

I. БИОМЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И СИНЕРГЕТИКА

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КOGНИТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК

Ратушняк А.С., Запара Т.А., Проскура А.Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН

На основе анализа многочисленных данных, мы разработали модель входа нейрона - синапса ключевого элемента процессов обучения и памяти. База данных и структурная модель систем пирамидного нейрона гиппокампа созданы с использованием технологии GeneNet. Интерактивное графическое представление многочисленных экспериментальных данных облегчает их синтез в концептуальные знания о принципах и молекулярных механизмах функционирования нейронов - основных элементов когнитивных систем. Анализ построенных интерактомов синаптических процессов и полученных экспериментальных данных позволяет высказать предположение, что в процессе обработки рецептивных сигналов в самом синапсе может происходить их ассоциация и определение функциональной значимости. Это существенно расширяющие представления о функциях синапса и нейрона.

Ключевые слова: когнитивные процессы, обучение, память, ранняя фаза долговременной потенциации, пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа, дендритные шипиковые синапсы, глутаматные рецепторы, малые ГТФ-азы, актин-связывающие, скаффолдинговые белки.

Когнитивными функциями считаются такие высшие функции мозга как: память, внимание, психомоторная координация, речь, гносиc, пракcис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности. В целом когнитивность (*cognitio*) обычно определяют как познание, изучение, осознание и т.д. Однако при анализе таких систем, не рассматриваются эволюционные истоки когнитивности, причинно-следственные связи, которые привели к возникновению и развитию когнитивных систем. Можно предположить, что когнитивность биологических систем существующих на данном эволюционном этапе возникла из базовых свойств первичных клеток. Основным свойством этих клеток была, видимо, возможность увеличения структурно-функциональной упорядоченности и продления на этой основе длительности устойчивого функционирования. Т.е. внутренняя энтропия таких открытых систем понижалась на базе информационных процессов, позволяющих, в определенной степени, моделировать окружающий мир (молекулярное окружение) и определять его будущие состояния. Появление многоклеточных организмов и их эволюция привела к специализации, появлению клеток ори-

ентированных, в основном, на интеграцию информационных сигналов и на увеличение глубины опережающего отображения. Молекулярные механизмы такого моделирования, вероятно, можно определить, анализируя процессы в изолированных нейронах или одноклеточных организмах.

В эволюции систем обработки информации в организме прослеживается тенденция к усложнению молекулярных систем специализированных клеток и затем клеточных ансамблей [5]. При этом базовые свойства клеток и тем более нейронных сетей к опережающему отображению усиливаются, удлиняя временной "отрезок предсказания" и приводя, в конечном счете, к появлению тех качеств, которые определяются как когнитивность. При этом в основе по-прежнему лежит свойство понижения энтропии системы за счет предсказания и именно это можно считать базовой "функцией" когнитивности. Глубина такого предсказания, опережающего отображения, вероятно, определяет уровень когнитивности биологической системы.

В настоящее время деятельность всех известных когнитивных систем базируется на работе нервных клеток. При этом функциональные свойства этого базового элемента - нейрона недостаточно исследова-

ны. В наших работах на одиночных изолированных клетках показана возможность выработки достаточно сложных реакций подобных привыканию, инструментальному условному рефлексу, избеганию подкреплений и др. [7]. Подобные реакции могут лежать в основе когнитивности нейронных систем, но молекулярные механизмы, с помощью которых реализуются такие реакции, не выявлены в достаточной степени. П. К. Анохиным предложена концепция, согласно которой в границах одной клетки существуют иерархия многокомпонентных молекулярных функциональных систем. Такая концепция в последние годы начинает получать все больше экспериментальных подтверждений. Основная функция этих систем состоит в организации интегративной деятельности нейрона и поддержке адаптивных параметров в пределах физиологической нормы. Поддержание такой нормы (гомеостаза) может выполняться набором генетических и мотивационных программ, адаптированных к условиям окружающей среды обучением. Фрагментарность знаний о молекулярной организации функциональных систем нейронов сейчас позволяют создавать в основном гипотетические структурно функциональные схемы [2, 3, 6, 8].

