

DOI: 10.7868/S2658655X26030014  
УДК 612

Обзорная статья

## Морфофункциональные особенности мшистых волокон гиппокампа

В.Ф. Сафулина<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Институт физиологии, Федеральный Исследовательский центр Коми  
научного центра Уральского отделения Российской академии наук,  
Сыктывкар, Российская Федерация  
\*E-mail: Victoria.Safulina@gmail.com*

**Аннотация.** Настоящий обзор анализирует эволюцию представлений о морфофункциональной организации мшистых волокон гиппокампа, прослеживая переход от классических описаний статичной структуры к современной концепции высокодинамичной пластичной системы. В работе систематизированы последние достижения, демонстрирующие ключевую роль мшистых волокон в обеспечении синаптической пластичности, процессов паттерн-разделения и ассоциативной памяти. Особое внимание уделено интеграции новых данных о наноархитектуре синапсов, молекулярной специализации и механизмах регуляции, что позволяет пересмотреть традиционные взгляды на функционирование гиппокампальных сетей и их роль в когнитивных процессах.

**Ключевые слова:** гиппокамп, мшистые волокна, пластичность, потенциация, зубчатая извилина

**Финансирование.** Данная работа финансировалась за счет средств Института физиологии Федерального Исследовательского центра Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук.

**Соблюдение этических стандартов.** В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов в публикацию.** Подбор литературы и написание текста были выполнены автором лично.

**Благодарности.** Автор благодарит за полезное обсуждение работы Анну Грижебовскую, Михаила Гоноткова и Олега Левашова.

**Ссылка для цитирования:** Сафулина В.Ф. Морфофункциональные особенности мшистых волокон гиппокампа. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 3. С. 587–615. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26030014>

## Morphofunctional Features of Hippocampal Mossy Fibers

V.F. Safulina<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Physiology, Federal Research Centre, Komi Science Centre,  
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Syktyvkar, Russian Federation*

*\*E-mail: Victoria.Safulina@gmail.com*

**Abstract.** The aim of this review is to analyze the evolution of scientific concepts regarding the morphofunctional organization of hippocampal mossy fibers – from classical descriptions of their static structure to the modern understanding of them as a highly dynamic and plastic system. This work systematizes the latest advances demonstrating the key role of mossy fibers in supporting synaptic plasticity, pattern separation, and associative memory. Special attention is paid to the integration of new data on the nanoarchitecture of synapses, molecular specialization, and regulatory mechanisms, which allows for a re-evaluation of traditional views on the functioning of hippocampal networks and their role in cognitive processes.

**Keywords:** hippocampus, mossy fibers, plasticity, potentiation, dentate gyrus

**Funding.** This work was supported by the Institute of Physiology of the Federal Research Center of the Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

**Ethics declarations.** This work does not involve human or animal studies.

**Conflict of interests.** The author declares that he has no conflicts of interest.

**Authors contribution.** The author personally selected the literature and wrote the text.

**Acknowledgements.** The author would like to thank Anna Grizhebovskaia, Mikhail Gonotkov, and Oleg Levashov for their useful discussions.

**For Citation:** Safulina V.F. Morphofunctional features of hippocampal mossy fibers. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology.* 2026;112(3):587–615. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26030014>

## ВВЕДЕНИЕ

Гиппокамп – парная структура головного мозга, расположенная в височных долях и играющая ключевую роль в формировании памяти и пространственного восприятия [1–4]. Центральное место в его нейронной организации занимает трисинаптическая цепь (зубчатая извилина → СА3 → СА1). В этой цепи мшистые волокна (МВ) – аксоны гранулярных клеток зубчатой извилины – обеспечивают уникальный по своим свойствам синаптический вход в область СА3 [5, 6].

История изучения МВ берет начало в работах Сантьяго Рамон-и-Кахалю, впервые описавшего их уникальную морфологию и назвавшего «мохоподобными» из-за характерных синаптических бутонов [7]. В середине XX века исследования с помощью электронной микроскопии раскрыли их ультраструктуру, подтвердив, что МВ образуют одни из крупнейших синапсов ЦНС [8]. Amaral и Dent [8] в своих ключевых исследованиях установили центральную роль МВ в трисинаптической цепи гиппокампа. Было показано, что феномен долговременной потенциации (LTP) в МВ связывает их синаптическую пластичность с механизмами формирования памяти [9]. Как показали Michalska с соавт. [10], современные исследования, использующие методы сверхразрешающей микроскопии и коннектомики, углубляют и пересматривают эти классические представления, демонстрируя неожиданную сложность их организации [10].

Классическая «анатомическая» парадигма, восходящая к Рамон-и-Кахалю и Амаралу, дополняется функционально-динамической. В ее рамках уникальная морфология МВ рассматривается как основа их исключительной пластичности, лежащей в основе сложных форм памяти и обучения.

Цель обзора заключается в анализе эволюции представлений о морфофункциональной организации мшистых волокон. В обзоре будет показано, как интеграция новых экспериментальных данных пересматривает классические представления и рисует картину мшистых волокон как высокопластичной, динамически регулируемой системы.

## МОРФОЛОГИЯ МШИСТЫХ ВОЛОКОН

*Классическое представление о мшистых волокнах.* Amaral и Dent [8] исследовали постнатальное развитие МВ – аксонов гранулярных клеток зубчатой извилины гиппокампа крысы. Результаты показали, что МВ обнаруживаются уже в первый день после рождения, формируя синапсы с дендритами пирамидных клеток посредством как симметричных, так и асимметричных синаптических контактов. К 9-му дню размер синаптических расширений увеличивается в пять раз, сохраняя относительно сферическую форму, а к 14-му дню появляются инвагинации дендритов, что значительно усложняет форму расширений. К 21-му дню структура МВ достигает зрелости. Асимметричные синапсы преимущественно связываются с дендритными шипиками, в то время как симметричные контакты остаются на дендритных стволах. Интересно, что увеличение числа симметричных контактов на поздних стадиях развития, вероятно, служит для стабилизации расширений при вращении шипиков. Исследование демонстрирует, что МВ устанавливают ранние синаптические связи еще до формирования дендритных шипиков, подчеркивая их ключевую роль в организации гиппокампальных цепей. Эта работа заложила фундамент для понимания организации МВ гиппокампа, описав их как

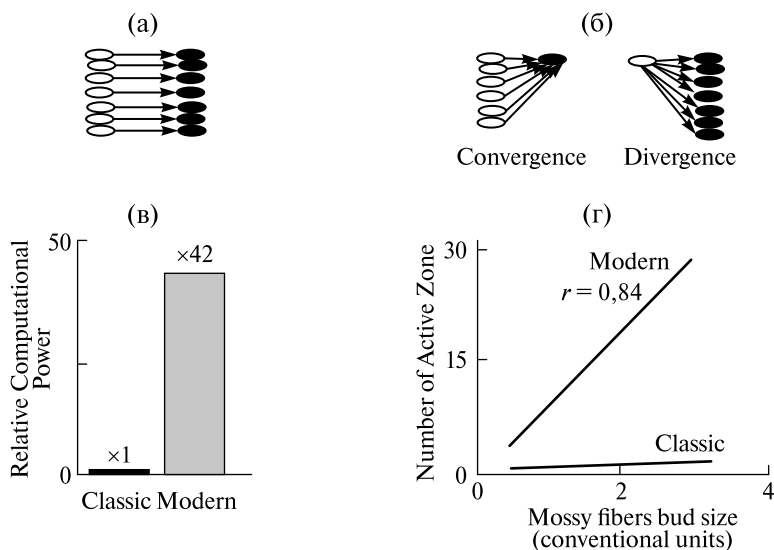
уникальные гигантские синапсы, контактирующие с характерными шипиковыми выростами (thorny excrescences) нейронов CA3. Работа Amaral и Dent по праву считается классической и на десятилетия вперед задала каноническое, почти учебное представление об организации МВ-синапсов как об относительно простых и статичных соединениях «один-к-одному». Последующие исследования показали, что эта кажущаяся простота скрывала сложную организацию.

Нейрогенез в зубчатой извилине начинается позже, чем в других областях гиппокампа. Созревание трисинаптического пути (включая синапсы МВ в CA3) происходит позже, чем моносинаптического пути (непосредственно из энторинальной коры в CA1). Это предполагает, что статистическое обучение через прямой путь может развиваться раньше, чем эпизодическая память, зависящая от трисинаптического контура [11].

*Современное представление о мшистых волокнах.* Michalska с соавт. [10] принципиально расширили эти представления, применив сверхразрешающую микроскопию STED и инновационные методы анализа. Метод CATS [10] обеспечил количественную характеристику с нанометровым разрешением (~60 нм), выявив, что каждый синаптический бутон содержит от 3 до 28 отдельных активных зон (pSCRs), причем их количество строго коррелирует с размером бутона ( $r = 0,84$ ). Важнейшим открытием стало обнаружение сложной схемы конвергенции и дивергенции сигналов: если Амарал предполагал относительно простую схему «один бутон – один шипик», то CATS показала, что отдельные бутоны могут контактировать с 7 шипиками одновременно, а сложные шипиковые выросты получают входы от 6 различных бутонов (рис. 1).

