

# ФОРМЫ И МЕХАНИЗМЫ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

УДК 577.25:612.8

Поступила 20.03.2013 г.



**А.Н. Балашова**, аспирант кафедры нейродинамики и нейробиологии<sup>1</sup>;

**А.Э. Дитятев**, к.б.н., профессор, руководитель группы<sup>2</sup>; зав. лабораторией по исследованию матрикса мозга<sup>1</sup>;

**И.В. Мухина**, д.б.н., профессор, зав. ЦНИЛ НИИ ПФМ<sup>3</sup>; зав. кафедрой нормальной физиологии<sup>3</sup>;

профессор кафедры нейродинамики и нейробиологии<sup>1</sup>; сотрудник лаборатории по исследованию матрикса мозга<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского — Национальный исследовательский университет, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23;

<sup>2</sup>Немецкий Центр по изучению нейродегенеративных заболеваний, Magdeburg, German, 39120, Leipziger St., 44;

<sup>3</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Долговременные изменения уровня активности нейронной сети приводят к изменениям в активности возбуждающих и тормозных синапсов, противодействующим изменению средней частоты генерации спайков и способствующим поддержанию сетевого гомеостаза. В обзоре описаны проявления гомеостатической синаптической пластичности *in vivo* и *in vitro*. Наиболее изученной формой гомеостатической синаптической пластичности, или «синаптического скейлинга», является изменение силы синапсов между возбуждающими нейронами, кратное исходной силе синапса и обратно пропорциональное изменению частоты спайков в постсинаптических нейронах. Сила тормозных синапсов на возбуждающих нейронах, так же как и сила возбуждающих синапсов на тормозных нейронах, однако, меняются прямо пропорционально изменению частоты спайков. Рассмотрен центральный постсинаптический механизм, участвующий в возникновении и дальнейшей регуляции гомеостатической пластичности возбуждающих синапсов, — изменение пула рецепторов  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецепторов). Охарактеризованы пресинаптические молекулярные механизмы и рассмотрена роль изменения концентрации внутриклеточного кальция, молекул клеточной адгезии и секреции сигнальных молекул в постсинаптической регуляции гомеостатической пластичности.

**Ключевые слова:** синаптическая пластичность; скейлинг; гомеостаз; синапс.

## English

## Forms and Mechanisms of Homeostatic Synaptic Plasticity

**A.N. Balashova**, Postgraduate, the Department of Neurodynamics and Neurobiology<sup>1</sup>;

**A.E. Dityatev**, PhD, Professor, Group Leader<sup>2</sup>; Head of the Brain Matrix Research Laboratory<sup>1</sup>;

**I.V. Mukhina**, D.Bio.Sc., Professor, Head of Central Scientific Research Laboratory of Scientific Research Institute of Applied and Fundamental Medicine<sup>3</sup>; Head of the Department of Normal Physiology<sup>3</sup>; Professor of the Department of Neurodynamics and Neurobiology<sup>1</sup>; Researcher of the Brain Matrix Research Laboratory<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky — National Research University, Gagarin Avenue, 23, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950;

<sup>2</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases, Leipziger St., 44, Magdeburg, German, 39120;

<sup>3</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

Long-term changes of neuronal network activity level result in the activity of excitatory and inhibitory synapses counteracting the change of the mean frequency of spike generation and contributing to network homeostasis maintenance. The review describes the manifestations of homeostatic synaptic plasticity *in vivo* and *in vitro*. The best investigated form of homeostatic synaptic plasticity, or “synaptic scaling” is the change of synapse intensity between excitatory neurons, multiple of initial synapse intensity and inversely proportional to the change of

Для контактов: Балашова Алена Николаевна, тел. моб. +7 915-931-09-63; e-mail: len4ik2411@mail.ru

the frequency of spikes in postsynaptic neurons. However, the intensity of inhibitory synapses on excitatory neurons, as well as the intensity of excitatory synapses on inhibitory neurons, change directly proportionally to the change of spike frequency. There has been considered the central postsynaptic mechanism participating in the occurrence and further regulation of homeostatic plasticity of excitatory synapses — the alteration of the pool of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxasolpropionic acid receptors (AMPA-receptors). There have been characterized presynaptic molecular mechanisms and considered the role of concentration changes of intracellular calcium, molecules of cytoadherence, and the secretion of signal molecules in postsynaptic regulation of homeostatic plasticity.

**Key words:** synaptic plasticity; scaling; homeostasis; synapse.

Первичная функция нейронов — получать, интегрировать и передавать информацию другим нейронам мозга. В ответ на внешние воздействия нейроны могут менять и адаптировать силу синапсов. Наиболее широко изученная форма такой адаптации синаптической силы в зависимости от уровня активности — это Хэббовская пластичность, включающая в себя долговременную потенцию (long-term potentiation, LTP) и ее противоположность — долговременную депрессию (long-term depression, LTD).

Многое из того, что известно на сегодняшний день о регуляции глутаматергической передачи в зависимости от уровня активности, было открыто при изучении Хэббовских форм пластичности, которые считаются клеточной основой памяти и создания структуры нейронных сетей в процессе онтогенетического развития. Однако сетевые модели LTP и LTD требуют участия неких механизмов для стабилизации общей активности нейронной сети, иначе естественные механизмы положительной обратной связи дестабилизировали бы сетевую активность [1–4]. Хронические изменения электрической активности нейронной сети вызывают компенсаторные изменения в синаптической силе нейронов, что в свою очередь влияет на частоту генерации спайков, поддерживая ее в оптимальном диапазоне. Подобные изменения были названы гомеостатической пластичностью, или синаптическим скейлингом [5]. Для запуска механизмов гомеостатической пластичности изменения активности нейрона должны носить долговременный характер, т.е. должно пройти гораздо больше времени, чем для Хэббовских форм пластичности, которые могут инициироваться синхронными изменениями активности пре- и постсинаптических нейронов в течение секунд [6].

Существуют различные формы гомеостатической регуляции нейронного ответа, которые варьируют от усиления возбуждающих или тормозных синаптических ответов [7–14], изменения внутренней возбудимости [15–19] до изменений на уровне механизмов индукции LTP и LTD [2, 3, 17, 18]. Все эти формы пластичности позволяют нейронам поддерживать гомеостаз, несмотря на происходящие изменения во входном сигнале синапсов и синаптические перестройки. Недавние исследования [20–22] показали, что синаптический скейлинг сосуществует с другими формами синаптической пластичности. Более того, с помощью компьютерного моделирования нейронных сетей доказано, что совместное действие синаптического скейлинга и ингибирования по принципу прямой связи (feedforward inhibition) создает оптимальные условия для обучения [23].

Считается, что механизмы гомеостатической пластичности

особенно важны в процессе развития, когда происходит множество перестроек нейронных связей и синапсов в зависимости от уровня активности нейронной сети, и во время периодов повышенной пластичности, например во время регенерации и восстановления после травм.

### Экспериментальные модели для изучения гомеостатической синаптической пластичности

В большей части работ по исследованию синаптического скейлинга в качестве модельных систем применяют первичные культуры нейронов. Преимуществом таких моделей *in vitro* является простота изменения общего уровня активности нейронной сети с помощью фармакологических манипуляций, а также легкость измерения синаптической силы с помощью электрофизиологических или иммуоцитохимических методов [7, 8, 24].

В свою очередь, модели *in vivo* отличаются более сложной пространственно-структурной организацией, имеют более плотную упаковку нейронов и синапсов. Также, как и при изменении активности с помощью фармакологических манипуляций *in vitro*, введение тетродотоксина (TTX) в область CA1 гиппокампа приводило к повышению возбудимости нейронов, что коррелировало с увеличением частоты или частоты и амплитуды миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов (мВПСТ), опосредованных рецепторами  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецепторами), в зависимости от стадии развития животного [25, 26].