Междисциплинарный характер, а также объем накопленного аналитического материала за предыдущие годы так, велик, что детальный анализ и преобразование данных в систему знаний, в концептуальные модели на основе существующих подходов не представляется реальным. Для интегрирования этих данных необходимо определить базовый уровень организации клеток, которым можно ограничиться чтобы, не усложняя задачу не потерять, при этом, возможность отразить достаточно полно все основные свойства объекта. Такую границу с большой долей убедительности можно провести на молекулярном уровне. Можно предположить, что интеграция существующего в границах одной клетки множества многокомпонентных молекулярных функциональных систем, в соответствии с принципами эмерджентности может приводить к возникновению

свойств, позволяющих нервным клеткам функционировать как информационным комплексам, обладающим множеством качеств лежащих в основе когнитивности. Именно усложнение молекулярной организации нейронов, по существующим сейчас данным, является основой эволюционного развития мозга [5].

В ряду проблем тормозящих развитие исследований когнитивных систем лежит недооценка роли и чрезмерное упрощение модели их базового элемента - нейрона. Большое количество таких моделей, в большинстве случаев, не учитывают известные данные о структуре и функциях клетки. Именно поэтому такой подход пока, естественно, не привел к успехам в понимании принципов работы нейронных систем. И тем более не продвинул работы в области создания комплексов, обладающих элементами когнитивности. Часто не учитывается один из самых важных аспектов – активное взаимодействие нейронов с внешней средой, обладающей элементами псевдонепредсказуемости, направленное на реализацию функции поддержания гомеостаза. А именно в предсказании, опережающем отражении, в таких условиях, и заключено основное функциональное свойство клеток и всех живых систем.

При попытках создания концептуальных моделей представляется возможным, с определенной долей реальности, анализ механизмов и принципов работы, отдельных структурно-функциональных элементов нейрона. При этом можно надеяться на интеграцию знаний о молекулярных регуляторных контурах, функциональных системах и возникновение понимания их свойств на концептуальном уровне.

Существенное значение в подобных работах имеют биоинформационные технологии. Их использование, прежде всего, облегчает восприятие огромного количества экспериментальных данных. Перевод экспериментальных данных из словесных и числовых представлений в диаграммы (сущность связь) позволяет, во-первых, построить общую картину связей объектов взаимодействующих в сложной системе, а, во-вторых, дает возможность использовать

данные базы при разработках имитационных моделей.

В данной работе на основе теоретико-экспериментального анализа мы предприняли попытку интеграции данных о структурно-функциональных системах - комплексах межмолекулярных связей, определяющих функции рецептивных зон нейрона - синапсов, лежащих в основе многих функций клетки и в целом когнитивных свойств нейронных систем.

Методы исследований

Графические диаграммы, визуализирующие межмолекулярные взаимодействия пирамидных нейронов и их возбуждающих шипиковых синапсов были получены на основе систематизации и анализа экспериментальных данных оригинальных статей, а также баз данных Swiss-Prot, EMBL, MGI, Gene Card с использованием технологии GeneNet (РОСПАТЕНТ № 990006 от 15/02/1999) [4]. Интерфейс ввода GeneNet Input автоматически транслирует введенную информацию в формат базы данных GeneNet. GeneNet viewer позволяет представлять формализованные данные в виде графической диаграммы, которая визуализирует межмолекулярные взаимодействия. Все объекты и связи между ними снабжены ссылками на первоисточники.

Структурно-функциональные процессы, инициируемые ионотропными глютаматными рецепторами, в дендритных шипиках зоны CA1 гиппокампа

Общепринятой клеточной моделью для изучения модуляции синаптических контактов является долговременная потенциация (ДВП) - усиление синаптической передачи между нейронами, возникающее после интенсивного и не продолжительного выброса нейротрансмиттера и сохраняющееся на протяжении длительного времени. Гиппокамп структура мозга, вовлечённая в процессы восприятия информации, её распознавания, анализа и запоминания. Зона CA1 гиппокампа обладает выраженной ламинарной организацией клеточных связей и малым числом рекуррентных взаимодействий, это делает ее перспектив-

ным объектом для исследования ДВП. В пирамидальных клетках зоны CA1 гиппокампа по чувствительности к агонистам выделяют рецепторы НМДА (агонистом является N-метил-D-аспаргиновая кислота) и АМПА (агонист – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) типа. НМДА рецепторы (НМДАР) состоят из комбинации пяти субъединиц, которые объединяются в рецепторно-канальный комплекс и обладают одновременно хемо- и потенциал-чувствительностью, пропускают в шипик ионы кальция.