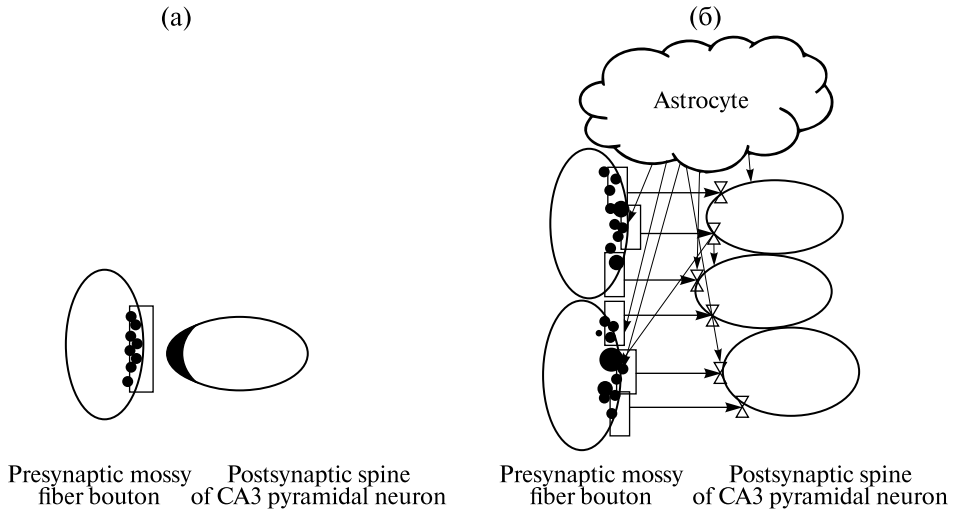
Michalska с соавт. [10] интегрировали структурные данные с электрофизиологией в своем методе CATS. Этот подход продемонстрировал функциональную значимость выявленных особенностей организации и создал принципиально новый уровень понимания. Таким образом, если работа Amaral и Dent предоставила первую карту организации МВ, то исследование CATS предложило принципиально новый уровень понимания их структуры и функции, сочетающий наноразрешающую визуализацию и функциональный анализ. Это открытие кардинально меняет представление о вычислительных возможностях одного синаптического бутона. Если раньше синаптический бутон рассматривался как относительно простой узел передачи сигнала, то данные CATS показывают, что он функционирует как сложный интегративный центр (рис. 2). Это существенно увеличивает вычислительную сложность, доступную гиппокампальным сетям.

В своем комплексном исследовании Sammons с соавт. [12] изучили структуру и функциональные свойства сети CA3, сочетая современные методы трехмерной электронной микроскопии, многоканальной электрофизиологии и компьютерного моделирования. Для структурного анализа ученые использовали автоматизированную систему ATUM-multiSEM, позволяющую получать трехмерные ультравысокого разрешения ( $4 \times 4 \times 40$  нм) изображения срезов гиппокампа. Объем полученных данных составил  $965 \times 808 \times 62$  мкм<sup>3</sup>, что позволило реконструировать 986 нейрональных тел и проследить их аксонные ветвления. Особое внимание уделялось семи пирамидным нейронам, для которых были полностью восстановлены аксонные древовидные структуры общей длиной 12 мм с идентификацией 1062 исходящих синапсов. Параллельно проводились функциональные исследования методом одновременной регистрации активности до восьми нейронов (октоплексная запись), что дало возможность проверить 1172 возможных соединения между пирамидными клетками CA3.



**Рис. 1.** Сравнительный анализ классического и современного представлений о сетевой организации мшистых волокон. (а) – классическая схема: один пресинаптический бутон (белый овал) контактирует с одним шипиком (черный овал), простая схема «один бутон – один шипик»; (б) – сложная схема конвергенции и дивергенции сигналов по данным CATS: сложный шипиковый вырост (черный овал) получает вход от 6 различных бутонов (белые овалы), а отдельные бутоны (белый овал) могут контактировать с 7 шипиками одновременно (черные овалы). Контакты многих мшистых бутонов с многими шипиками. На графике (в) показано увеличение относительной вычислительной мощности в современной модели сетевой организации мшистых волокон (в  $6 \times 7 = 42$  раза) по сравнению с классической. Вероятно, реальная вычислительная мощность может быть в разы и десятки раз выше теоретической за счет множества независимых активных зон и постсинаптических пулов рецепторов. График (г) показывает классическую и современную зависимость числа активных зон от размера бутона мшистого волокна. В классическом представлении в синапсе одна активная зона независима от размера бутона. Современное представление показывает строгую корреляцию количества активных зон с размером бутона ( $r = 0,84$ )

**Fig. 1.** Comparative analysis of classical and modern concepts of mossy fiber network organization. Panel (a): Classical scheme. A single presynaptic bouton (white oval) contacts a single dendritic spine (black oval). This represents the simple “one bouton – one spine” model. Panel (б): Complex scheme of signal convergence and divergence according to CATS data. A complex thorny excrescence (black oval) receives input from 6 different boutons (white ovals), while individual boutons (white oval) can contact up to 7 spines (black ovals) simultaneously. This illustrates the “many boutons to many spines” connectivity. Panel (в): Increased relative computational power. The graph shows the increase in relative computational power in the modern model of mossy fiber network organization (by a factor of  $6 \times 7 = 42$ ) compared to the classical model. The actual computational power is likely orders of magnitude higher than this theoretical estimate due to multiple independent active zones and postsynaptic receptor pools. Panel (г): Relationship between the number of active zones and bouton size. The graph compares the classical and modern views of this relationship. The classical view posits a single active zone regardless of bouton size. The modern view demonstrates a strong correlation ( $r = 0.84$ ) between the number of active zones and the bouton size



**Рис. 2.** Сравнительный анализ классического и современного представлений о синапсах мышечных волокон. (а) – классическая схема: один пресинаптический бутон с единой активной зоной (прямоугольник) и общим пулом везикул (черные круги) контактирует с одним шипиком, постсинаптическая плотность рецепторов непрерывна и однородна (черная область на постсинаптическом шипике). (б) – один пресинаптический бутон содержит несколько независимых активных зон (прямоугольники) с кластерами везикул. Многие мышечные ботоны контактируют со многими шипиками. На шипике рецепторы организованы в нанокластеры (показаны в виде песочных часов), точно выровнены с активными зонами, формируя трансинаптические наноколонны (черные стрелки). Астроцит окружает синапс, образуя трехчастную структуру

**Fig. 2.** Comparative analysis of classical and modern concepts of mossy fiber synapses. Panel (a): Classical scheme. A single presynaptic bouton, featuring a unified active zone (rectangle) and a common vesicle pool (black circles), contacts a single dendritic spine. The postsynaptic receptor density is continuous and homogeneous (black area on the postsynaptic spine). Panel (b): Modern scheme. A single presynaptic bouton contains several independent active zones (rectangles) with clustered vesicles, illustrating the “many boutons to many spines” connectivity. On the spine, receptors are organized into nanoclusters (depicted as hourglass shapes on the figure) that are precisely aligned with the active zones, forming trans-synaptic nanocolumns (black arrows). An astrocyte surrounds the synapse, forming a tripartite structure

Полученные результаты существенно изменили существующие представления о связности в сети СА3. Структурный анализ выявил локальную вероятность соединения  $11,2 \pm 2,7\%$  на расстояниях до 50 мкм между соматами нейронов, что примерно на порядок превышает предыдущие оценки. При увеличении межнейронного расстояния до 250 мкм связность снижалась до  $5,5 \pm 1,9\%$ . Эти данные были подтверждены функциональными измерениями, показавшими общий уровень связности 8,8% без выраженной зависимости от расстояния в пределах исследуемого диапазона (до 430 мкм). Компьютерное моделирование, основанное на экспериментальных данных, позволило проанализировать, как выявленные свойства сети обеспечивают ее функции. Исследователи обнаружили, что процессы извлечения информации из памяти требуют определенного минимального уровня связности, который в первую очередь зависит от размера нейронного ансамбля. При экспериментально наблюдаемых уровнях связности (8–11%) сеть

демонстрировала устойчивое завершение паттернов без необходимости специального обогащения синапсами, что противоречит некоторым предыдущим теоретическим предположениям.

Sammons с соавт. [12] показали, что в совокупности эти результаты поддерживают классическую концепцию СА3 как высокорекуррентной ассоциативной сети, оптимизированной для эффективного хранения и извлечения информации. Что касается молекулярных механизмов, то, согласно исследованию Høltjes с соавт. на модели мышей [13], белок Gao1 критически важен для формирования нормальной анатомии МВ, тогда как Gao2, по-видимому, играет компенсаторную или антагонистическую роль.

Как показали Lichter с соавт. [14], ультраструктурные исследования выявили несколько ключевых особенностей: высокое содержание цинка в синаптических везикулах, гетерогенность синаптических везикул (малые светлые и крупные везикулы с электронноплотной сердцевиной), сложные постсинаптические структуры на дендритных выростах нейронов СА3 [14].