При изучении гомеостатической пластичности на живых объектах для блокады активности нейронной сети с целью стимуляции гомеостатических изменений нейронов часто используют деафферентацию сенсорных входов [27, 28]. В частности, устранение зрительных стимулов вызывало положительный скейлинг синапсов возбуждающих нейронов зрительной коры [15, 29–34]. Кроме того, при определенных условиях сенсорной депривации гомеостатической регуляции общего числа синаптических AMPA-рецепторов сопутствует изменение числа синаптических кальций-проницаемых AMPA-рецепторов [30, 31, 35].

Органотипические культуры соединяют в себе плюсы обеих моделей: *in vitro* и *in vivo*. Это легкость изменения активности сети с помощью фармакологических агентов при проведении исследований и сохранение большей части нативных связей. В статье K. Pozo and Y. Goda [36] подробно рассмотрены плюсы и минусы всех вышеперечисленных экспериментальных моделей.

## Гомеостатическая пластичность связей между возбуждающими нейронами

Согласно модели синаптического скейлинга, активность постсинаптического нейрона гомеостатически изменяется посредством модификаций синаптических входов [5, 7, 37]. Синаптический скейлинг возбуждающей передачи был первоначально обнаружен на культурах коры больших полушарий и спинного мозга при фармакологическом воздействии на нейрональную активность [21, 38]. Основным открытием было то, что сила синаптической передачи, обусловленная AMPA-рецепторами, увеличивалась при снижении и после полного подавления нейрональной активности. Фундаментальной особенностью синаптического скейлинга является способствование поддержанию нейронами их среднего уровня активности в пределах динамического диапазона для эффективной передачи информации [1, 21]. Изменения синаптического входа могут влиять на интегративные свойства синапсов и потенциально модулировать порог индукции LTP и LTD.

Одним из изменений в постсинаптическом нейроне, вызванным синаптическим скейлингом, является перестройка передачи, опосредованной AMPA-рецепторами, в частности изменение амплитуды мВПСТ, опосредованных AMPA-рецепторами [7]. Эти изменения часто сопровождаются регуляцией состава синаптических AMPA-рецепторов [24, 38–40]. Инкубирование нейрональных культур в присутствии ТТХ или антагонистов AMPA-рецепторов в течение периода от часов до дней для блокады электрической активности нейронов вызывает аккумуляцию AMPA-рецепторов в синапсе, что коррелирует с увеличением амплитуды опосредованных AMPA-рецепторами мВПСТ. С другой стороны, инкубация нейронов с антагонистами рецепторов гамма-аминомасляной кислоты А-типа (ГАМК<sub>A</sub>) приводит к уменьшению синаптического пула AMPA-рецепторов и уменьшению амплитуды AMPA-зависимых мВПСТ. Также происходит изменение частоты мВПСТ [39, 41], которое может быть ограничено в отдельных синапсах [41] или может зависеть от стадии развития нейрона [42]. Изменение частоты AMPA-зависимых мВПСТ чаще всего объясняется изменениями количества функциональных синапсов, функцией пресинаптического нейрона либо постсинаптическим затиханием/возобновлением работы синапса. Вне зависимости от того, происходит ли при синаптическом скейлинге изменение частоты или же амплитуды AMPA-опосредованных мВПСТ, он сопровождается изменением количества кальций-проницаемых AMPA-рецепторов [1, 39, 43–47].

## Гомеостатическая пластичность возбуждающих связей с тормозными нейронами и тормозных связей с возбуждающими нейронами

На сегодняшний день большее количество исследований, посвященных гомеостатической пластичности, проводится на возбуждающих нейронах. Однако в нор-

мально функционирующем мозге регуляция синаптической силы тормозных нейронов играет колоссальную роль, особенно во время так называемых критических периодов развития [48, 49], в синхронизации нейрональной активности [50–52], а также в процессе обучения и формирования памяти [53, 54]. Пластичность тормозной системы также вовлекается и в патологические процессы, такие как эпилептогенез и возникновение наркотической зависимости [55, 56].

Поддержание нормального уровня сетевой активности возможно, если увеличение активности будет вызывать усиление глутаматергических входов ГАМК-ергических нейронов и их ослабление будет происходить во время общей блокады активности. В исследованиях на культурах гиппокампа было обнаружено увеличение амплитуды мВПСТ, регистрируемых в парвальбумин-экспрессирующих тормозных нейронах после длительного увеличения уровня активности, и снижение амплитуды мВПСТ после блокады активности [9]. Изменения амплитуды мВПСТ были вызваны изменением количества GluR4-субъединиц AMPA-рецепторов вследствие их коагрегации с секретируемым белком внеклеточного матрикса — пентраксином, регулируемым изменением нейрональной активности (neuronal activity-regulated pentraxin, NARP или NP2).

## Постсинаптические механизмы гомеостатической синаптической пластичности

Динамическая регуляция постсинаптических AMPA-рецепторов является критическим механизмом, лежащим в основе множества форм синаптической пластичности во многих зонах мозга. AMPA-рецепторы являются основными возбуждающими постсинаптическими глутаматными рецепторами центральной нервной системы. Они образуются из четырех разновидностей субъединиц (GluR1–GluR4 — на сегодняшний день наиболее часто используемое название этих субъединиц, хотя в литературе также встречается и название GluA1–GluA4), которые собираются в тетрамерные функциональные лиганд-зависимые ионные каналы [57]. Сборка AMPA-рецепторов происходит через димеры таким образом, что в большинстве областей мозга преобладают гетеротетрамерные AMPA-рецепторы, состоящие из GluR1- и GluR2-димеров, т.е. GluR1/GluR2-гетеромеры [57]. Большинство AMPA-рецепторов млекопитающих содержат GluR2-субъединицы, которые претерпевают замену глутамина 607 в поровой петле на аргинин на уровне РНК [58, 59]. Особенности структуры GluR2-содержащих рецепторов (например, положительный заряд при физиологических значениях pH) обусловлены их характерными свойствами, такие как непроницаемость для Ca<sup>2+</sup>, чувствительность к полиаминам и внутреннее выпрямление токов [60–62]. Хотя первоначально предполагалось, что AMPA-рецепторы без GluR2-субъединиц встречаются только в интернейронах [63–67], недавние исследования [68, 69] показали, что они присутствуют в синапсах пирамидальных нейронов при специфических условиях. Выявлено, что популяция постсинаптических кальций-проницаемых

AMPA-рецепторов строго регулируется и зависит от активности нейронов [68, 69].

Одним из основных постсинаптических механизмов, участвующих в проявлении синаптического скейлинга, является регуляция пула AMPA-рецепторов на постсинаптической мембране. Отсутствие активности или сниженное сенсорное возбуждение нейронов в течение длительных промежутков времени (от часов до дней) вызывает накопление субъединиц AMPA-рецепторов [31, 39, 40, 42, 43, 46]. Большая часть исследователей сходятся во мнении, что происходит накопление GluR1-субъединиц, но также выдвигаются предположения и о накоплении GluR2-субъединиц. Увеличение количества GluR1-субъединиц требует трансляции мРНК GluR1 в дендритах [19, 43, 44] и регулируется посредством ретиновой кислоты [19, 44, 46].