В состав АМПА рецепторов (АМПАР) взрослых животных входят 3 субъединицы (Glu 1-3). Тетramerы АМПАР формируются из двух гомо-димеров одной из субъединиц. Гетеротетрамеры Glu1/2 формируются из гомодимеров субъединиц Glu1 и Glu2. Гетеротетрамеры Glu2/3 собираются из гомодимеров субъединиц Glu2 и Glu3. АМПА типы рецепторов проницают для ионов натрия.

Идентифицировано более 1000 белков в шипиковых синапсах мозга мыши, взаимодействия которых определяют функциональное равновесие между модификациями и стабильностью эффективности синаптических связей.

Мы анализировали процессы, которые активируются в результате входа в шипик ионов кальция через глутаматные рецепторы НМДА типа. Ионы кальция являются вторичными мессенджерами. Их интенсивный непродолжительный вход в шипиковые синапсы инициирует развитие ДВП.

Структурно-функциональная организация дендритных шипиков (рис.1) обуславливает их готовность на определенный паттерн внешних воздействий активировать реактивные процессы. Система молекул морфологически выделенного компартмента дендрита (объем 0.01-1 μm^3) в минутном интервале времени благодаря латеральной диффузии рецепторов, их экзо/эндоцитозу, активности протеинкиназ, фосфатаз, малых ГТФ-аз, белков, контролирующих динамику.

Дендритные шипики обогащены F-актином, который организован в разветв-

ленные и неразветвленные нити. Перестройка и оборот F-актина модулируется актин-связывающими белками, которые регулируют морфологию шипиков и синаптические функции.

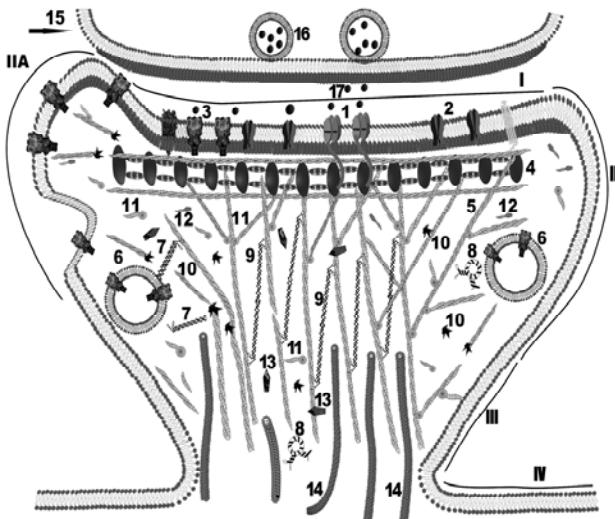


Рис. 1. Схема базисной организации дендритного шипика. Зоны мембранны шипика: I - синаптическая, II - перисинаптическая, IIA - зона инкорпорации эндосом, III - экспрессия, IV - мембрана дендрита. 1 - НМДАР; 2 - АМПАР типа 2/3; 3 - АМПАР типа 1/2; 4 - постсинаптическое уплотнение; 5 - F-actin; 6 - эндосомы; 7 - транспортные myosins; 8 - мономерный myosin II; 9 - димеры myosin II; 10 - cofilin; 11 - Arp2/3 комплекс; 12 - комплекс profilin-actin; 13 - drebrin; 14 - динамические микротрубочки; 15 - пресинаптическая мембра; 16 - синаптические пузырьки; 17 - медиатор.

Актин-связывающие белки, показанные здесь, регулируют: разъединение F-actin; образование комплексов роста и ветвления нитей, стабилизацию нитей. Димеры myosin II поддерживают актомиозиновую напряженность актинового цитоскелета. Транспортные миозины доставляют эндосомы к мемbrane шипика. Инкорпорация эндосом приводит к увеличению площади мембраны. Диффузия АМПАР типа 1/2 в синаптическую зону увеличивает синаптическую эффективность актина, опосредует специфический для синапса процесс обра-

ботки информации результатом, которого является модуляции синаптических контактов и электрической активности сети нейронов мозга.