Фундаментальное исследование для понимания гиппокампа человека выполнили Watson с соавт. [15]. В этой работе они подробно изучили морфологические и функциональные особенности гиппокампальной области СА3 у человека, с особым акцентом на МВ. Они обнаружили, что морфология нейронов СА3 у человека характеризуется рядом уникальных черт. Дендритные структуры этих нейронов отличаются удлинёнными базальными и апикальными дендритами с разреженной плотностью шипиков. Некоторые нейроны демонстрируют инвертированную топологию (перевернутые дендриты) или необычные по форме базальные дендриты. Важной особенностью являются сложные шипики, характерные для синаптических контактов с МВ. В отличие от грызунов, у человека они обнаружены не только на апикальных, но и на базальных дендритах. Аксональная организация нейронов СА3 также имеет отличия: аксоны менее разветвлены, но отдельные ветви достигают большей длины. МВ, являющиеся ключевым морфологическим элементом в организации синаптических связей с нейронами СА3, у человека демонстрируют ряд специфических особенностей. Они формируют мультибутоновые контакты с нейронами СА3, что не наблюдается у грызунов. Зона иннервации МВ у человека значительно расширена. При этом плотность бутонов снижена, но общее количество входов от гранулярных клеток (GC) на один нейрон СА3 значительно выше. Такая организация позволяет эффективнее интегрировать входные сигналы. Сравнительный анализ связей гиппокампа и неокортекса у человека и грызунов выявил различия в организации нейронных сетей. Область СА3 гиппокампа человека имеет меньшую плотность синапсов, чем неокортекс, но при этом демонстрирует более надёжную передачу сигнала (вероятность успешной передачи достигает 90% против 62% у мышей). Это связано с эволюционным увеличением числа нейронов (1,7 млн в СА3 человека против 110 тыс. у мышей) и уменьшением плотности шипиков. Теоретическая модель предполагает, что такая разреженная, но широко распределённая связность (как в СА3 человека) максимизирует ёмкость памяти, в отличие от плотных локальных связей, характерных для неокортекса. Полученные данные имеют важное значение для когнитивной нейробиологии. Согласно предложенной модели, эволюция создала не просто сеть связей, а высокоспециализированную и эффективную архитектуру. Эта архитектура может лежать в основе нашей способности формировать и хранить обширные ассоциативные воспоминания, дополняя известные механизмы памяти в других отделах мозга (табл. 1).

**Таблица 1.** Сравнение морфофункциональных особенностей мшистых волокон гиппокампа у грызунов и человека  
**Table 1.** Comparison of morphofunctional features of hippocampal mossy fibers in rodents and humans

Признак	Грызуны	Человек	Эволюционный смысл
Морфология нейронов СА3	Стандартные апикальные дендриты; «шипиковые выросты» в основном на апикальных дендритах	Сложные, удлиненные базальные и апикальные дендриты; «шипиковые выросты» обнаруживаются как на апикальных, так и на базальных дендритах	Расширение вычислительной мощности. Увеличение площади дендритного дерева и зон синаптического контакта позволяет нейронам СА3 человека интегрировать больше входных сигналов, что лежит в основе формирования более сложных ассоциативных связей
Зона иннервации мшистых волокон	Относительно ограниченная зона иннервации	Значительно расширенная зона иннервации	Повышение интегративной способности. Расширенная зона иннервации позволяет одним и тем же МВ влиять на большее количество нейронов СА3, способствуя созданию более богатых и устойчивых нейронных ансамблей памяти
Синаптические контакты	Классическая модель «один бутон – один шипик»	Преобладают мультисинаптные контакты; отдельные бутоны контактируют с множеством шипиков, и наоборот	Сложная схема «многие-ко-многим» увеличивает надежность синаптической передачи, уменьшает влияние отказа отдельного синапса и значительно повышает потенциал для пластичности и перестройки сетей
Плотность синапсов и надежность	Более высокая плотность синапсов	Меньшая плотность синапсов, но более высокая вероятность успешной передачи сигнала (до 90%)	Оптимизация емкости памяти. Эволюционный переход от плотных локальных связей к разреженным, но высоконадежным и широко распределенным связям. Такая архитектура теоретически максимизирует емкость памяти, необходимую для хранения обширного опыта человека
Молекулярная специализация	Отсутствие $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ SMA) в терминалах волокон	Присутствие $\alpha$ SMA в терминалах мшистых волокон на протяжении всей жизни	Специализация для сложных когнитивных функций. Уникальная молекулярная «армирующая» структура, вероятно, обеспечивает повышенную стабильность гигантских синапсов, необходимую для поддержания целостности сложных энграмм на протяжении десятилетий жизни человека
Сохраненные синаптические свойства	Глутаматергическая передача, опосредованная в основном AMPA-рецепторами; низкое отношение NMDA/AMPA	Глутаматергическая передача, опосредованная в основном AMPA-рецепторами; низкое отношение NMDA/AMPA, небольшой каинатный компонент	Сохранение базовой «летонаторной» функции. Критически важные свойства, обеспечивающие быструю и мощную активацию сети СА3, являются эволюционно консервативным ядром, необходимым для базовых механизмов обучения и памяти у всех млекопитающих

Помимо описанных выше структурно-функциональных особенностей, Tu с соавт. [16] выявили принципиально новое молекулярное различие, показав, что в МВ гиппокампа человека от младенчества до старости обнаруживается выраженная экспрессия  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ SMA) — белка, который традиционно ассоциируется с гладкомышечными клетками и фибробластами и ранее не считался характерным для нейрональных синапсов ЦНС [16]. Это открытие стало ключевым для понимания эволюции гиппокампа, поскольку выявило четкий филогенетический градиент экспрессии  $\alpha$ SMA. У мышей и крыс  $\alpha$ SMA-иммунореактивность в терминалах МВ отсутствует. У морских свинок и кошек слабая экспрессия наблюдается только в области СА3. У нечеловекообразных приматов (макак-резус) четкая экспрессия отмечается как в СА3, так и в хилусе. У человека экспрессия  $\alpha$ SMA в МВ является наиболее выраженной и стабильной на протяжении всей жизни. Кроме того, авторы продемонстрировали онтогенетическое развитие этой черты: в мозге человеческого плода  $\alpha$ SMA транзиторно экспрессируется в телах нейронов коры и гиппокампа, а в течение последнего триместра гестации и первого года жизни происходит «созревание» паттерна экспрессии. Устойчивая экспрессия изоформы актина, связанного с сократительным аппаратом и структурной стабильностью, в гигантских пресинаптических терминалах может лежать в основе их особых механических свойств, устойчивости к дегенерации или способности к специфическим формам пластичности, необходимым для реализации высших когнитивных функций гиппокампа человека. Открытие  $\alpha$ SMA, пожалуй, представляет собой один из наиболее ярких примеров молекулярной специализации человеческого мозга. Это не просто количественное отличие, а качественный скачок [16]. Наличие «мышечного» белка в синапсе предполагает принципиально иные механизмы стабилизации, пластичности и, возможно, даже синаптической передачи, основанные на механических силах.

Современные исследования не рассматривают морфологию МВ как статичное образование [3, 4]. Появляются новые данные о способности к структурным морфологическим изменениям под воздействием внесинаптических факторов [3, 4, 17–22]. Обучение, особенно освоение пространственного расположения, индуцирует пресинаптическую структурную перестройку в системе МВ гиппокампа взрослых крыс, что проявляется в расширении терминального поля МВ из слоя stratum lucidum (SL) в дистальный stratum oriens (dSO) области СА3. Эта перестройка характеризуется ростом и увеличением разветвлений аксоподобных терминалей пресинаптических волокон, что подтверждается морфологическими методами. Рост происходит на уровне аксональных терминалей гранулярных клеток коры зубчатой извилины (dentate gyrus), которые существенно расширяют проекции в dSO, что обычно минимально выражено у крыс контрольной группы (без обучения). Это коррелирует с улучшением пространственной памяти и снижением паттернов поведенческого избегания [17]. Griego с соавт. [18] продемонстрировали способность BDNF и лактата ремоделировать МВ. BDNF через активацию TrkB в гигантских синаптических бутонах МВ стимулирует рост дендритных шипиков на СА3-нейронах, увеличивая площадь синаптического контакта. Лактат опосредует BDNF-зависимое усиление нейрогенеза в зубчатой извилине через активацию SIRT1/PGC1 $\alpha$ , что косвенно влияет на формирование новых МВ.

Также продемонстрировано участие внеклеточного матрикса в структурных изменениях МВ [19, 20]. Внеклеточный матрикс регулирует морфологию дендритных шипиков (особенно их головок) через динамику агреганового окружения, создает

молекулярные «якоря» для стабилизации структурных изменений [19, 20]. Промонстрировано участие глии в ремоделировании МВ [21]. Также показано, что при патологиях типа височной эпилепсии наблюдается разрастание МВ в другие зоны гиппокампа CA2, CA1, что приводит к существованию гиперактивных сетей [21, 22].

Анализируя вышеизложенное, становится очевидно, что МВ – это не статичная «проводка» мозга, а динамичная, активно ремоделируемая система на протяжении всей жизни организма. Их морфология определяется сложным взаимодействием генетических программ (Gao) [13], молекулярных сигналов (BDNF, лактат) [18], внеклеточного матрикса [19, 20] и астроцитов [21]. Способность к структурной перестройке при обучении и патологии (спрутинг) – это свидетельство невероятной пластичности системы.

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ МШИСТЫХ ВОЛОКОН

*Эволюционная консервативность ключевых параметров мшистых волокон.* Первые сравнительный анализ фундаментальных свойств синапсов гиппокампальных МВ у человека и их сопоставление с данными, полученными на грызунах, провели Pelkey с соавт. [23]. Работа выявила удивительную эволюционную консервативность ключевых структурно-функциональных параметров этих синапсов, несмотря на ~100 миллионов лет дивергенции между таксонами. Фармакологический профиль постсинаптических рецепторов оказался высококонсервативным: передача сигнала опосредована преимущественно AMPA-рецепторами, вклад NMDA-рецепторов был незначительным (отношение NMDA/AMPA ~0,29). Кроме того, был идентифицирован малый, но воспроизводимый каинатный рецепторный компонент (~6% от AMPAR-опосредованного тока) (табл. 1). Таким образом, базовые молекулярные и функциональные свойства, определяющие детонаторную функцию синапсов МВ, представляют собой высококонсервативное эволюционное приобретение, необходимое для нормальной работы гиппокампа.