Существуют данные, свидетельствующие о том, что блокирование нейрональной активности диссоциированных культур нейронов с помощью фармакологических агентов вызывает увеличение содержания как GluR1-, так и GluR2-субъединиц в синапсе [24, 40, 70], что обусловлено GluR2-регуляторным механизмом [70, 71]. Было высказано предположение, что блокирование нейрональной активности может запускать глобальный синаптический скейлинг, регулирующий содержание как GluR1-, так и GluR2-субъединиц, в то время как блокирование N-метил-D-аспаратных (NMDA-рецепторов) совместно с блокадой активности может специфически влиять на определенные синапсы и увеличивать количество кальций-проницаемых рецепторов [5]. В исследованиях, где была показана совместная регуляция GluR1 и GluR2, были использованы или TTX, или CNQX — специфический антагонист AMPA-рецепторов для блокады активности [24, 40, 70, 71]. При совместном же использовании с антагонистом NMDA-рецепторов (2R)-амино-5-фосфоновалериановой кислоты (APV) TTX вызывает регуляцию GluR1, практически не влияя на синаптический уровень GluR2 [19, 43, 44, 46].

Недавно было доказано наличие регуляции метаболических глутаматных рецепторов астроцитов, подобной гомеостатической регуляции [72]. Физиологическое значение этой формы пластичности до конца не ясно.

### Пресинаптические механизмы гомеостатической синаптической пластичности

Хроническая блокада активности вызывает активацию функций пресинаптической терминали, о чем можно судить по увеличению объема пресинаптических терминалей, увеличению частоты квантового ответа, усилению оборота синаптических везикул, а также увеличению вероятности выброса нейромедиатора, которое происходит параллельно с увеличением квантового объема нейромедиатора [73–76]. Хотя гомеостатические изменения квантового объема нейромедиатора в основном приписываются постсинаптической компоненте, была описана также и дополнительная пресинаптическая компонента, относящаяся к постактивационной модуляции экспрессии везикулярного глутаматного

транспортера [76]. В действительности, пресинаптический механизм, лежащий в основе гомеостатического изменения вероятности выброса нейромедиатора, до конца не изучен. Учитывая зависимость выброса нейротрансмиттера от концентрации  $Ca^{2+}$ , можно предположить, что какие-то из  $Ca^{2+}$ -зависимых сигнальных путей также вовлечены в этот процесс. Это подтверждается исследованиями на нервно-мышечных контактах дрозофилы: изменения во входе кальция через кальциевые каналы P/Q-типа приводят, по крайней мере частично, к постактивационным компенсаторным изменениям пресинаптической силы [77–79]. Похоже, что в синапсах центральной нервной системы позвоночных гомеостатические процессы в пресинапсе происходят в результате изменения количества кальция, входящего в терминаль, в ответ на возникающий потенциал действия (ПД) [80]. Последние исследования показали, что кальциевый сенсор синаптотамин, а также белок синаптических везикул SV2B участвуют в повышении вероятности выброса нейромедиатора [81], кроме того, кальциевые каналы P/Q-типа становятся обогащенными порообразующей  $Ca_v2.1$ -субъединицей вследствие блокады активности нейрона [82]. Эти открытия позволяют предположить, что возможность выброса нейромедиатора гомеостатически регулируется посредством контроля количества потенциал-зависимых кальциевых каналов, которые обуславливают вход кальция в пресинаптическую терминаль.

Второй важный вопрос — как происходит гомеостатическая регуляция циркуляции синаптических везикул при усилении выброса нейромедиатора. Исследования M. Müller с соавт. [83] на нервно-мышечных контактах дрозофилы показали участие белка Rab3-GAP (Rab3-ГТФаза-активирующий белок) в гомеостатической сигнальной системе, что связано с участием Rab3-GAP в выбросе везикул с нейромедиатором из пресинаптических терминалей. D.K. Dickman с соавт. с помощью метода генетического скрининга на нервно-мышечных контактах дрозофилы показали, что ген снапин, взаимодействующий с дисбиндином и SNAP25, компонентом комплекса SNARE, вовлечен в формирование пресинаптического механизма гомеостатической пластичности [84]. Исследователи доказали, что выключение гена снапина блокирует гомеостатическую модуляцию выброса везикул с нейромедиатором из пресинапса, стимулированную ингибированием постсинаптических глутаматных рецепторов.

Еще одно доказательство изменения функций пресинаптического нейрона в результате возникновения гомеостатической синаптической пластичности было получено Z. Wang с соавт. [85] на модели экспериментальной аутоиммунной автономной ганглиопатии (ААГ). Мышам вводились антитела к ацетилхолиновым рецепторам от больных ААГ, при этом наблюдалось быстрое восстановление синаптической передачи. Значительное увеличение частоты спонтанных мВПСТ может быть следствием увеличения количества везикул, выбрасываемых из пресинаптической терминали во время каждого возникающего в ней ПД. Этими же причинами, по-видимому, можно объяснить случаи час-

тичной ремиссии ААГ у пациентов с высоким уровнем антител к ацетилхолиновым рецепторам в клинике.

### Роль сигнальных молекул в формировании гомеостатической пластичности

**Кальций.** Недавние исследования показали, что одним из сигналов, запускающих гомеостатическую синаптическую пластичность, является кальций — ион, концентрация которого строго регулируется в нейронах. Он играет первостепенную роль во многих клеточных процессах. К. Ibata с соавт. [6] в своем исследовании показали, что блокирование соматического транспорта кальция оказывает такое же влияние на синаптическую силу, как и импульсная активность. Более того, они выявили, что депривация активности вызывает снижение экспрессии ядерной  $Ca^{2+}$ -кальмодулин-зависимой киназы (CaMKIV) и что, скорее всего, это происходит через изменение транскрипции белка. Это может означать, что нейрон каким-то образом воспринимает внутриклеточную концентрацию кальция как маркер активности, регулируя экспрессию генов в теле клетки, что сказывается на синапсе. Также ученые установили, что снижение активности в течение длительного периода времени приводит к увеличению количества кальция, поступающего в пресинаптическую терминаль в результате возникновения ПД, и это влияет на вероятность высвобождения везикул нейротрансмиттера из пресинаптической терминали, которая пропорциональна кубической функции входа кальция в клетку [86].

**TNF $\alpha$ .** Достаточно неожиданными были результаты, полученные D. Stellwagen and R.C. Malenka [87], когда они показали, что растворимый секретируемый фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha) принимал участие в положительном синаптическом скейлинге при блокаде активности. Удивление вызывает тот факт, что TNF $\alpha$  секретируется в основном глиальными клетками, а не нейронами. С другой стороны, открытие имеет смысл: глиальные клетки распространены в центральной нервной системе, тесно связаны с нейронами и обладают способностью оценивать уровень активности нейронов [88]. Глиальное происхождение TNF $\alpha$ , контролирующего синаптический скейлинг, было подтверждено следующими наблюдениями. Во-первых, нейроны мышей дикого типа не были способны к синаптическому скейлингу при культивировании совместно с глиальными клетками от TNF $\alpha$ -нокаутных мышей. Во-вторых, в то время как нейроны от TNF $\alpha$ -нокаутных мышей не проявляли способности к синаптическому скейлингу при культивировании с глией от тех же мышей, культивирование с глией от мышей дикого типа было достаточно для восстановления синаптического скейлинга в TNF $\alpha$ -нокаутных нейронах [36].

По-видимому, вызываемый TNF $\alpha$  положительный скейлинг можно объяснить его участием в транспорте GluR1-субъединиц AMPA-рецепторов к поверхности мембраны. Так, введение TNF $\alpha$  крысам, подвергшимся хирургическому вмешательству, приводило к увеличению периода выздоровления животных и раз-

витию токсичности вследствие увеличения количества кальций-проницаемых AMPA-рецепторов [89].

