

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-267

**МЕХАНИЗМЫ ЭНДОЦИТОЗА АМРА-РЕЦЕПТОРОВ
В ПРОЦЕССАХ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ ГИППОКАМПА *****MECHANISMS OF AMPA RECEPTOR ENDOCYTOSIS
IN THE PROCESSES OF SYNAPTIC PLASTICITY OF THE HIPPOCAMPUS**А. Л. Проскура¹, С. О. Вечкапова^{1,2}, Е. Д. Сорокоумов¹¹Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий, Новосибирск²Новосибирский государственный медицинский университетA. L. Proskura¹, S. O. Vechkapova^{1,2}, E. D. Sorokoumov¹¹Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk²Novosibirsk State Medical University

✉svetavech@yandex.ru

Аннотация

Эндоцитоз глутаматных рецепторов АМРА-типа является ключевым событием в регуляции синаптической пластичности в гиппокампе. В работе представлена реконструкция связи синаптических сигнальных путей с молекулярными механизмами эндоцитоза АМРА-рецепторов. Для реконструкции белок-белковых взаимодействий использовалась технология GeneNet (РОСПАТЕНТ № 990006 от 15/02/1999) на основании открытых источников базы PubMed.

Abstract

Endocytosis of AMPA type glutamate receptors is a key event in the regulation of synaptic plasticity in the hippocampus. The work presents a reconstruction of the connection of synaptic signaling pathways with the molecular mechanisms of AMPA receptor endocytosis. GeneNet technology (ROSPATENT No. 990006 dated 15/02/1999) was used to reconstruct protein-protein interactions based on open sources of the PubMed database.

Ионотропные глутаматные рецепторы NMDAR (N-метил-D-аспартатный рецептор), AMPAR (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты рецептор) являются ключевыми компонентами возбуждающих синапсов. С помощью структурных белков постсинаптической плотности они образуют различные белковые макрокомплексы. Кроме того, в зоне синаптического контакта присутствуют рецепторы различных гормонов, в частности инсулина, факторов роста и нейротрофических факторов, а также рецепторы других медиаторных систем. Связь синаптических сигнальных путей с молекулярными механизмами эндоцитоза AMPARs остается неясной.

Анализ путей эндоцитоза AMPARs производился на основе сети AMPA receptors delivery mechanisms in LTR базы данных GeneNet [1]. AMPAR подвергается функционально различному конститутивному и регулируемому клатрин-зависимому эндоцитозу, способствуя различным формам синаптической пластичности. При индукции синаптической пластичности интернализированные AMPARs подвергаются эндосомальной сортировке и циклически проходят через ранние эндосомы и рециклируют обратно на плазматическую мембрану (при долговременной потенциации) или деградируют в лизосомах (при долговременной депрессии) [2]. Прием основного медиаторного сигнала — глутамата — осуществляется макрокомплексами NMDAR. Активация NMDAR приводит к клатрин-зависимому эндоцитозу постсинаптических AMPARs. Ключевым событием является появление пула вторичных мессенджеров. $P_4 \rightarrow PIP_2$ (PtdIns(4,5)P₂) катализирует фосфоинозитид 5-киназу (PI5K), $PIP_2 \rightarrow PIP_3$ (PtdIns(3,4,5)P₃) опосредует фосфоинозитид 3-киназу (PI3K). Приток Ca^{2+} через NMDAR активирует кальциневрин и протеинфосфатазу 1 для дефосфорилирования и активации фосфатидилинозитол 4-фосфат 5-киназы (PIP5K), основного фермента, продуцирующего фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат (PI(4,5)P₂) в мозге. PtdIns(4,5)P₂ является субстратом для гидролиза фосфолипазой C (PLC). Продуктами катализа PLC PIP₂ являются инозитол 1,4,5-трифосфат (InsP₃; IP₃) и диацилглицерол (DAG), которые выполняют функцию вторичных посредников. DAG остается на клеточной мембране и активирует протеинкиназу C (PKC). GluR2-AMPARs, ко-

* Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий.

© А. Л. Проскура, С. О. Вечкапова, Е. Д. Сорокоумов, 2024

которые обеспечивают основную нейротрансмиссию, перемещаются из зоны синаптических контактов после фосфорилирования PKC по S880 цитоплазматического домена субъединицы GluR2. Метаботропные глутаматные рецепторы I класса, mGluR1 и mGluR5 участвуют в регуляции процессов синаптической пластичности посредством активации PLC [3].

Также был реконструирован альтернативный путь активации PIP5K в интерактоме дендритных шипиков во время синаптической пластичности, опосредованной NMDAR: ARF6 → PI(4)P5K альфа → PI(4,5)P2 (PIP2). PI(4)P5K альфа является нисходящим эффектором ARF6. Активация ARF6 способствует активной перестройке цитоскелета и мембраны. Активаторы ARF6, такие как EFA6A, BRAG, сконцентрированы в постсинаптической плотности и образуют белковый комплекс с NMDAR. BRAG2 регулирует Arf6-зависимый эндоцитоз AMPARs посредством снижения их синаптической экспрессии в нейронах, что происходит во время долговременной депрессии в гиппокампе [4].

На постсинаптической мембране помимо глутаматных рецепторов обнаруживаются рецепторы ряда гормонов, в частности инсулина. Известно, что инсулин регулирует эндоцитоз синаптических AMPARs. Эффекты инсулина опосредованы накоплением PIP3, что обеспечивает пролонгированную активность PKC и способствует эндоцитозу GluR2-AMPA. Важно подчеркнуть, что для накопления PIP3 необходимо выключить главного антагониста PI3K — PTEN. Активные формы кислорода выключают PTEN, что необходимо для реализации эффекта инсулина.

Таким образом, эндоцитоз AMPAR является ключевым событием в регуляции синаптической пластичности. Существуют различные и/или альтернативные пути запуска эндоцитоза синаптических рецепторов, которые находятся под контролем сложной регуляторной сети в интерактоме дендритных шипиков.

Литература

1. AMPA receptors delivery mechanisms in LTP базы данных GeneNet. URL: <http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/viewer/AMPA.html>.
2. Sluijs P. van der, Hoogenraad C. C. New insights in endosomal dynamics and AMPA receptor trafficking // *Semin Cell Dev Biol.* 2011. Vol. 22 (5). P. 499–505.
3. Neyman S., Manahan-Vaughan D. Metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) and 5 (mGluR5) regulate late phases of LTP and LTD in the hippocampal CA1 region in vitro // *Eur. J. Neurosci.* 2008. Vol. 27 (6). P. 1345–1352.
4. D'Souza-Schorey C., Li G., Colombo M. I., Stahl P. D. A regulatory role for ARF6 in receptor-mediated endocytosis // *Science.* 1995. Vol. 267 (5201). P. 1175–1178.