*Роль гетерогенности гранулярных клеток.* Yang с соавт. [24] показали, что популяция гранулярных клеток зубчатой извилины и их аксонов отличается значительной гетерогенностью, образуя множество субпопуляций с уникальными молекулярными профилями. Гранулярные клетки демонстрируют уникальный транскриптомный профиль, радикально отличающийся от профиля нейронов областей CA1–CA3, с максимальным количеством дифференциально экспрессируемых генов в паре CA3 vs DG ( $n = 7120$ ). Их клеточная идентичность определяется ключевыми маркерами, такими как транскрипционный фактор Prox1 и кальций-связывающий белок Calb1. Критической особенностью гранулярных клеток является гиперэкспрессия генов, связанных с биогенезом рибосом (Rpl3, Rpl4, Rpl5, Rpl7, Rps15, Rps16, Rps24, Rps28) и компонентов сплайсосомы (Srsf1-3, hnRNPu, hnRNPA1, Rbfox1), что отражает их исключительно высокую потребность в синтезе белка и посттранскрипционной регуляции для поддержания обширных аксональных ветвлений – МВ. МВ формируют высоконадежные синапсы на пирамидных нейронах CA3, чья функциональная мощность дополнительно модулируется локально синтезируемыми нейротрофинами BDNF и NTF3. Таким образом, транскриптомный профиль гранулярных клеток оптимизирован для устойчивого синтеза макромолекул, необходимых для структурной целостности аксональных проекций, синаптической пластичности и, вероятно, процессов взрослого нейрогенеза, опосредованных такими факторами, как FoxO3 и Nes [25].

*Смешанные синапсы мшистых волокон.* Каждый тип синапсов имеет уникальные анатомические и функциональные особенности. Традиционно считается, что гранулярные клетки образуют глутаматергические синапсы с пирамидными клетками и интернейронами области СА3. Однако в последние годы представление об исключительно глутаматергической природе синапсов МВ было поставлено под сомнение. Несколько лабораторий, включая нашу, представили данные, подтверждающие гипотезу о том, что МВ могут временно высвобождать ГАМК в процессе развития [26–29], а у взрослых особей — после периодов повышенной возбудимости [30]. Этот временный котрансмиттерный механизм (глутамат и ГАМК) совпадает с временной активацией механизмов синтеза и высвобождения ГАМК в глутаматергических гранулярных клетках. Хотя некоторые исследователи считают эти данные спорными, появились новые результаты, предоставляющие прямые доказательства совместного высвобождения глутамата и ГАМК из отдельных идентифицированных терминалей МВ. Временную динамику медиаторного состава МВ гиппокампа крыс можно охарактеризовать следующим образом: на первой неделе постнатального развития синапсы МВ являются почти исключительно ГАМКергическими; к третьей неделе формируется смешанная ГАМК-глутаматная передача; у взрослых животных передача становится чисто глутаматергической.

Другое наблюдение заключается в том, что активация МВ вызывает быстрые спайклеты с последующими возбуждающими постсинаптическими потенциалами в ряде пирамидных клеток [31]. В отличие от спайклетов, эти потенциалы подвергаются частотной потенциации и сильно подавляются при активации метаботропных глутаматных рецепторов. Спайклеты сохраняются при блокировании химической синаптической передачи и исчезают под действием блокатора щелевых контактов карбеноколлона. Эти данные согласуются с гипотезой о смешанных (электрических и химических) синапсах между МВ и некоторыми пирамидными клетками [31], что также подтверждается ультраструктурными исследованиями.

*Пресинаптические механизмы.* На пресинаптическом уровне показана критическая роль белка RIM1 $\alpha$  не только в докинге и прайминге везикул, но и в архитектурной организации синапса МВ в целом. Этот белок выступает в качестве центрального элемента пресинаптического каркаса, взаимодействуя с другими ключевыми компонентами, такими как Munc13, RIM-VP, липрины и потенциал-зависимые кальциевые каналы. Его отсутствие нарушает сборку этого комплекса, что приводит к увеличению размера активных зон, изменению структуры синаптической щели и перераспределению везикулярных пулов. Интересно, что при нокауте RIM1 $\alpha$  долговременная потенциация нарушается [14]. Исследование цАМФ-зависимого усиления передачи в синапсах МВ обнаружило кластеризацию Ca<sup>2+</sup>-каналов P/Q-типа вблизи мест высвобождения в активной зоне [32].

Orlando с соавт. [33] показали, что пресинаптическая потенциация в синапсах МВ сопровождается быстрыми и значительными структурными изменениями. С помощью двухфотонной микроскопии и сенсора глутамата iGluSnFR было обнаружено, что после химической потенциации (вызванной форсколином) значительно увеличивается площадь пресинаптической мембраны, из которой происходит выброс глутамата, это означает вовлечение большего числа активных зон. Анализ пространственного распределения сигналов показал, что высвобождение глутамата из разных точек становится более скоординированным и однородным. Электронная микроскопия высокого разрешения выявила увеличение плотности активных зон; перераспределение синаптических везикул — они меньше скапливаются

в центре терминалей и больше накапливаются вблизи активных зон; увеличение количества везикул, «пристыкованных» к мембране. С помощью STED-микроскопии было установлено, что усиление передачи происходит не за счет уменьшения расстояния между кальциевыми каналами и сенсорами на везикулах, а за счет других структурных изменений.

*Постсинаптические механизмы.* Глутаматные рецепторы в постсинаптической плотности, включая AMPA-, NMDA- и метаботропные рецепторы, образуют заметные субсинаптические скопления высокой плотности размером в десятки нанометров – организованные нанокластеры или нанодомены [34]. Эти нанокластеры локально ограничивают диффузию рецепторов, обеспечивая их точное расположение напротив пресинаптических зон высвобождения. Количество и расположение рецепторов являются ключевыми факторами, определяющими синаптическую силу. В частности, AMPA-рецепторы формируют высокоплотные нанокластеры (~80 нм), выровненные в трансинаптические наноколонны с пресинаптическими активными зонами. Эта архитектура зависит от молекул адгезии (нейролиггин-3, нейрексин), и ее нарушение приводит к снижению синаптической эффективности. Пластичность (LTP) сопровождается реорганизацией наноархитектуры – увеличением количества выровненных наномодулей. Дисрегуляция этой организации является патогенетическим механизмом: при болезни Альцгеймера наблюдается потеря кластерной организации AMPAR/PSD-95 и нарушение трансинаптического выравнивания.

*Роль латеральной подвижности рецепторов.* NMDA-рецепторы с разными субъединицами (GluN2A, GluN2B) кластеризованы в отдельные, неперекрывающиеся нанодомены (~60 нм) внутри постсинаптической плотности [35]. Эта организация, критически зависящая от взаимодействия с CaMKII $\alpha$ , определяет направление синаптической пластичности. Подвижность рецепторов в плоскости мембраны признана ключевым механизмом быстрой модуляции синаптической силы. Обнаружено, что NMDA-рецепторы могут запускать внутриклеточные сигнальные каскады (p38 MAPK, nNOS) без активации ионного канала, исключительно через конформационные изменения; этот путь опосредует долговременную депрессию (LTD). Показано, что локализация GluN2B-NMDA-R и их связывание с партнерами критически важно для инициации LTP как организационного каркаса. Установлено, что причиной заболеваний (анти-NMDA-R энцефалит, GRIN-патии, болезнь Альцгеймера) может быть нарушение именно организации и динамики рецепторов.

Эта молекулярная гетерогенность является фундаментальной основой для функциональной специализации различных субпопуляций гранулярных клеток. Можно предположить, что именно разнообразие молекулярного «оснащения» позволяет популяции МВ в целом решать сложную задачу одновременного паттерн-разделения и подготовки сети СА3 к ассоциативному завершению, распределяя эти подзадачи между различными типами синапсов. Использование сверхразрешающих методов, таких как трекинг отдельных частиц (single-particle tracking, SPT), позволило установить молекулярные механизмы, лежащие в основе вариабельности синапсов и синаптической пластичности пирамидных клеток СА3 [36]. Было установлено, что постсинаптические рецепторы (AMPA, NMDA, GABA) динамично перемещаются между синаптической и внесинаптической зонами. Их стабилизация в синапсе происходит по механизму «диффузионного захвата» за счет взаимодействия с каркасными белками (например, PSD95, гефирин). На их

подвижность влияют фосфорилирование, убиквитинирование, морфология дендритных шипиков, активность глиальных клеток и расстояние от сомы.

*Роль пресинаптических NMDA-рецепторов.* Lituma с соавт. [37] установили, что пресинаптические NMDA-рецепторы (preNMDARs) в синапсах МВ выполняют критически важную функцию в модуляции кратковременной пластичности и активности зависимого высвобождения BDNF. Вопреки ингибиторным эффектам, описанным в других синапсах, preNMDARs в МВ проявляют выраженное фасилитаторное действие. Они выступают в роли детекторов пресинаптической активности, координируя кратковременную синаптическую фасилитацию и долгосрочную модуляцию через секрецию BDNF. Блокада NMDA-рецепторов в период раннего постнатального развития вызывает ряд пре- и постсинаптических модификаций в синапсе МВ–СА3 [38].

*Роль цинка.* Моделирование синаптической передачи показало, что роль цинка зависит от интенсивности стимуляции [39]. При слабой стимуляции цинк в основном связывается с рецепторами и транспортируется обратно. При интенсивной стимуляции (10–500 мкМ свободного цинка в щели) цинк начинает активно входить в постсинаптическую клетку через потенциал-зависимые кальциевые каналы и NMDA-рецепторы, но из-за блокирующего действия цинка на эти каналы их вклад снижается при очень высоких концентрациях; основным механизмом удаления цинка становится захват транспортерами.