В таблице 1 указаны белки, кодирующие их гены, процессы, описание которых на данное время внесено в базу данных GeneNet.

На основе приведенных данных получены графическое диаграммы, которые визуализируют межмолекулярные взаимодействия в пирамидных нейронах зоны CA1 гиппокампа грызунов.

Интерактивные графические диаграммы (карты) GeneNet отражают только один из возможных вариантов схемы расположения элементов и связей участников динамических процессов ранней фазы ДВП в реальном пирамидном нейроне зоны CA1 гиппокампа. Электронные базы данных и интерактивные графические диаграммы общедоступны на сайтах (http://wwwmgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/viewer/Early_long-term_potentiation.html; <http://wwwmgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/viewer/AMPA.html>).

На рисунке 2 приведен фрагмент диаграммы.

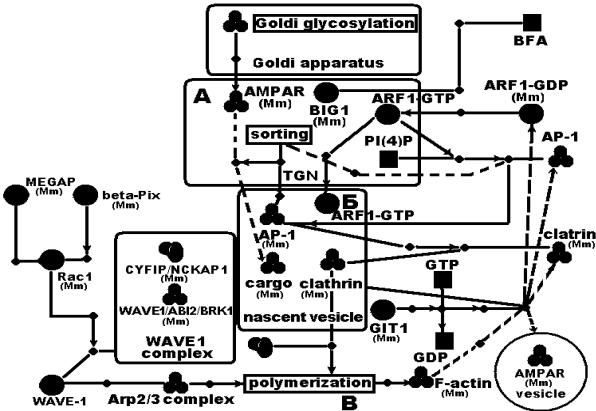


Рис. 2. Фрагмент отражающий формирование везикул с белками на мемbrane транс-Гольджи сети (тГС).

А – обменная реакция ГДФ/ГТФ на молекуле малой ГТФ-азы ARF1.

Б – посадка AP-1 комплексов на мембрану тГС и запуск процесса формирования везикулы (nascent vesicle). В – сопряжение процессов ремоделирования, прилежащей к местам формирования везикул актиновой сети и отсоединение новой везикулы с белками, предназначенными для переноса

к плазматической мембране. TGN - транс-Гольджи сеть; sorting endosome - везикулярное депо рецепторов дендрита; synaptic membrane - синаптическая мембрана; extrasynaptic membrane - внесинаптическая мембрана, зона эндоцитоза; AMPAR - рецепторы АМПА типа; BFA - брефельдин А.

Условные обозначения: ■ низкомолекулярные соединения; белки: ● мономер, ○ димер, ⚡ полимер. В скобках указан вид организма (Mm – *Mus musculus*). Стрелками показаны взаимодействия между объектами. TGN - транс-Гольджи сеть; sorting endosome - везикулярное депо рецепторов дендрита; synaptic membrane - синаптическая мембрана; extrasynaptic membrane - внесинаптическая мембрана, зона эндоцитоза; AMPAR - рецепторы АМПА типа; BFA - брефельдин А.

В интерактивном варианте - щелкнув мышью на объект сети и кружок на стрелке, можно получить информацию об объекте и связи (в формате XML), включая ссылку на публикацию и на другие базы данных.

На основе информации баз данных и анализа графических диаграмм GeneNet, построили схемы макрокомплексов ионотропных глутаматных рецепторов зоны CA1 гиппокампа, которые обеспечивают их подвижность и закрепление на мемbrane дендритных шипиков и эффективную вовлеченность в процессы изменения и поддержания эффективности синаптической передачи. Набор белков в комплексах НМДА и АМПА рецепторов различается. В комплексы НМДА рецепторов входят: скаффолд-белки, обеспечивающие пространственную фиксацию и взаимодействие белков-партнеров, адаптерные белки, обеспечивающие временное закрепление белков-партнеров, молекулы клеточной адгезии, элементы цитоскелета, белки сигнальных путей передачи сигналов и другие (рис. 3). АМПА рецепторы формируют различные, в зависимости от их субъединичного состава, небольшие комплексы, взаимодействующие с

макрокомплексами НМДА рецепторов.