C.C. Steinmetz and G.G. Turrigano [90] в своем исследовании обнаружили, что эффект, вызываемый TNF $\alpha$ , зависит от состояния культуры: в контрольных синапсах он вызывал увеличение квантовой амплитуды AMPA-рецепторов, в синапсах, уже подвергшихся скейлингу, квантовая амплитуда снижалась в результате действия TNF $\alpha$ .

Интересным является также открытие, сделанное на моделях *in vivo* E.D. Stück с соавт.: эффект, оказываемый TNF $\alpha$ , зависит и от его концентрации в конкретном эксперименте. Так, при использовании средней концентрации TNF $\alpha$  (0,1 ммоль) наблюдались эффекты, противоположные полученным в экспериментах с использованием его максимальной и минимальной концентраций [91].

**BDNF.** Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) — одна из первых молекул, роль которых в формировании гомеостатической синаптической пластичности была доказана. Участие BDNF в сигнальных путях гомеостатической пластичности было выявлено как в ГАМК-ергических, так и в глутаматергических системах [92]. Предшественник нейротрофического фактора мозга, про-BDNF, синтезируется возбуждающими и тормозными нейронами, процессируется и накапливается в клетке как BDNF [93] или превращается в BDNF вне клетки с помощью плазмина [94]. В нейронах гиппокампа BDNF выбрасывается посредством  $Ca^{2+}$ -опосредованного механизма, особенно эффективно после пачечной электрической стимуляции [95], и его выброс может регулироваться синаптотагмином-IV [96]. Однажды выброшенный, BDNF связывается с TrkB-рецепторами и инициирует сигнальные каскады, важные для регуляции синаптической пластичности [97, 98].

В культурах коры, обработанных ТТХ, добавление BDNF извне по-разному меняет амплитуду возбудимых синапсов пирамидных нейронов и интернейронов: синаптический скейлинг токов AMPA, индуцированных ТТХ, был предотвращен в синапсах между двумя пирамидными нейронами, но имел место в синапсах между пирамидными нейронами и интернейронами [12]. Кроме того, введение BDNF увеличивало количество ПД, возникавших в интернейронах, но не влияло на пирамидные нейроны, в то время как введение одновременно BDNF и ТТХ ослабляло увеличение количества ПД, наблюдаемое после введения ТТХ и в пирамидных, и во вставочных нейронах [12, 99]. К тому же при исследовании ГАМК-ергических синапсов в культивируемых нейронах гиппокампа совместное введение BDNF и ТТХ блокировало снижение амплитуды миниатюрных тормозных постсинаптических токов, которое наблюдалось при введении одного ТТХ [100].

Эти открытия позволяют предположить, что BDNF может снижать возбудимость дендритов посредством избирательного активирования ингибиторной синаптической активности. К тому же BDNF может также влиять на синаптическую силу, изменяющуюся посредством регуляции синтеза белков в дендритах, и сам

BDNF может местно синтезироваться в зависимости от активности [95, 101, 102]. Дальнейшие работы должны помочь изучить его многогранное действие в гомеостатической синаптической пластичности, в частности пространственно-временную регуляцию синтеза и экспрессии BDNF [97] и механизмы, посредством чего BDNF-TrkB сигнализация оказывает специфическое действие (в зависимости от типа клетки) на изменение синаптической силы.

**Ретиновая кислота.** Ретиновая кислота, или витамин А, недавно была добавлена к списку способных к диффузии молекул, вовлеченных в гомеостатическую синаптическую пластичность. Также ретиновая кислота, изначально известная участием в регуляции экспрессии генов в процессе развития, играет важную роль в мозге взрослых животных, в частности в процессах долговременной потенциации и депрессии [103].

В недавних исследованиях на диссоциированных и органотипических культурах гиппокампа [46] показано, что синаптический скейлинг, вызванный блокадой активности посредством ТТХ и APV, введенных совместно, но не отдельно, сопровождается увеличением концентрации ретиновой кислоты [46]. Заметим, что применение ретиновой кислоты само по себе приводит к быстрому увеличению распространенности AMPA-рецепторов, и это предотвращает синаптический скейлинг, вызванный ТТХ и APV. Такая форма синаптического скейлинга стимулирует локальный синтез GluR1 через сигнализацию посредством рецепторов к ретиновой кислоте, RAR $\alpha$ , которые располагаются в дендритах [19, 46]. Требование одновременного блокирования NMDA-рецепторов при введении ТТХ для увеличения концентрации GluR1 соответствует ранее спрогнозированной роли базальных синаптических NMDA-рецепторов в подавлении местной трансляции GluR1 [44]. Более того, это открытие демонстрирует роль сигнализации через ретиновую кислоту в регуляции местного синтеза GluR1.

Сигнальные пути ретиновой кислоты вовлекаются в различные формы синаптической пластичности, и, таким образом, различные члены семейств рецепторов к ней могут влиять на конкретные формы синаптической пластичности, как, например, RAR $\alpha$  участвуют в синаптическом скейлинге [19, 46] и RXR $\gamma$  — в долговременной депрессии [95]. Более того, регуляция множества нейронных генов посредством сигнальных путей ретиновой кислоты предполагает, что она может влиять на синаптическую пластичность разными способами [103, 104].

**Молекулы клеточной адгезии.** Данные молекулы стабилизируют синапсы и регулируют сигнальные пути от клетки к клетке и между клетками и внеклеточным матриксом. В дополнение к своей структурной функции, которая особо важна в формировании синапса, недавние исследования показали важную роль молекул клеточной адгезии в модулировании синаптической эффективности, включая гомеостатические адаптации. Интегрины могут связывать изменения во внеклеточном матриксе, которые происходят в результате постактивационной секреции сигнальных белков,

внутриклеточные сигнальные пути и изменения актинового цитоскелета в дендритных шипиках, которые в свою очередь определяют изменения синаптической силы. Гомофильные или гетерофильные белки адгезии, которые связывают пре- и постсинаптическую стороны синапса, могут координировать изменения выброса нейротрансмиттера и количества постсинаптических рецепторов во время гомеостатических адаптаций. В отличие от секретируемых молекул, которые перемещаются в синаптическом пространстве, синаптические белки адгезии заякоревываются в мембране для регулирования местных изменений в отдельно взятом синапсе. Заметим, однако, что регулируемый транспорт белков адгезии, например активность-зависимый эндоцитоз N-кадгерина [105, 106], может также изменять чувствительность отдельно взятого синапса к адаптивному ответу, зависимому от белка синаптической адгезии.

N-кадгерин — Ca<sup>2+</sup>-зависимый гомофильный белок клеточной адгезии с установленной ролью в регуляции формирования синапса и морфологии шипиков [107, 108]. Он связывается с актином цитоскелета через  $\alpha$ - и  $\beta$ -катенины, также может связываться с синаптическими скелетными белками через PDZ-связывающий домен  $\beta$ -катенинов для модулирования пре- и постсинаптических функций [109–113]. Также N-кадгерин способен взаимодействовать с субъединицами AMPA-рецепторов напрямую через их внеклеточные домены [114, 115] для модифицирования синаптической активности. Недавние исследования позволили предположить, что N-кадгерин/ $\beta$ -катениновый комплекс играет роль в двунаправленной регуляции синаптических AMPA-рецепторов во время гомеостатического синаптического масштабирования [112]. В культурах нейронов гиппокампа подавление экспрессии  $\beta$ -катенина после синаптогенеза предотвращало как увеличение, так и снижение амплитуды мВПСТ, вызванное постоянным введением ТТХ и бикакулина соответственно. Механизм, посредством которого N-кадгерин/ $\beta$ -катениновый комплекс регулирует синаптический скейлинг, до сих пор не изучен.