Хотя в нейронах экспрессируется множество переносчиков цинка, об их функциях известно мало. Новые данные показывают, что транспортеры цинка ZIP1 и ZIP3 экспрессируются в различных популяциях нейронов в области СА3 [40]. ZIP1 обеспечивает приток цинка в постсинаптические клетки, а ZIP3 отвечает за обратный захват цинка в пресинаптические гранулярные клетки. Подавление экспрессии ZIP3, но не ZIP1, может защитить постсинаптические клетки от нейродегенерации, вызванной каиноматом, что указывает на возможность регуляции цинк-индуцированной токсичности через специфические транспортеры.

*Роль глии.* В последние годы активно изучается участие глии в работе нейросетей. Глия вместе с синапсами формирует т.н. трехчастный синапс – функциональную единицу, состоящую из пресинаптической терминали, постсинаптического элемента и перисинаптического астроглиального отростка (PAP), который окружает синаптическую щель и регулирует передачу и пластичность. Формирование трехчастных синапсов на МВ регулируется взаимодействием между астроглиальным Necl2 (CADM1) и аксональным Necl3 (CADM2). Данное адгезивное взаимодействие является ключевым для рекрутирования глутаматных транспортеров EAAT1/2 (GLAST/GLT-1) и калиевого канала Kir4.1 в PAPs, обеспечивая функциональную поляризацию астроцитов. При этом начальное ветвление астроцитов зависит от синаптически высвобождаемого глутамата и активации рецепторов mGluR5, но не требует Necl2/3, что указывает на независимость морфогенеза астроцитов и их функциональной специализации. Necl2/3-опосредованная адгезия также увеличивает количество функциональных глутаматергических синапсов, демонстрируя роль астроглиальных молекул адгезии в синаптогенезе [41].

*Роль микроглии.* Onodera с соавт. [42] показали, что микроглия участвует во взаимодействии с нейронами посредством нейротрофического фактора BDNF. Нейрональный BDNF активирует Trk-рецепторы в микроглии и предотвращает аберрантное поглощение микроглией нейронных компонентов [42].

Таким образом, современная модель синапса МВ представляет собой сложную саморегулирующуюся систему. Его уникальные свойства, такие как сверхбыстрая и надежная передача, возникают благодаря координированному взаимодействию специализированной морфологии (крупные бутоны с большими активными зонами), уникального молекулярного оснащения, многокомпонентной трансмиссии для мгновенной модуляции, активного глиального окружения, контролирующего среду и пластичность. Нарушение любого из этих компонентов (при старении, болезни Альцгеймера, эпилепсии, стрессе) приводит к сбою всей системы и когнитивному дефициту, что делает эти мишени перспективными для терапии [43, 44].

## ПЛАСТИЧНОСТЬ МШИСТЫХ ВОЛОКОН

За последние годы понимание пластичности МВ существенно углубилось. В настоящее время пластичность рассматривается как сложный процесс, включающий координированные изменения морфологии пре- и постсинаптических элементов, молекулярного состава рецепторов, динамики везикул и регуляции со стороны глии.

*Кратковременная синаптическая пластичность мышечных волокон.* Синапсы МВ гранулярных клеток зубчатой извилины на пирамидных нейронах СА3 гиппокампа характеризуются выраженной кратковременной синаптической пластичностью (КСП), обеспечивающей до 10 раз усиление передачи в зависимости от пресинаптической активности [45]. Ключевыми формами КСП являются частотная фасилитация (ЧФ, действует от миллисекунд до секунд), посттетаническая потенциация (ПТП, длящаяся минуты) и потенциация, вызванная деполяризацией (DPE, опосредованная ретроградным сигналом) [45].

Ключевой пресинаптический механизм ЧФ – накопление остаточного кальция ( $Ca^{2+}$ ) и его последующее связывание с высокоаффинным сенсором синаптотакмином-7 (Syt7). ПТП дополнительно вовлекает цАМФ/РКА-сигнальный каскад, увеличивающий пул готовых везикул. Фундаментальной основой для КСП служит изначально низкая вероятность выброса нейромедиатора [45].

Физиологическая роль пластичности МВ заключается в функционировании их синапсов как «условных детонаторов»: пачка импульсов (естественный режим *in vivo*) через КСП мощно активирует нейроны СА3, преодолевая прямое торможение, что обеспечивает избирательное рекрутирование нейронных ансамблей СА3 для кодирования новой информации. Нарушения КСП ассоциированы со старением и патологиями (болезнь Альцгеймера, шизофрения), однако прямые доказательства ее вклада в поведенческие функции (память) требуют дальнейших исследований [45].

*Пластичность мышечных волокон в контексте сетевой активности.* Открытием стало понимание того, что нейромодуляторы влияют на МВ опосредованно, через управление всей гиппокампальной цепью. Если раньше основное внимание уделялось их автономной синаптической пластичности (такой как ЛТР в МВ), то теперь фокус сместился на их вклад в работу всей нейронной сети [46]. Нейромодуляторы (в частности, дофамин) воздействуют не прямо на синапсы МВ, а косвенно управляют движением информации по цепи МВ → СА3 → СА1 [46]. Это происходит за счет регулирования силы сигнала в коллатералах Шаффера (исходящих из СА3), изменения тормозного контроля в области СА3 через интернейроны и управления сетевыми колебаниями, которые критичны для памяти [46]. Следовательно,

современная точка зрения описывает МВ как ключевой элемент гиппокампальной цепи, чья деятельность модулируется дофамином. Их участие в обучении и памяти зависит не только от их собственной способности к изменениям, но и от управляемого нейромодуляторами общего режима работы сети [46].

*Пластичность мшистых волокон на пирамидных клетках.* В своем обзоре Evstratova и Tóth [47] обобщили данные по долговременной пластичности МВ у взрослых животных. Показано, что пластичность этих синапсов крайне гетерогенна и кардинально зависит от типа клетки-мишени. На пирамидных клетках СА3 у взрослых крыс долговременная потенция (LTP) является пресинаптической и независимой от NMDA-рецепторов. Она индуцируется высокочастотной стимуляцией и опосредована пресинаптическим увеличением кальция и активацией каскада аденилатциклаза—цАМФ—РКА, что усиливает высвобождение глутамата. Также в этом процессе могут быть задействованы пресинаптические каинатные рецепторы и высвобождение кальция из внутриклеточных запасов. На тех же пирамидных клетках долговременная депрессия (LTD) также является пресинаптической и NMDA-независимой. Она индуцируется низкочастотной стимуляцией и зависит от активации пресинаптических рецепторов mGluR II, которые снижают уровень цАМФ и активность РКА. Однако существует возраст-зависимое исключение: деполаризационно-индуцированная LTD (DiLTD) наблюдается только в первые 2–3 постнатальные недели у молодых крыс и опосредована временным присутствием  $Ca^{2+}$ -проницаемых AMPA-рецепторов.

*Пластичность МВ на интернейронах.* На интернейронах СА3 у взрослых крыс наблюдаются необычные формы пластичности [47]. Высокочастотная стимуляция, которая обычно вызывает LTP, здесь может индуцировать LTD. Механизм этой депрессии зависит от типа синапса: на синапсах с  $Ca^{2+}$ -непроницаемыми AMPA-рецепторами LTD является постсинаптической и зависит от входа кальция через NMDA-рецепторы, а на синапсах с  $Ca^{2+}$ -проницаемыми AMPA-рецепторами она пресинаптическая и зависит от активации рецепторов mGluR7. LTP на интернейронах также разнообразна. На интернейронах Stratum Lucidum (SL) после длительной активации и интернализации mGluR7 высокочастотная стимуляция может индуцировать пресинаптическую LTP, зависящую от цАМФ/РКА. В то же время на интернейронах Stratum Lacunosum-Moleculare (SLM) классическая HFS вызывает постсинаптическую LTP, которая зависит от активации mGluR1, постсинаптического кальция, цАМФ/РКА и РКС. Таким образом, механизмы пластичности МВ строго специфичны для типа постсинаптической клетки, при этом большинство данных получено на взрослых крысах, за исключением механизма DiLTD, специфичного для раннего постнатального периода.

*Молекулярная и функциональная уникальность пластичности мшистых волокон.* Hageña и Manahan-Vaughan [48] показали, что в отличие от большинства других синапсов гиппокампа стойкая LTP (>24 ч) в синапсах МВ-СА3 у интактных, ненаркотизированных крыс не зависит от активации NMDA-рецепторов. Уникальная зависимость от синтеза белка: для LTP в синапсах МВ-СА3 *in vivo* синтез белка необходим не только для долговременной фазы (>24 ч), но и для кратковременной потенциации (STP). Это отличает их от других синапсов, где синтез белка требуется только для длительной фазы. LTP в синапсах МВ-СА3 индуцируется, когда животное осваивает новую пространственную среду с крупными, дистальными ориентирами. В то же время синапсы коллатералей Шаффера (СА3-СА1) и перфорантного пути (PP-DG) демонстрируют LTP в ответ на изменение мелких,

локальных деталей. Таким образом, МВ-СА3 и ПП-DG кодируют общую, аллоцентрическую пространственную информацию, в то время как КШ-СА1 и АК-СА3 кодируют более специфичную, локальную информацию. Авторы предполагают, что первоначальное знакомство с новой средой вызывает ЛТР во всем гиппокампе, включая МВ-СА3, создавая «схему» (каркас) памяти. Потом ЛТР в МВ-СА3 (и ПП-DG) кодирует аллоцентрические детали (размер, ориентация), интегрируя их в эту схему. Так же, как и ЛТР, стойкое LTD в синапсах МВ-СА3 не зависит от активации NMDA-рецепторов. В отличие от LTD в других синапсах, ингибирование синтеза белка не блокирует, а, наоборот, снижает величину LTD в синапсах МВ-СА3 *in vivo*. Фармакологический антагонизм дофаминовых рецепторов D1/D5 предотвращает ЛТР в синапсах КШ-СА1 и ПП-DG, но не влияет на стойкую ЛТР в синапсах МВ-СА3.