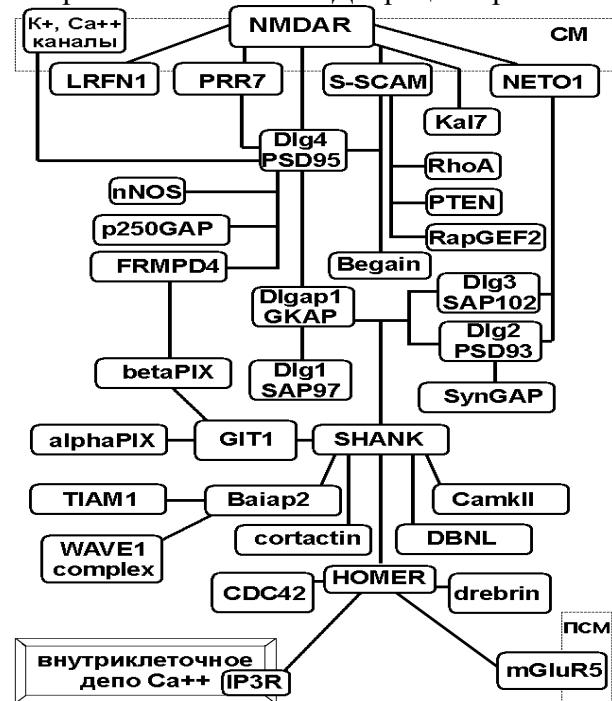


Рис.3. Схематическое представление макрокомплекса НМДА-рецепторов. Функциональная система белков, активируемых взаимодействием медиатора с НМДА-рецепторами: каркасные (скаффолдные) белки: LRFN1, PRR7, S-SCAM, NETO1, Dlg1-4, PSD95, Begain, Dlg1, GKAP, SAP97, FRMPD4, PSD93, GIT1, SHANK, Baip2, HOMER. Регуляторы активности малых ГТФаз: p250GAP, RapGEF2, betaPIX, SynGAP, alphaPIX, Tiam1. Малые ГТФазы: RhoA, CDC42. PTEN – фосфатаза. Протеинкиназы: Kal7, CamkII. nNOS – синтетаза оксида азота. Белки, связывающиеся с актином: cortactin, DBNL, drebrin, WAVE1. Метаботропные глутаматные рецепторы – mGluR5, IP3R. СМ – синаптическая мембрана. ПСМ – перисинаптическая мембрана.

Структурно-функциональная организация дендритных шипиков обуславливает их готовность на определенный паттерн внешних воздействий активировать реактивные процессы. Система молекул морфологически выделенного компартмента дендрита в минутном интервале времени благодаря латеральной диффузии рецепторов, их экзо/эндоцитозу, активности протеинкиназ, фосфатаз, малых ГТФ-аз, бел-

ков, контролирующих динамику актина, опосредует специфический для синапса процесс обработки информации результатом, которого является модуляции синаптических контактов и электрической активности сети нейронов мозга. Поддержание достигнутого системой белков шипика более высокого уровня эффективности синаптической передачи, вероятно, является активным процессом. В случае нарушения функционирования вакуолярной системы клетки (локализованной в соме) снижается эффективность синаптической передачи инициированная внешним воздействием [1]. Дендриты и аксоны нейронов (синапсы), могут быть отдалены от сомы на значительное расстояние. Вакуолярная система клетки, где происходит биосинтез, сортировка, посттрансляционные модификации, формирование везикул, определяется их адресная доставка к синапсам представляется фундаментальным клеточным процессом необходимым для обеспечения функций мозга.

Таким образом, память о восприятии нейроном специфических медиаторных воздействий является функцией протяженной во времени активности многокомпонентных субклеточных систем. Подтверждением таких предположений являются факты, что мутации в генах кодирующих белки-участники этих систем у человека приводят к снижению когнитивных функций и неврологическим нарушениям (таб. 2).

Заключение

Весь существующий комплекс данных о структурно-функциональной организации нейронов как молекулярных информационных комплексов позволяет предположить наличие в таких системах, не учитывавшихся ранее потенциальных возможностей.