Интегрины — гетерогенные трансмембранные рецепторы к внеклеточному матриксу и контррецепторы к прилегающим клеткам, которые регулируют разнообразные сигнальные пути [116]. Их роль в гомеостатической синаптической пластичности была выявлена недавно (подробно рассмотрено в обзоре А.В. McGeachie с соавт. [117]). Несколько подтипов интегринов экспрессируются в нервной системе, где они регулируют созревание синапса и его функционирование [118–120].

Последние исследования нейронов гиппокампа показали необходимость присутствия  $\beta$ 3-интегринов для увеличения концентрации синаптических AMPA-рецепторов, вызванного подавлением активности [121, 122]. При базальных условиях  $\beta$ 3-интегрины действуют, стабилизируя синаптические AMPA-рецепторы посредством ингибирования механизмов, запускающих интернализацию GluA2-рецепторов. Важно, что подавление экспрессии  $\beta$ 3-интегринов специфически

предотвращает гомеостатическое увеличение мВПСТ под действием ТТХ.

Как же  $\beta 3$ -интегрины могут детектировать изменения в сетевой активности для того, чтобы регулировать синаптические AMPA-рецепторы? Как уже отмечалось, подавление пресинаптической активности под действием ТТХ приводит к усилению освобождения  $TNF\alpha$  астроцитами. Это вызывает усиление экспрессии  $\beta 3$ -интегринов в постсинаптических нейронах, что в свою очередь усиливает подавление интернализации GluA2-рецепторов и вызывает их накопление в синапсах [122].

**Заключение.** Гомеостатическая пластичность — это несколько видов пластичности, направленных на поддержание стабильности нейронной сети, среднего уровня ее активности. Постсинаптические механизмы связаны с изменением экспрессии и компонентного состава AMPA-рецепторов. Пресинаптические механизмы вовлекают изменения в организации активных зон. Доказано существование феномена гомеостатической пластичности как в условиях *in vitro*, так и в живом организме. Список молекул, ионов и веществ, вовлеченных в механизмы формирования и регуляции гомеостатической пластичности, крайне широк. Среди них выделяют факторы экспрессии генов, секреторные молекулы, молекулы клеточной адгезии и многое другое. На сегодняшний день механизмы, вовлеченные в формирование этого комплексного и сложного явления, изучены не до конца.

В последнее время открывается множество ранее неизвестных свойств синаптического скейлинга, выявляется все больше путей и каскадов, участвующих в формировании этого процесса. Недавно было выдвинуто предположение, что гомеостатическая пластичность влияет не только на силу синапсов, но и определяет рисунок связей между компонентами нейронной сети [123]. Была продемонстрирована возможность поддержания оптимального уровня активности нейрона через изменение длины дендритов [124]. S.K. Jakawich с соавт. [125] выявили роль убиквитиновой протеасомальной системы в изменении силы синапса вследствие хронических флюктуаций уровня активности. Важную роль в формировании гомеостатической пластичности играет изменение уровня локального синтеза белка [126] и так называемое сумоилирование (SUMOylation, от названия белка — Small Ubiquitin-like Modifier protein [127]). Доказано, что сила синапсов и число дендритных шипиков контролируются по принципу гомеостатической синаптической пластичности и на генетическом уровне [128].

С развитием вычислительной техники исследование гомеостатической пластичности все чаще проводится с помощью компьютерного моделирования [21, 27, 34, 37, 129, 130].

Нарушение механизмов синаптического скейлинга может приводить к возникновению некоторых патологических состояний. К примеру, выявлены нарушения в регуляции ГАМК-ергического торможения при развитии наркотической зависимости, есть данные о вовлечении механизмов гомеостатической пластичности при действии факторов ишемии, а также болезней

развития [131–135]. Поэтому изучение гомеостатической пластичности является одной из самых актуальных проблем современной нейробиологии.

## Литература/References

1. Turrigiano G.G., Nelson S.B. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 97–107.
2. Bienenstock E.L., Cooper L.N., Munro P.W. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 1982; 2: 32–48.
3. Bear M.F., Cooper L.N., Ebner F.F. A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science* 1987; 237: 42–48.
4. Miller K.D., Mackay D.J.C. The role of constraints in Hebbian learning. *Neural Comput* 1994; 6: 100–126.
5. Turrigiano G.G. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell* 2008; 135: 422–435.
6. Ibata K., Sun Q., Turrigiano G.G. Rapid synaptic scaling induced by changes in postsynaptic firing. *Neuron* 2008; 57: 819–826.
7. Turrigiano G.G., Leslie K.R., Desai N.S., Rutherford L.C., Nelson S.B. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature* 1998; 391: 892–896.
8. Burrone J., Murthy V.N. Synaptic gain control and homeostasis. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 560–567.
9. Chang M.C., Park J.M., Pelkey K.A., Grabenstatter H.L., Xu D., Linden D.J., Sutula T.P., McBain C.J., Worley P.F. Narp regulates homeostatic scaling of excitatory synapses on parvalbumin-expressing interneurons. *Nat Neurosci* 2010; 13: 1090–1097.
10. Lissin D.V., Gomperts S.N., Carroll R.C., Christine C.W., Kalman D., Kitamura M., Hardy S., Nicoll R.A., Malenka R.C., Von Zastrow M. Activity differentially regulates the surface expression of synaptic AMPA and NMDA glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7097–7102.
11. Rutherford L.C., Nelson S.B., Turrigiano G.G. BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron* 1998; 21: 521–530.
12. Burrone J., O'Byrne M., Murthy V.N. Multiple forms of synaptic plasticity triggered by selective suppression of activity in individual neurons. *Nature* 2002; 420: 414–418.
13. Gao M., Sossa K., Song L., Errington L., Cummings L., Hwang H., Kuhl D., Worley P., Lee H.K. A specific requirement of Arc/Arg3.1 for visual experience-induced homeostatic synaptic plasticity in mouse primary visual cortex. *J Neurosci* 2010; 30: 7174–7178.
14. Kim J., Alger B.E. Reduction in endocannabinoid tone is a homeostatic mechanism for specific inhibitory synapses. *Nat Neurosci* 2010; 13: 592–600.
15. Maffei A., Nelson S.B., Turrigiano G.G. Selective reconfiguration of layer 4 visual cortical circuitry by visual deprivation. *Nat Neurosci* 2004; 7: 1353–1359.
16. Pratt K.G., Aizenman C.D. Homeostatic regulation of intrinsic excitability and synaptic transmission in a developing visual circuit. *J Neurosci* 2007; 27: 8274–8277.
17. Quinlan E.M., Olstein D.H., Bear M.F. Bidirectional, experience-dependent regulation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition in the rat visual cortex during postnatal development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12876–12880.
18. Quinlan E.M., Philpot B.D., Hagan R.L., Bear M.F. Rapid, experience-dependent expression of synaptic NMDA receptors in visual cortex *in vivo*. *Nat Neurosci* 1999; 2: 352–357.
19. Maghsoodi B., Poon M.M., Nam C.I., Aoto J., Ting P., Chen L. Retinoic acid regulates RARalpha-mediated control of translation in dendritic RNA granules during homeostatic synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16015–16020.
20. Tetzlaff C., Kolodziejcki C., Timme M., Wörgötter F. Synaptic scaling in combination with many generic plasticity mechanisms stabilizes circuit connectivity. *Front in computneurosci* 2011; 5: 47.
21. Tetzlaff C., Kolodziejcki C., Timme M., Wörgötter F. Analysis of synaptic scaling in combination with Hebbian plasticity in several simple networks. *Front in computneurosci* 2012; 6: 36.