Эта уникальность подчеркивает общий вывод о том, что в гиппокампе не существует единой формы ЛТР или LTD; разные синапсы используют разные молекулярные механизмы для выполнения различных функций в процессе формирования памяти. МВ-СА3 играют критическую роль в создании общей пространственной схемы и интеграции информации об ориентирах.

Пресинаптическое усиление в синапсах МВ гиппокампа, которое запускается цАМФ/ПКА сигнальным каскадом, осуществляется по-разному в краткосрочной и долгосрочной перспективе [49]. Кратковременное усиление в основном связано с ростом числа синаптических везикул, готовых к экзоцитозу. Этот процесс обеспечивается активацией актин-зависимых механизмов, которые ускоряют пополнение запаса везикул и их подготовку к слиянию с мембраной [49]. Долговременное усиление, напротив, базируется на повышении вероятности выброса нейромедиатора. Это достигается за счет увеличения концентрации пресинаптических белков Munc13-1 и RIM1, которые входят в состав активной зоны и способствуют стабилизации везикул в состоянии, предшествующем слиянию.

Следовательно, активация цАМФ-зависимых путей регулирует синаптическую передачу двумя разными способами: через расширение пула везикул, способных к немедленному высвобождению, и через повышение эффективности работы пресинаптического экзоцитотического аппарата благодаря его структурной перестройке [49].

*Структурные корреляты пластичности мшистых волокон.* Были обнаружены и описаны структурные корреляты пластичности МВ. Крупное пресинаптическое окончание (бутон) МВ образует сложную инвагинацию, в которую погружены большие видоизмененные постсинаптические шипики, называемые «шиповидными выростами» (thorny excrescences) [50]. Внутри этой инвагинации находится множество активных зон. Пространство синаптической щели непрерывно и свободно от глиальных отростков, что создает изолированную среду. Такая специализированная структура предназначена для высокой вероятности высвобождения нейромедиатора (глутамата) и является чрезвычайно мощным возбуждающим синапсом в гиппокампе. Раньше эти структуры было трудно изучать из-за ограничений микроскопии. Прорыв произошел с появлением новых сканирующих методов, которые позволили детально реконструировать эти сложные структуры. Инвагинация создает замкнутое пространство для эффективного обмена сигнальными молекулами, ионами и факторами роста между пре- и постсинаптической клетками и может способствовать электрической передаче сигнала между тесно сближенными мембранами в инвагинации без участия медиаторов.

Спинулы — нанометровые динамичные мембранные выросты дендритных шипиков, опосредующие структурную синаптическую пластичность. Механизмы пластичности в спинулах включают актин-зависимое изменение формы [51]. Кальций-зависимая регуляция обеспечивается локальными кальциевыми нано-доменами (независимыми от глобальных шипиковых транзиентов), которые иницируют и стабилизируют долгоживущие спинулы. Еще один механизм — это рекрутирование эффекторов к мембране для инициации выпячивания. Поглощение спинулы пресинаптическим элементом обеспечивает ретроградную сигнализацию и мембранное ремоделирование. Долгоживущие спинулы формируют вторичные синаптические контакты с экстрасинаптическими бутонами, создавая мультиконтактные шипико-бутонные комплексы и реорганизуя нейрональный коннектом. Их дисфункция ассоциирована с интеллектуальными нарушениями (редукция) и нейродегенерацией (пролиферация).

*Взрослый нейрогенез как форма пластичности.* Важнейшим источником долговременной структурной пластичности системы МВ является взрослый нейрогенез — процесс образования новых нейронов в зубчатой извилине гиппокампа [52–56]. В результате этого процесса формируются новые гранулярные клетки, которые проецируют свои аксоны — МВ — в область СА3, интегрируясь в существующие нейронные цепи.

Пластичность новообразованных нейронов носит сложный и избирательный характер [57]. Хотя тело (сома) молодого нейрона демонстрирует признаки незрелости (гипервозбудимость, сниженная амплитуда и удлинённая длительность потенциалов действия), его выходные отделы — пресинаптические окончания аксонов (бутон МВ) — проявляют удивительную зрелость. Пластичность и незрелость целенаправленно сохраняются в тех компартментах, которые отвечают за прием и обработку информации (дендриты, сома). В то же время те отделы, которые отвечают за передачу точного сигнала дальше по цепи (аксоны), быстро созревают для обеспечения надежности [57].

Функциональная значимость новообразованных нейронов определяется их стадийно-зависимыми свойствами. На ранних этапах развития (4–7 недель у мышей) они демонстрируют повышенную возбудимость и синаптическую пластичность, что позволяет им играть ключевую роль в процессах тонкой настройки сети. Новые исследования предоставляют прямые нейрофизиологические доказательства детерминирующей роли новых нейронов в реализации вычислительного процесса паттерн-разделения в зубчатой извилине [58]. Ключевой механизм заключается не в пассивном добавлении новых клеток, а в активном модулировании сетевой динамики. Новые нейроны повышают селективность ответа нейронной популяции, трансформируя высококоррелированные входные сигналы в дискретные, низкокоррелированные паттерны нейронной активности.

Таким образом, пластичность новых нейронов — это тонко регулируемая стратегия. Мозг создает клетки, которые являются одновременно и гибкими «учениками» на входе, и надежными «учителями» на выходе [57]. Это обеспечивает эффективное внедрение новых элементов в существующие нейронные ансамбли без ущерба для стабильности и точности работы всей сети гиппокампа. В табл. 2 обобщаются современные знания о пластичности МВ.

*Дополняющие роли нейронов и астроцитов в синаптической пластичности.* Изменился подход к синаптической пластичности как к исключительно нейрональному явлению. Нейроны и астроциты имеют различные, дополняющие роли

**Таблица 2.** Параметры различных типов синаптической пластичности мышечных волокон  
**Table 2.** Parameters of different types of synaptic plasticity

Тип пластичности	Механизм	Локализация	Роль
Кратковременная (КСП)	Накопление кальция, цАМФ/РКА каскад	Пресинаптическая	«Детонатор»: усиливает пачку импульса для активации СА3
Долговременная (LTP)	цАМФ/РКА, синтез белка	Пресинаптическая	Обучение сети: создает энграмму для воспоминаний
Депрессия (LTD)	mGluR II → ↓ цАМФ/РКА	Пресинаптическая	Ослабление связей: предотвращает интерференцию памяти
Структурная	BDNF, лактат, матрикс	Пре- и постсинаптическая	Рост терминалей: лежит в основе долговременных изменений
Наномасштабная	Кластеризация рецепторов в нанодомены	Постсинаптическая	Скорость и надежность: основа высокой эффективности передачи

в синаптической пластичности и памяти [59]. Нейроны обеспечивают быстрое выделение BDNF, необходимое как для ранних, так и поздних стадий LTP, а астроциты через  $Ca^{2+}$ -сигнализацию и медленную динамику выделения BDNF обеспечивают поддержание поздней LTP и удаленной памяти. Это подчеркивает важность астроцитов в интеграции информации в мозге и формировании долговременной памяти [59].

*Роль митохондрий в пластичности мышечных волокон.* Devine с соавт. [60] обнаружили, что митохондрии участвуют в LTP. Митохондрии в пресинапсах МВ служат не только источником АТФ, но и буферизуют  $Ca^{2+}$ , регулируя синаптическую передачу и пластичность. Процесс поглощения  $Ca^{2+}$  митохондриями опосредован белком MCU.

*Пластичность возбудимости нейронов.* Trinh с соавт. [61] описали новую форму пластичности для отдельных нейронов. Порог генерации потенциала действия нейронов – это не статическое свойство, а динамически меняющееся. Это не классическая пластичность (изменение силы синапса на основе его предыдущей активности), а внутриклеточный механизм адаптации, который функционально выполняет ту же роль – регулирует возбудимость нейрона на основе его недавней активности. Чем сильнее входной ток и чем чаще нейрон генерирует спайки, тем выше становится порог для генерации следующего спайка. Нейрону требуется все больше и больше возбуждающего тока, чтобы снова сработать. Это изменение порога является долгоживущим и возвращается к исходному уровню очень медленно, в течение сотен миллисекунд (до 1000 мс и более). Это гораздо медленнее, чем классический рефрактерный период.