Анализ построенных интерактомов синаптических процессов и полученных экспериментальных данных позволяет высказать предположение, что в процессе обработки рецептивного сигнала в самом синапсе может происходить определение функциональной значимости этого сигнала. Такое определение может базироваться

на ассоциации сигналов от разных рецептивных групп, формируемых в молекулярных системах синапса в процессе восприятия сигнала. В зависимости от результата ассоциации, может изменяться направление, скорость перестройки эффективности проведения и выбор варианта запоминания нового значения этого параметра. Группа близко расположенных на дендрите синапсов, за счет локального межшипикового распространения малых ГТФаз, возможно, и других молекулярных комплексов, может осуществлять ассоциацию функционально значимых и подпороговых сигналов, формируя, таким образом, ассоциативные сети мозга. Такие предположения находят все больше подтверждений (например [9]) и, естественно, нуждаются в дальнейшем теоретико-экспериментальном анализе. Создание систем на основе реалистических моделей нейронов позволяет надеяться на приближение их функций к возможностям биологических прототипов. Однако следует понимать, что комплексы, приближающиеся по когнитивным свойствам к биологическим, могут быть созданы только на базе разработок новых технологий, новой элементной базы на много порядков более быстродействующей, компактной и менее энергоемкой.

Проводимые исследования биологических нейронных систем позволяют, на основе понимания принципов и молекулярных механизмов их работы, существенно улучшить методы диагностики и коррекции патологий, в том числе возрастных дегенеративных расстройств, а возможно, и усовершенствовать их работу и создавать интерфейсы ввода информации пре-восходящие существующие.

Работа выполнена при поддержке базового проекта фундаментальных исследований РАН 35.1.5, Интеграционных проектов Президиума СО РАН 108, 136, гранта РФФИ 12-01-00639.

Литература

1. Малахин И.А., Проскура А.Л., Запара Т.А., Ратушняк А.С. Влияние сборки транспортных везикул на процессы сохранения эффективности

- синаптической передачи // Вестник НГУ – 2012. – Т. 10. № 4. – С. 14–20.
2. Прокура А.Л., Малахин И.А., Запара Т.А., Ратушняк А.С. Молекулярные функциональные системы как основа когнитивных реакций нейрона // XV Всерос. науч. тех. конф. “Нейроинформатика-2013” : сбор. труд. М.: МФТИ, 2013, С 45–55.
 3. Яхно В.Г. Модели “адаптивных распознающих ячеек” для формализованного описания психологических реакций человека // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. – 2010. - № 2. - С. - 11-16.
 4. Ananko E.A., Podkolodny N.L., Stepanenko I.L. et al. GeneNet in 2005 // Nucleic Acids Res. – 2005. – V. 33. – P. 425-427.
 5. Barbosa-Morais N.L., Irimia M., Pan Q. et al. The Evolutionary Landscape of Alternative Splicing in Vertebrate Species // Science. - 2012. - V. 338. - № 6114. - P. 1587-1593.
 6. Fuster J. M. Cortex and Memory: Emergence of a New Paradigm // J. Cognitive Neurosci. - 2009. - V. 21. - P. 2047–2072.
 7. Ratushnyak A.S., Zapara T.A. Principles of cellular-molecular mechanisms underlying neuron functions // J. Integ. Neurosc. - 2009. - V. 8. - №. 4. P. - 453–469.
 8. Red'ko V.G., Mosalov O.P., Prokhorov D.V. A model of evolution and learning. //Neural Network. – 2005. – V. – 18. № - 5-6. – P. 738-745.
 9. Smith S.L., Smith I.T., Branco T., Häusser M. Dendritic spikes enhance stimulus selectivity in cortical neurons in vivo // Nature. – 2013. – V. 503.- № 7474. – P. 115-120.

PROBLEMS AND PROSPECTS OF COGNITIVE RESEARCH AND DEVELOPMENT¹

Ratushnyak A.S., Zapara T.A., Proskura A.L.

Based on the analysis of numerous data, we developed a model of the input neuron - a

key element of the synapse learning and memory processes. Database systems and structural model of hippocampal pyramidal neurons are created using technology GeneNet. Graphical representation of numerous experimental data facilitates the synthesis of conceptual knowledge in the principles and molecular mechanisms of functioning neurons - the basic elements of cognitive systems. Analysis of the constructed interactomes synaptic processes and the experimental data allows suggesting that during the processing of signals in the receptive synapse may be their association and definition of functional significance. This significantly extends the knowledge of the functions of the synapse and neuron.