22. Watt A.J., Desai N.S. Homeostatic plasticity and STDP: keeping a neuron's cool in a fluctuating world. *Front in Syn Neurosci* 2010; 2: 5.
23. Keck C., Savin C., Lücke J. Feedforward Inhibition and Synaptic Scaling — Two Sides of the Same Coin? *PLoS Comput Biol* 2012; 8(3): e1002432.
24. Wierenga C.J., Ibatá K., Turrigiano G.G. Postsynaptic expression of homeostatic plasticity at neocortical synapses. *J Neurosci* 2005; 25: 2895–2905.
25. Ranson A., Cheetham C.E.J., Fox K., Sengpiel F. Homeostatic plasticity mechanisms are required for juvenile, but not adult, ocular dominance plasticity. *PNAS* 2012; 109(4): 1311–1316.
26. Echegoyen J., Neu A., Graber K.D., Soltesz I. Homeostatic plasticity studied using in vivo hippocampal activity-blockade: synaptic scaling, intrinsic plasticity and age-dependence. *PLoS One* 2007; 2: e700.
27. Wilbrecht L., Holtmaat A., Wright N., Fox K., Svoboda K. Structural plasticity underlies experience-dependent functional plasticity of cortical circuits. *J Neurosci* 2010 Apr 7; 30(14): 4927–4932.
28. Vlachos A., Becker D., Jedlicka P., Winkels R., Roeper J., Deller T. Entorhinal denervation induces homeostatic synaptic scaling of excitatory postsynapses of dentate granule cells in mouse organotypic slice cultures. *PLoS ONE* 2012 Mar; 7(3): e32883.
29. Desai N.S., Cudmore R.H., Nelson S.B., Turrigiano G.G. Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex. *Nat Neurosci* 2002; 5: 783–789.
30. Goel A., Jiang B., Xu L.W., Song L., Kirkwood A., Lee H.K. Cross-modal regulation of synaptic AMPA receptors in primary sensory cortices by visual experience. *Nat Neurosci* 2006; 9: 1001–1003.
31. Goel A., Xu L.W., Snyder K.P., Song L., Goenaga-Vazquez Y., Megill A., Takamiya K., Hugarir R.L., Lee H.K. Phosphorylation of AMPA receptors is required for sensory deprivation-induced homeostatic synaptic plasticity. *PLoS One* 2011; 6: e18264. doi: 10.1371/journal.pone.0018264.
32. Goel A., Lee H.K. Persistence of experience-induced homeostatic synaptic plasticity through adulthood in superficial layers of mouse visual cortex. *J Neurosci* 2007; 27: 6692–6700.
33. Maffei A., Turrigiano G.G. Multiple modes of network homeostasis in visual cortical layer 2/3. *J Neurosci* 2008; 28: 4377–4384.
34. Petrus E., Anguh T.T., Pho H., Lee A., Gammon N., Lee H.K. Developmental switch in the polarity of experience-dependent synaptic changes in layer 6 of mouse visual cortex. *J Neurophysiol* 2011; 106: 2499–2505.
35. Shepherd J.D. Memory, plasticity, and sleep — a role for calcium permeable AMPA receptors? *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2012; 5: 49.
36. Pozo K., Goda Y. Unraveling mechanisms of homeostatic synaptic plasticity. *Neuron* 2010; 66(3): 337–351.
37. Leslie K.R., Nelson S.B., Turrigiano G.G. Postsynaptic depolarization scales quantal amplitude in cortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 2001; 21: RC170.
38. Kim J., Tsien R.W., Alger B.E. An improved test for detecting multiplicative homeostatic synaptic scaling. *PLoS ONE* 2012 May; 7(5): e37364.
39. Thiagarajan T.C., Lindskog M., Tsien R.W. Adaptation to synaptic inactivity in hippocampal neurons. *Neuron* 2005; 47: 775–737.
40. O'Brien R.J., Kamboj S., Ehlers M.D., Rosen K.R., Fischbach G.D., and Hugarir R.L. Activity-dependent modulation of synaptic AMPA receptor accumulation. *Neuron* 1998; 21: 1067–1078.
41. Kim J., Tsien R.W. Synapse-specific adaptations to inactivity in hippocampal circuits achieve homeostatic gain control while dampening network reverberation. *Neuron* 2008; 58: 925–937.
42. Wierenga C.J., Walsh M.F., Turrigiano G.G. Temporal regulation of the expression locus of homeostatic plasticity. *J Neurophysiol* 2006; 96: 2127–2133.
43. Ju W., Morishita W., Tsui J., Gaietta G., Deerinck T.J., Adams S.R., Garner C.C., Tsien R.Y., Ellisman M.H., Malenka R.C. Activity-dependent regulation of dendritic synthesis and trafficking of AMPA receptors. *Nat Neurosci* 2004; 7: 244–253.
44. Sutton M.A., Ito H.T., Cressy P., Kempf C., Woo J.C., Schuman E.M. Miniature neurotransmission stabilizes synaptic function via tonic suppression of local dendritic protein synthesis. *Cell* 2006; 125: 785–799.
45. Thiagarajan T.C., Piedras-Renteria E.S., Tsien R.W. Alpha- and beta-CaMKII. Inverse regulation by neuronal activity and opposing effects on synaptic strength. *Neuron* 2002; 36: 1103–1114.
46. Aoto J., Nam C.I., Poon M.M., Ting P., Chen L. Synaptic signaling by all-trans retinoic acid in homeostatic synaptic plasticity. *Neuron* 2008; 60: 308–320.
47. Beique J.C., Na Y., Kuhl D., Worley P.F., and Hugarir R.L. Arc-dependent synapse-specific homeostatic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 816–821.
48. Freund T.F., Gulyas A.I. Inhibitory control of GABAergic interneurons in the hippocampus. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 479–487.
49. Zilberter Y. Dendritic release of glutamate suppresses synaptic inhibition of pyramidal neurons in rat neocortex. *J Physiol* 2000; 528: 489–496.
50. McBain C.J., Fisahn A. Interneurons unbound. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 11–23.
51. Freund T.F. Interneuron diversity series: rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends Neurosci* 2003; 26: 489–495.
52. Tamas G., Buhl E.H., Lorincz A., Somogyi P. Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. *Nat Neurosci* 2000; 3: 366–371.
53. Bradler J.E., Barrioneuvo G. Long-term potentiation in hippocampal CA3 neurons: tetanized input regulates heterosynaptic efficacy. *Synapse* 1989; 4: 132–142.
54. Steele P.M., Mauk M.D. Inhibitory control of LTP and LTD: stability of synapse strength. *J Neurophysiol* 1999; 81: 1559–1566.
55. Lu Y.M., Mansuy I.M., Kandel E.R., Roder J. Calcineurin-mediated LTD of GABAergic inhibition underlies the increased excitability of CA1 neurons associated with LTP. *Neuron* 2000; 26: 197–205.
56. Nugent F.S., Penick E.C., Kauer J.A. Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses. *Nature* 2007; 446: 1086–1090.
57. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K., Hansen K.B., Yuan H., Myers S.J., Dingledine R., Sibley D. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 405–496.
58. Sommer B., Kohler M., Sprengel R., Seeburg P.H. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels. *Cell* 1991; 67: 11–19.
59. Burnashev N., Monyer H., Seeburg P.H., Sakmann B. Divalent ion permeability of AMPA receptor channels is dominated by the edited form of a single subunit. *Neuron* 1992; 8: 189–198.
60. Hollmann M., Hartley M., Heinemann S. Ca<sup>2+</sup> permeability of KA-AMPA-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. *Science* 1991; 252: 851–853.
61. Bowie D., Mayer M.L. Inward rectification of both AMPA and kainate subtype glutamate receptors generated by polyamine-mediated ion channel block. *Neuron* 1995; 15: 453–462.
62. Donevan S.D., Rogawski M.A. Intracellular polyamines mediate inward rectification of Ca(2+)-permeable alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9298–9302.
63. McBain C.J., Dingledine R. Heterogeneity of synaptic glutamate receptors on CA3 stratum radiatum interneurons of rat hippocampus. *J Physiol* 1993; 462: 373–392.
64. Bochet P., Audinat E., Lambolez B., Crepel F., Rossier J., Iino M., Tsuzuki K., Ozawa S. Subunit composition at the single-cell level explains functional properties of a glutamate-gated channel. *Neuron* 1994; 12: 383–388.
65. Isa T., Iino M., Ozawa S. Spermine blocks synaptic transmission mediated by Ca(2+)-permeable AMPA receptors. *Neuroreport* 1996; 7: 749–692.
66. Otis T.S., Raman I.M., Trussell L.O. AMPA receptors with high Ca<sup>2+</sup> permeability mediate synaptic transmission in the avian auditory pathway. *J Physiol* 1995; 482(Pt 2): 309–315.
67. Washburn M.S., Numberger M., Zhang S., Dingledine R. Differential dependence on GluR2 expression of three characteristic features of AMPA receptors. *J Neurosci* 1997; 17: 9393–9406.