Исследование Trinh с соавт. [61] сравнивало несколько типов клеток гиппокампа. Наиболее выраженные эффекты динамического порога наблюдались у двух типов: пирамидные клетки CA3 (самое сильное начальное повышение порога после стимуляции) и мшистые клетки хилуса (самое медленное восстановление порога после его повышения) [61]. Их порог оставался повышенным дольше всех. Гранулярные клетки зубчатой извилины демонстрировали быстрое и кратковременное изменение порога, а клетки CA1 и интернейроны — очень слабое. Наблюдаемые различия в динамике порога, особенно длительная рефрактерность у клеток CA3 и хилуса, позволяют предположить, что данный механизм является важным для формирования неперекрывающихся во времени паттернов активности в гиппокампе. Для мшистых клеток их сверхмедленное восстановление порога объясняет, почему *in vivo* они срабатывают с такой низкой частотой (~8–12 Гц), несмотря на то что получают сильные входы от гранулярных клеток и CA3. После короткой вспышки активности их порог надолго повышается, эффективно заглушая и не давая отвечать на последующие стимулы. Это механизм предотвращения перевозбуждения и поддержания разреженности кода. Для сети в целом сочетание этого механизма со следовой гиперполяризацией создает двойной тормозной барьер: быстрый барьер (АНР): действует сразу после спайка (десятки мс) и медленный барьер (динамический порог): действует сотни мс после вспышки активности [61]. Важной функцией этого механизма может быть фильтрация входящей информации: он обеспечивает реакцию на начало активности (что важно для обнаружения нового стимула или изменения контекста), но игнорирует устойчивую, продолжительную активность. Хотя это и не синаптическая пластичность, данный механизм является функциональным аналогом пластичности на уровне отдельного нейрона [61]. Это «память» нейрона о своей недавней активности, которая меняет его будущий ответ. Авторы прямо называют это «spiking memoгу» (памятью о спайках) [61].

*Влияние старения на мшистые волокна.* Buss с соавт. [62] показали, что успешное когнитивное старение связано не с общим количеством синапсов, а с сохранением их правильного баланса и организации. У когнитивно сохраненных старых крыс организация синапсов в зонах CA3 осталась такой же, как у молодых особей. Это и есть подтверждение способности мозга поддерживать оптимальную структуру даже в старости. У когнитивно ослабленных старых крыс в зоне CA3 произошло критическое перераспределение весов: усилилось влияние внутренних связей (ассоциативные коллатерали между пирамидными нейронами CA3-CA3). Ослабло влияние внешнего сигнала (синаптический вход от зубчатой извилины (Dentate Gyrus) в CA3). Результат такого дисбаланса: сеть CA3 становится «гиперактивной» и начинает в основном перерабатывать старую, внутреннюю информацию (шумы, воспоминания), а не новую, поступающую извне [62]. Это прекрасно объясняет, почему у таких животных нарушено кодирование новой информации и их нейроны работают аномально. Важный момент исследования — в зоне CA1 не было найдено различий между группами. Это означает, что проблема возникает «ранее по цепи», в CA3, и уже оттуда влияет на всю систему. Это исследование уточняет понимание возрастной пластичности. Исследование указывает на то, что будущие методы борьбы с возрастным снижением памяти могут быть направлены не на глобальное увеличение числа синапсов, а на восстановление баланса в конкретных нейронных цепях (например, в цепи DG → CA3) [62].

## ФУНКЦИИ ОБЛАСТИ ГИППОКАМПА DG-CA3

Классические представления о МВ как об однородной популяции, выполняющей исключительно функцию усиления входа в гиппокамп, дополняются современными данными об их структурной и функциональной гетерогенности. По нашему мнению, ключевым трендом последних лет является осознание того, что терминалы МВ формируют не монолит, а гетерогенный функциональный ансамбль. Именно разнообразие морфологических черт (форма и размер бутонов, организация активных зон) и, что важнее, вариабельность в составе и пропорциях рецепторов (от преобладания GluA4-содержащих AMPA-рецепторов до специфических подтипов mGluR и каинатных рецепторов) создает набор специализированных «микросхем» внутри области DG-CA3. Мы анализируем последние данные, чтобы показать, как это внутреннее разнообразие позволяет не просто передавать, но и дифференцированно обрабатывать информацию, обеспечивая тонкую настройку таких процессов, как паттерн-сепарация и ассоциативное воспоминание.

*Паттерн-разделение.* За последние годы в исследованиях МВ и их роли в паттерн-разделении произошел значительный сдвиг: от понимания их общей функции к расшифровке конкретных молекулярных и клеточных механизмов, которые эту функцию обеспечивают и регулируют. Раньше гранулярные клетки зубчатой извилины и их аксоны (МВ) рассматривались как относительно однородная популяция. Сейчас ясно, что существует высокая степень неоднородности, которая критически важна для тонкой настройки паттерн-разделения [63]. Например, клетки, экспрессирующие кальбиндин или кальретинин, по-разному вовлекаются в сеть и по-разному реагируют на входы от энторинальной коры [64].

Традиционная модель демонстрировала, что МВ образуют чрезвычайно мощные, пластичные синапсы на пирамидных нейронах CA3. Новые данные усложняют эту картину. Подтверждается роль МВ как детектора совпадений и фильтра информации. Их высокий порог активации и малая вероятность выброса нейротрансмиттера идеально подходят для разреженного кодирования и разделения паттернов. Однако теперь это изучается на уровне конкретных ионных каналов и рецепторов [38, 65–66]. Все больше внимания уделяется не долгосрочной потенциации (LTP), а кратковременной пластичности (short-term plasticity) синапсов МВ. Их способность к сильному подавлению или облегчению может динамически, в миллисекундном масштабе времени, регулировать поток информации в CA3, выступая быстрым механизмом «настройки» разделения паттернов [67].

Разделение паттернов в зубчатой извилине реализуется через вырожденные (способные обеспечивать одинаковый функциональный выход различными структурными средствами) нейронные микросхемы. Стандартные тормозные контуры (прямое и обратное торможение) недостаточны для обеспечения ультраразреженной активности гранулярных клеток при широком диапазоне уровней входного сигнала. Ключевым механизмом является косвенное обратное торможение, опосредованное этими возбуждающими интернейронами. Клетки мшистого типа получают вход от гранулярных клеток, усиливают его за счет рекуррентных связей друг с другом и предоставляют мощный возбуждающий драйв для тормозных интернейронов, которые, в свою очередь, подавляют активность гранулярных клеток. Этот механизм позволяет разделить две функции: ультраразреженный код для передачи в следующие области гиппокампа (обеспечиваемый гранулярными клетками) и плотный, неселективный код для эффективного рекрутирования торможения

(обеспечиваемый клетками мшистого типа). Таким образом, система демонстрирует выраженную межсетевую вариабельность вклада интернейрональных подтипов при сохранении выходной функции. Данная архитектура является вырожденной. Надежность системы обеспечивается за счет множественных функционально эквивалентных, но структурно различных решений, а не единственной жесткой (канонической) схемы [68]. Понимание специфических механизмов работы МВ открывает новые возможности для новых видов специализированной терапии. Эти исследования рисуют картину МВ не как простого «мощного входа», а как сложную, динамически регулируемую систему, чья точная работа критична для одной из самых фундаментальных когнитивных функций — способности различать похожие воспоминания и контексты.

*Паттерн-завершение.* В последнее время в исследованиях роли МВ гиппокампа в паттерн-завершении произошел настоящий прорыв. Классическая модель, восходящая к работам Рамон-и-Кахаля и более поздним электронно-микроскопическим исследованиям, постулировала синапс МВ гиппокампа в качестве мощного, но в значительной степени неспецифичного «детонатора». В этой парадигме гигантское пресинаптическое окончание, расположенное проксимально на апикальных дендритах пирамидных нейронов СА3, обеспечивало высокоэффективный «толчок» для активации ассоциативной сети СА3. Предполагалось, что вся сложная работа по ассоциативному воспоминанию, а именно достраивание целостного паттерна (энграммы памяти) из его частичной подсказки (завершение паттерна), осуществляется исключительно внутри сети СА3 за счет рекуррентных коллатеральных связей между самими пирамидными нейронами. Таким образом, функция МВ сводилась к неспецифичной иницирующей стимуляции.

Современные методы, включая прямую пресинаптическую патч-кламп-запись и микроскопию сверхвысокого разрешения, позволили пересмотреть эти представления. Новые данные свидетельствуют о том, что синапс МВ выполняет не просто триггерную, но глубоко инструктивную, обучающую роль («учитель»). Ключевым механизмом, лежащим в основе этой функции, является уникальная пресинаптическая пластичность, опосредованная взаимодействием между потенциал-зависимыми кальциевыми каналами и сенсорами высвобождения, а также зависящая от размера и организации функционально обособленных пулов синаптических везикул.

Было обнаружено, что в процессе синаптической потенциации происходит не просто глобальное усиление передачи, а избирательное и точное усиление конкретных микросхем внутри сети СА3. Это достигается за счет стойкого, структурно закодированного изменения силы в конкретном синапсе МВ → СА3, что представляет собой формирование «синаптической энграммы». Именно это пресинаптическое изменение «обучает» сеть СА3, указывая ей, какой именно паттерн должен быть активирован и завершен при последующей частичной активации. Таким образом, синапс МВ не просто запускает вычисления в СА3, но активно и специфично участвует в их конфигурации, определяя, какие именно ассоциативные пути должны быть усилены для оптимального выполнения функций завершения и разделения паттернов.

Этот сдвиг в понимании роли МВ — от неспецифичного детонатора к архитектору специфичных паттернов активности — приближает нас к решению фундаментального вопроса нейробиологии о том, как базовые синаптические свойства и механизмы пластичности непосредственно формируют сложные сетевые

вычисления, лежащие в основе высших функций мозга, таких как ассоциативная память и завершение паттернов [68].

Было известно, что МВ активируют не только пирамидные клетки, но и тормозные интернейроны в СА3 (т.н. feed-forward inhibition). Новые данные показывают, насколько это важно именно для контроля паттерн-завершения. Сигнал от МВ создает в СА3 короткое временное «окно возбудимости». Сначала мощное возбуждение от МВ потенциально может активировать множество нейронов (склонность к завершению). Но почти сразу же за этим следует мощное торможение от интернейронов, которое «обрезает» избыточную активность и сужает круг возбужденных клеток. Этот динамический баланс определяет, будет ли процесс склоняться к точному завершению правильного паттерна или к генерализации (ошибке). Обнаружено, что такие модуляторы, как ацетилхолин и серотонин, могут избирательно подавлять это торможение, исходящее от МВ. Это временно повышает возбудимость сети СА3, облегчая процесс паттерн-завершения в моменты, когда это необходимо [69].