Keywords: cognitive processes, learning, memory, early phase of long-term potentiation, CA1 pyramidal neurons of the hippocampus, dendritic spines, glutamate receptors, small GTPases, actin-binding, scaffold proteins.

¹ Статья подготовлена к публикации по итогам третьей всероссийской конференции «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях» и представляет собой дополненный по итогам дискуссии доклад, представленный на этой конференции.

Таблица 1

Белки (95) и кодирующие их гены (98) базы GeneNet, участвующие в экспрессии и поддержания нового уровня нейротрансмиссии в течение ДВП.

<i>Белки и кодирующие их гены*</i>	<i>Процесс</i>
<u>Биосинтез в соме и доставка к ПМ</u> GluR1 (<i>Gria1</i>), GluR2 (<i>Gria2</i>), GluR3 (<i>Gria3</i>) ----- FMR1 (<i>Fmr1</i>), CPEB1 (<i>Cpeb1</i>) ----- Sec12 (<i>Preb</i>), Sar1b (<i>sar1b</i>), Sec16a (<i>sec16a</i>), Sec23A (<i>sec23A</i>), Sec24A (<i>sec24A</i>), Sec13 (<i>sec13</i>), Sec31a (<i>sec31a</i>), p125A (<i>sec23ip</i>) ----- Arf1 (<i>Arf1</i>), GIT1 (<i>Git1</i>), BIG1 (<i>Arfgef1</i>), AP-1 complex (AP1G1 (<i>Ap1g1</i>), AP1B1 (<i>Ap1b1</i>), AP1M1 (<i>Ap1m1</i>), AP1S1 (<i>Ap1s1</i>)), clathrin (<i>Cltc</i> , <i>Clta</i> , <i>Cltb</i>) ----- CYFIP/NCKAP1 (CYFIP (<i>Cifip1</i>), NCKAP1 (<i>Nckap1</i>)), WAVE1/ABI2/BRK1 (WAVE1 (<i>Wasfl</i>), ABL2 (<i>Abi2</i>), BRICK (<i>Brk1</i>)), Arp2/3 complex (<i>Arpc2</i> , <i>Arpc3</i>), Rac1 (<i>rac1</i>), MEGAP (<i>Srgap3</i>), HIP1R (<i>Hip1r</i>) ----- KIF5A (<i>Kif5a</i>), Rab8 (<i>rab8a</i>), GRIP1, MYO5A (<i>Myo5a</i>) Stx4 (<i>Stx4</i>), Exo70 (<i>Exoc7</i>), NSF (<i>nsf</i>)	формирование димеров AMPA рецепторов из мономеров, формирование тетramerов ----- локальный синтез в дендрите ----- формирование транспортной везикулы на мембранах ЭР (COPII покрытые везикулы) ----- формирование покрытых клатрином везикул на мембранах ТГС ----- отпочковывание везикулы от мембранны ТГС ----- транспорт везикул из сомы к мемbrane и встраивание экзоцитозных везикул в ПМ
<u>Сортировка АМПАР в дендрите</u> RAB5A (<i>rab5a</i>), GRIP1, PICK1 (<i>Pick1</i>), RAB4 (<i>rab4a</i>), GRASP-1 (<i>Gripap1</i>), ARF6 (<i>Arf6</i>), ARNO (<i>Cyth3</i>), ACAP1 (<i>Acap1</i>), GULP1 (<i>Gulp1</i>), Rab11FIP2 effector complex (RAB11 (<i>Rab11a</i>), RAB11-FIP2 (<i>Rab11Fip2</i>)), MYO5b (<i>Myo5b</i>) ----- NEEP21 (<i>nsg1</i>), ARF1, BIG2 (<i>ARFGEF2</i>), AGAP1 (<i>Agap1</i>), AP-3 complex, KIFC2 (<i>Kifc2</i>)	рециклирование рецепторов ----- вывод рецепторов в путь деградации белков
<u>Эндоцитоз АМПАР</u> PIP5K1g (<i>Pip5k1c</i>), AP-2 complex (AP2A1 (<i>ap2a1</i>), AP2B1 (<i>ap2b1</i>), AP2M1 (<i>ap2m1</i>), AP2S1 (<i>ap2s1</i>), clathrin, EPS15, EPN1, HIP1 (<i>Hip1</i>), AP180, cortactin (<i>Ctnn</i>) ----- N-WASP (<i>Wasl</i>), Endophilin 3 (<i>Sh3gl3</i>), DYN3 (<i>Dnm3</i>), Homer2 (<i>Homer2</i>) ----- MYO6 (<i>Myo6</i>)	формирование покрытой клатрином везикулы ----- отпочковывание везикулы от ПМ ----- транспорт в дендрит
<u>Регуляция динамики АМПАР в СМ</u> SAP97 (<i>Dlg1</i>), PSD95 (<i>Dlg4</i>), AKAP5 (<i>Akap5</i>), Moesin (<i>Msn</i>), I-CAM5 (<i>Icam5</i>), PKC alpha (<i>Prkca</i>), PICK1, PKAalpha (<i>Prkaca</i>), CaN (<i>Calnb</i> , <i>Calna</i> , <i>Ppp3r1</i>), CAMKII (<i>Camk2b</i> , <i>Camk2a</i>), PP1 (<i>Ppp1cc</i> , <i>Ppp1r9b</i>), spinophilin,	вход АМПА рецепторов в перисинаптическую зону, закрепление в синаптической зоне и выход из нее

