastic changes in synaptic transmission were caused by a combination of stimulation of “weak” and “strong” synaptic inputs. As was later shown, the potentiating effect of stimulating the “strong” input in this case was associated with the release of neuromodulators, primarily serotonin. This type of plasticity was later demonstrated in mammals, where it was termed modulatory plasticity. The review considers different types of heterosynaptic plasticity, cellular and molecular mechanisms of its induction and maintenance, and explains the reasons for some terminological confusion related to this phenomenon in the literature.

Keywords: synaptic plasticity, heterosynaptic plasticity, homosynaptic plasticity, Hebb’s rule, neuromodulation, locally coordinated plasticity, structural plasticity, learning, memory