68. Isaac J.T., Ashby M., McBain C.J. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron* 2007; 54: 859–871.
69. Liu S.J., Zukin R.S. Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends Neurosci* 2007; 30: 126–134.
70. Anggono V., Clem R.L., Huganir R.L. PICK1 loss of function occludes homeostatic synaptic scaling. *J Neurosci* 2011; 31: 2188–2196.
71. Gainey M.A., Hurvitz-Wolff J.R., Lambo M.E., Turrigiano G.G. Synaptic scaling requires the GluR2 subunit of the AMPA receptor. *J Neurosci* 2009; 29: 6479–6489.
72. Xie A.X., Sun M.-Y., Murphy T., Lauderdale K., Tiglao E., Fiacco T.A. Bidirectional scaling of astrocytic metabotropic glutamate receptor signaling following long-term changes in neuronal firing rates. *PLoS ONE* 2012; 7(11): e49637.
73. Thiagarajan T.C., Lindskog M., Tsien R.W. Adaptation to synaptic inactivity in hippocampal neurons. *Neuron* 2005; 47: 725–737.
74. Murthy V.N., Schikorski T., Stevens C.F., Zhu Y. Inactivity produces increases in neurotransmitter release and synapse size. *Neuron* 2001; 32: 673–682.
75. Bacci A., Coco S., Pravettoni E., Schenk U., Armano S., Frassoni C., Verderio C., De Camilli P., Matteoli M. Chronic blockade of glutamate receptors enhances presynaptic release and downregulates the interaction between synaptophysin–synaptobrevin-vesicle-associated membrane protein 2. *J Neurosci* 2001; 21: 6588–6596.
76. De Gois S., Schafer M.K., Defamie N., Chen C., Ricci A., Weihe E., Varoqui H., Erickson J.D. Homeostatic scaling of vesicular glutamate and GABA transporter expression in rat neocortical circuits. *J Neurosci* 2005; 25: 7121–7133.
77. Frank C.A., Kennedy M.J., Goold C.P., Marek K.W., Davis G.W. Mechanisms underlying the rapid induction and sustained expression of synaptic homeostasis. *Neuron* 2006; 52: 663–677.
78. Frank C.A., Pielage J., Davis G.W. A presynaptic homeostatic signaling system composed of the Eph receptor, ephexin, Cdc42, and CaV2.1 calcium channels. *Neuron* 2009; 61: 556–569.
79. Wang X., Engisch K.L., Li Y., Pinter M.J., Cope T.C., Rich M.M. Decreased synaptic activity shifts the calcium dependence of release at the mammalian neuromuscular junction in vivo. *J Neurosci* 2004; 24: 10687–10692.
80. Zhao C., Dreosti E., Lagnado L. Homeostatic synaptic plasticity through changes in presynaptic calcium influx. *J Neurosci* 2011; 31: 7492–7496.
81. Custer K.L., Austin N.S., Sullivan J.M., Bajjalieh S.M. Synaptic vesicle protein 2 enhances release probability at quiescent synapses. *J Neurosci* 2006; 26: 1303–1313.
82. Lazarevic V., Schone C., Heine M., Gundelfinger E.D., Fejtova A. Extensive remodeling of the presynaptic cytomatrix upon homeostatic adaptation to network activity silencing. *J Neurosci* 2011; 31: 10189–10200.
83. Müller M., Pym E.C.G., Tong A., Davis G.W. Rab3-GAP controls the progression of synaptic homeostasis at a late stage of vesicle release. *Neuron* 2011 February 24; 69(4): 749–762.
84. Dickman D.K., Tong A., Davis G.W. Snapin is critical for presynaptic homeostatic plasticity. *J Neurosci* 2012 Jun 20; 32(25): 8716–8724.
85. Wang Z., Low P.A., Vernino S. Antibody-mediated impairment and homeostatic plasticity of autonomic ganglionic synaptic transmission. *Exp Neurol* 2010 March; 222(1): 114–119.
86. Zhao C.J., Dreosti E., Lagnado L. Homeostatic synaptic plasticity through changes in presynaptic calcium influx. *J Neurosci* 2011; 31(20): 7492–7496.
87. Stellwagen D., Malenka R.C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- $\alpha$ . *Nature* 2006; 440: 1054–1059.
88. Haydon P.G. GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 185–193.
89. Huie J.R., Baumbauer K.M., Lee K.H., Bresnahan J.C., Beattie M.S., Ferguson A.R., Grau J.W. Glial tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) generates metaplastic inhibition of spinal learning. *PLoS ONE* 2012; 7(6): e39751.
90. Steinmetz C.C., Turrigiano G.G. TNF $\alpha$  signaling maintains the ability of cortical synapses to express synaptic scaling. *J Neurosci* 2010; 30(44): 14745–14690.
91. Stöck E.D., Christensen R.N., Huie J.R., Tovar C.A., Miller B.A., Nout Y.S., Bresnahan J.C., Beattie M.S., Ferguson A.R. Tumor necrosis factor  $\alpha$  mediates GABA(A) receptor trafficking to the plasma membrane of spinal cord neurons in vivo. *Neural Plasticity* 2012; 2012: 261345.
92. Wenner P. Mechanisms of GABAergic homeostatic plasticity. *Neural Plasticity* 2011; 2011: 489470.
93. Matsumoto T., Rauskolb S., Polack M., Klose J., Kolbeck R., Korte M., Barde Y.A. Biosynthesis and processing of endogenous BDNF: CNS neurons store and secrete BDNF, not pro-BDNF. *Nat Neurosci* 2008; 11: 131–133.
94. Lu Y., Christian K., Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2008; 89: 312–323.
95. Balkowiec A., Katz D.M. Cellular mechanisms regulating activity-dependent release of native brain-derived neurotrophic factor from hippocampal neurons. *J Neurosci* 2002; 22: 10399–10407.
96. Dean C., Liu H., Dunning F.M., Chang P.Y., Jackson M.B., Chapman E.R. Synaptotagmin-IV modulates synaptic function and long-term potentiation by regulating BDNF release. *Nat Neurosci* 2009; 12: 767–776.
97. Carvalho A.L., Caldeira M.V., Santos S.D., Duarte C.B. Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *Br J Pharmacol* 2008; 153: S310–S324.
98. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 850–860.
99. Desai N.S., Rutherford L.C., Turrigiano G.G. Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. *Nat Neurosci* 1999; 2: 515–520.
100. Swanwick C.C., Murthy N.R., Kapur J. Activity-dependent scaling of GABAergic synapse strength is regulated by brain-derived neurotrophic factor. *Mol Cell Neurosci* 2006; 31: 481–492.
101. Aakalu G., Smith W.B., Nguyen N., Jiang C., Schuman E.M. Dynamic visualization of local protein synthesis in hippocampal neurons. *Neuron* 2001; 30: 489–502.
102. Bramham C.R., Wells D.G. Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Neuron* 2007; 8: 776–789.
103. Lane M.A., Bailey S.J. Role of retinoid signalling in the adult brain. *Prog Neurobiol* 2005; 75: 275–293.
104. Chiang M.-Y., Misner D., Kempermann G., Schikorski T., Giguère V., Sucov H.M., Gage F.H., Stevens C.F., Evans R.M. An essential role for retinoid receptors RAR $\beta$  and RXR $\beta$  in long-term potentiation and depression. *Neuron* 1998; 21: 1353–1361.
105. Tai C.Y., Mysore S.P., Chiu C., Schuman E.M. Activity-regulated N-cadherin endocytosis. *Neuron* 2007; 54: 771–785.
106. Yasuda S., Tanaka H., Sugiura H., Okamura K., Sakaguchi T., Tran U., Takemiya T., Mizoguchi A., Yagita Y., Sakurai T., De Robertis E.M., Yamagata K. Activity-induced protocadherin arcadlin regulates dendritic spine number by triggering N-cadherin endocytosis via TAO2 $\beta$  and p38 MAP kinases. *Neuron* 2007; 56: 456–471.
107. Mysore S., Tai C., Schuman E. N-cadherin, spine dynamics, and synaptic function. *Front Neurosci* 2008; 2: 174–175.
108. Takeichi M., Abe K. Synaptic contact dynamics controlled by cadherin and catenins. *Trends Cell Biol* 2005; 15: 216–221.
109. Bamji S.X., Rico B., Kimes N., Reichardt L.F. BDNF mobilizes synaptic vesicles and enhances synapse formation by disrupting cadherin- $\beta$ -catenin interactions. *J Cell Biol* 2006; 174: 289–299.
110. Bamji S.X., Shimazu K., Kimes N., Huelsken J., Birchmeier W., Lu B., Reichardt L.F. Role of  $\beta$ -catenin in synaptic vesicle localization and presynaptic assembly. *Neuron* 2003; 40: 719–731.
111. Murase S., Mosser E., Schuman E.M. Depolarization drives  $\beta$ -catenin into neuronal spines promoting changes in synaptic structure and function. *Neuron* 2002; 35: 91–105.
112. Okuda T., Yu L.M., Cingolani L.A., Kemler R., Goda Y.  $\beta$ -Catenin regulates excitatory postsynaptic strength at hippocampal synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13479–13484.