nNOS (<i>Nos1</i>), cGK2 (<i>Prkg2</i>), NPRAP (<i>Ctnnd2</i>), N-cadherin (<i>Cdh2</i>), GRIP2 (<i>Grip2</i>), P4.1 (<i>Epb41</i>), SPT (<i>Sptan1</i>), F-actin, RGRF1 (<i>Rasgrf1</i>), SynGAP (<i>Syngap1</i>), RASH (<i>Hras1</i>)	
<u>Усложнение подмембранный актиновой сети</u> ARF6 (<i>Arf6</i>), EFA6A (<i>Psd</i>), BRAG (Iqsec2), GIT, beta PIX (<i>Arhgef7</i>), CaM (<i>Calm</i>), Kalrn7 (<i>Kalrn</i>), TIAM1 (<i>Tiam1</i>), RAC1 (<i>Rac1</i>)	регуляция динамики нитей актина в головке шипика
<u>Масштабирование АМПАР на СМ</u> Arc (<i>Arg3.1</i>)	регуляция возбуждения в локальной дендритной сети

* – курсивный шрифт – гены, прямой – белки. ПМ – плазматическая мембрана

Таблица 2

Белки макрокомплексов ионотропных глутаматных рецепторов, связанные с неврологическими нарушениями у человека различной тяжести.

Белок (ген)*	процесс	нарушение
Дребрин (<i>Dbn1</i>)	Стабилизатор нитей актина	
PAK1 (<i>Pak1</i>)	Эффектор Rac1 и Cdc42 PAK → миозин2 образование актомиозиновых комплексов PAK → LIMK - стабилизация нитей актина	Болезнь Альцгеймера синдром Дауна
LIM киназа (<i>Limk1</i>)**	Дезактивирует кофилин – стабилизация нитей актина	Синдром Вильямса
SynGAP (<i>Syngap</i>)	Обмен ГТФ/ГДФ для Ras	Нарушение процессов обучения; гипервозбудимость
Oligophrenin-1 (<i>Ophn1</i>)	Обмен ГДФ/ГТФ для RhoA	
MEGAP (<i>Srgap3</i>)	Обмен ГТФ/ГДФ для Rac1 и Cdc42	
PAK3 (<i>Pak3</i>)	Эффектор Rac1	
Alpha-Pix (<i>Arhgef6</i>)	Обмен ГДФ/ГТФ для Rac1	
FMR1 (<i>Fmr1</i>)**	Взаимодействует с CYFIP, эффектором Rac1	
Shank3 (<i>Shank3</i>)	Адаптерный белок синапсов	Аутизм (ASD) шизофрения (SCZD15)
Миозин 5а (<i>MyoVa</i>)**	Транспорт по актиновым нитям к плазматической мембране белков из дендритного ствола	аутосомно-рецессивный синдром Гриселли
Kalirin (<i>Kalrn7</i>)	Обмен ГДФ/ГТФ для Rac1 активируется CAMKII	Болезни: Хантингтона, Альцгеймера, шизофрения, депрессия, наркомания