113. Tang L., Hung C.P., Schuman E.M. A Role for the cadherin family of cell adhesion molecules in hippocampal long-term potentiation. *Neuron* 1998; 20: 1165–1175.
114. Nuriya M., Huganir R.L. Regulation of AMPA receptor trafficking by N-cadherin. *J Neurochem* 2006; 97: 652–661.
115. Saglietti L., Dequidt C., Kamieniarz K., Rousset M.-C., Valnegri P., Thoumine O., Beretta F., Fagni L., Choquet D., Sala C., et al. Extracellular interactions between GluR2 and N-Cadherin in spine regulation. *Neuron* 2007; 54: 461–477.
116. Hynes R.O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002; 110: 673–747.
117. McGeachie A.B., Cingolani L.A., Goda Y.A. Stabilising influence: integrins in regulation of synaptic plasticity. *Neurosci Res* 2011 May; 70(1): 24–29.
118. Chan C.-S., Weeber E.J., Kurup S., Sweatt J.D., Davis R.L. Integrin requirement for hippocampal synaptic plasticity and spatial memory. *J Neurosci* 2003; 23: 7107–7116.
119. Chavis P., Westbrook G. Integrins mediate functional pre- and postsynaptic maturation at a hippocampal synapse. *Nature* 2001; 411: 317–321.
120. Shi Y., Ethell I.M. Integrins control dendritic spine plasticity in hippocampal neurons through NMDA receptor and  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II-mediated actin reorganization. *J Neurosci* 2006; 26: 1813–1822.
121. Cingolani L.A., Goda Y. Differential involvement of  $\beta 3$  integrin in pre- and postsynaptic forms of adaptation to chronic activity deprivation. *Neuron Glia Biol* 2009; 4: 179–187.
122. Cingolani L.A., Thalhammer A., Yu L.M., Catalano M., Ramos T., Colicos M.A., Goda Y. Activity-dependent regulation of synaptic AMPA receptor composition and abundance by beta3 integrins. *Neuron* 2008; 58: 749–762.
123. Remme M.W.H., Wadman W.J. Homeostatic scaling of excitability in recurrent neural networks. *PLoS Comput Biol* 2012; 8(5): e1002494.
124. Yoon Y.J., White S.L., Ni X., Gokin A.P., Martin-Caraballo M. Downregulation of GluA2 AMPA receptor subunits reduces the dendritic arborization of developing spinal motoneurons. *PLoS ONE* 2012; 7(11): e49879.
125. Jakawich S.K., Neely R.M., Djakovic S.N., Patrick G.N., Sutton M.A. An essential postsynaptic role for the ubiquitin proteasome system in slow homeostatic synaptic plasticity in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience* 2010 Dec 29; 171(4): 1016–1031.
126. Cajigas I.J., Will T., Schuman E.M. Protein homeostasis and synaptic plasticity. *The EMBO Journal* 2010; 29: 2746–2752.
127. Craig T.J., Jaafari N., Petrovic M.M., Rubin P.P., Mellor J.R., Henley J.M. Homeostatic synaptic scaling is regulated by protein SUMOylation. *J Biol Chem* 2012 Jun 29; 287(27): 22781–22788.
128. Cohen J.E., Lee P.R., Chen Sh., Li W., Fields D.R. MicroRNA regulation of homeostatic synaptic plasticity. *PNAS* 2011; 108(28): 11650–11655.
129. Volman V. Synaptic scaling stabilizes persistent activity driven by asynchronous neurotransmitter release. *Neural Comput* 2011 April; 23(4): 927–957.
130. Kazantsev V., Gordleeva S., Stasenko S., Dityatev A. A homeostatic model of neuronal firing governed by feedback signals from the extracellular matrix. *PLoS One* 2012; 7(7): e41646.
131. Baroncelli L., Braschi Ch., Spolidoro M., Begenisic T., Maffei L., Sale A. Brain plasticity and disease: a matter of inhibition. *Neural Plasticity* 2011; 2001: 286073.
132. Spires-Jones T., Knafo Sh. Spines, plasticity, and cognition in Alzheimer's model mice. *Neural Plasticity* 2012; 2012: 319836.
133. Robison A.J., Nestler E.J. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 623–637.
134. Huang Y.H., Schlüter O.M., Dong Y. Cocaine-induced homeostatic regulation and dysregulation of nucleus accumbens neurons. *Behav Brain Res* 2011; 216(1): 9–18.
135. Hu J.-H., Park J.M., Park S., Xiao B., Dehoff M.H., Kim S., Hayashi T., Schwarz M.K., Huganir R.L., Seeburg P.H., Linden D.J., Worley P.F. Homeostatic scaling requires group I mGluR activation mediated by Homer1a. *Neuron* 2010 Dec 22; 74(6): 1128–1142.