Новые исследования связали дисфункцию МВ с нарушениями памяти. Нарушение работы гранулярных клеток и их МВ-синапсов считается одной из ключевых причин, почему страдает именно память — нарушается тонкий баланс между разделением и завершением паттернов.

Таким образом, за последние годы представление о МВ эволюционировало от простого «усилителя» до сложного, регулируемого и обучающего модулятора. Теперь ясно, что они не просто передают сигнал, а активно и избирательно конфигурируют сеть СА3, обеспечивая точность процесса паттерн-завершения, и их дисфункция напрямую ведет к когнитивным расстройствам [69].

Согласно последним данным, роль зубчатой извилины (DG) теперь представляется более сложной. Soldi с соавт. [70] показали, что, помимо разделения паттернов, зубчатая извилина критически важна для прогнозирования будущего местоположения и кодирования поведенчески релевантных путей.

Табл. 3 обобщает и связывает новые знания о морфофункциональных особенностях МВ с новыми знаниями о процессах разделения и завершения паттернов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показывает, что морфофункциональная организация МВ гиппокампа представляет собой высокоорганизованную подсистему, где уникальная морфология, молекулярное оснащение и динамическая пластичность тесно взаимодействуют, внося существенный вклад в сложные нейронные механизмы, обеспечивающие высокоэффективную обработку информации и поддерживающие функции памяти. Классические представления о МВ как о простых и статичных «детонаторах» сети СА3 углубились и трансформировались в современную концепцию, согласно которой они являются ключевым узлом высокодинамичной, гетерогенной и активно ремоделируемой системы.

Эволюция взглядов особенно очевидна при сравнении организации МВ у грызунов и человека. Обнаружение у человека расширенной зоны иннервации, мультибутоновых контактов, уникальной молекулярной маркировки ( $\alpha$ SMA) и специфической архитектуры связей указывает на их специализацию для поддержки сложных когнитивных функций, таких как формирование обширных ассоциативных воспоминаний. На уровне синаптической пластичности произошел переход

**Таблица 3.** Влияние морфофункциональных особенностей мшистых волокон на разделение и завершение паттернов

**Table 3.** The influence of morphofunctional features of mossy fibers on the pattern separation and pattern completion

Морфофункциональные особенности	Влияние на паттерн-разделение	Влияние на паттерн-завершение
Молекулярная гетерогенность гранулярных клеток (разные транскриптомные профили, Prox1, Calb1)	Создает различные пороги активации → увеличивает селективность ответа на похожие стимулы	—
Взрослый нейрогенез (молодые гранулярные клетки с повышенной возбудимостью)	Молодые нейроны как «архитекторы пространства признаков» → создание новых измерений для кодирования	—
CATS: 1 бутон → 7 шипиков (сложная дивергенция сигнала)	Параллельная обработка → создание высокоразмерного пространства для разделения паттернов	—
CATS: 6 бутонов → 1 шипик (конвергенция входов)	—	Избыточность связей → надежность восстановления при частичном входе
Нанокластеры рецепторов (транссинаптические наноклонны)	—	Точное выравнивание пре- и постсинаптических элементов → точная передача
$\alpha$ SMA у человека	—	Стабильность гигантских синапсов → долговременное хранение энграмм на десятилетия
Уникальная пресинаптическая LTP (NMDA-независимая)	—	Формирование «синаптической энграммы» → избирательное обучение конкретных микросхем CA3

от изучения унитарных форм долговременной потенциации к пониманию целого спектра пре- и постсинаптических механизмов (LTP, LTD, КСП), строго специфичных для типа клетки-мишени и регулируемых сложным каскадом молекулярных сигналов (цАМФ/РКА, BDNF, дофамин). Интеграция новых данных о наноархитектуре, таких как транссинаптические наноклонны и кластерная организация рецепторов, раскрыла структурные основы исключительной надежности и эффективности передачи сигнала в синапсах МВ. Наконец, признание ключевой роли взрослого нейрогенеза и глиальных клеток (астроцитов, микроглии) подчеркивает, что функционирование МВ невозможно рассматривать в отрыве от постоянного структурного обновления сети и ее тесного взаимодействия с окружающим клеточным и молекулярным микроокружением.

Перспективным направлением будущих исследований является комплексное изучение регуляции МВ на всех уровнях организации — от молекулярных механизмов, участвующих в формировании их наноархитектоники и пластичности, до системных взаимодействий в контексте процессов нейрогенеза и нейродегенерации. Решению этих задач будет способствовать развитие междисциплинарных подходов, сочетающих методы сверхразрешающей микроскопии, коннектомики и функциональной геномики с теоретическим моделированием, учитывающим сложную динамику и свойства гиппокампальных сетей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ekstrom A.D., Hill P.F. Spatial navigation and memory: A review of the similarities and differences relevant to brain models and age. *Neuron*. 2023;**111**(7):1037–1049. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.03.001>
2. Nyberg N., Duvelle É., Barry C. et al. Spatial goal coding in the hippocampal formation. *Neuron*. 2022;**110**(3):394–422. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.12.012>
3. Rolls E.T., Treves A. A theory of hippocampal function: New developments. *Prog. Neurobiol.* 2024;**238**:102636. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102636>
4. Zhao L., Palomero-Gallagher N. Hippocampal architecture viewed through the eyes of methodological development. *Anat. Sci. Int.* 2025;**100**:635–658. <https://doi.org/10.1007/s12565-025-00878-72>
5. Vandael D., Okamoto Y., Jonas P. Transsynaptic modulation of presynaptic short-term plasticity in hippocampal mossy fiber synapses. *Nat. Commun.* 2021;**12**(1):2912. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23153-5>
6. Vandael D., Jonas P. Structure, biophysics, and circuit function of a "giant" cortical presynaptic terminal. *Science*. 2024;**383**(6687):eadg6757. <https://doi.org/10.1126/science.adg6757>
7. Insausti R., Muñoz-López M., Insausti A.M. The CA2 hippocampal subfield in humans: A review. *Hippocampus*. 2023;**33**(6):712–729. <https://doi.org/10.1002/hipo.23547>
8. Amaral D.G., Dent J.A. Development of the mossy fibers of the dentate gyrus: I. A light and electron microscopic study of the mossy fibers and their expansions. *J. Comp. Neurol.* 1981;**195**(1):51–86. <https://doi.org/10.1002/cne.901950106>
9. Lømo T. Long-Term Potentiation: The Accidental Discovery. *Hippocampus*. 2025;**35**(1):e23664. <https://doi.org/10.1002/hipo.23664>
10. Michalska J.M., Lyudchik J., Velicky P. et al. Imaging brain tissue architecture across millimeter to nanometer scales. *Nat. Biotechnol.* 2024;**42**(7):1051–1064. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01911-8>
11. Cossart R., Khazipov R. How development sculpts hippocampal circuits and function. *Physiol. Rev.* 2022;**102**(1):343–378. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2020>
12. Sammons R.P., Vezir M., Moreno-Velasquez L. et al. Structure and function of the hippocampal CA3 module. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2024;**121**(6):e2312281120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2312281120>

13. Höltje M., Wolkowicz A., Brunk I. et al. Gαo1 and Gαo1/Gαo2 deletion differentially affect hippocampal mossy fiber tract anatomy and neuronal morphogenesis. *J. Neurochem.* 2025;**169**(2):e16248. <https://doi.org/10.1111/jnc.16248>
14. Lichter K., Paul M.M., Pauli M. et al. Ultrastructural analysis of wild-type and RIM1α knockout active zones in a large cortical synapse. *Cell Rep.* 2022;**40**(12):111382. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111382>
15. Watson J.F., Vargas-Barroso V., Morse-Mora R.J. et al. Human hippocampal CA3 uses specific functional connectivity rules for efficient associative memory. *Cell.* 2025;**188**(2):501–514.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.11.022>
16. Tu T., Cai X.L., Sun Z.P. et al. Mossy fiber expression of αSMA in human hippocampus and its relevance to brain evolution and neuronal development. *Sci. Rep.* 2025;**15**(1):15834. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-00094-3>
17. Holahan M.R., Rekart J.L., Sandoval J., Routtenberg A. Spatial learning induces presynaptic structural remodeling in the hippocampal mossy fiber system of two rat strains. *Hippocampus.* 2006;**16**(6):560–570. <https://doi.org/10.1002/hipo.20185>
18. Griego E., Galván E.J. BDNF and Lactate as Modulators of Hippocampal CA3 Network Physiology. *Cell Mol. Neurobiol.* 2023;**43**(8):4007–4022. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01425-6>
19. Wiera G., Mozrzymas J.W. Extracellular proteolysis in structural and functional plasticity of mossy fiber synapses in hippocampus. *Front. Cell Neurosci.* 2025;**9**:427. <https://doi.org/10.3389/fncel>
20. Yang L., Wei M., Xing B. et al. Extracellular matrix and synapse formation. *Biosci. Rep.* 2023;**43**(1):BSR20212411. <https://doi.org/10.1042/BSR20212411>
21. Twible C., Abdo R., Zhang Q. Astrocyte Role in Temporal Lobe Epilepsy and Development of Mossy Fiber Sprouting. *Front. Cell Neurosci.* 2021;**15**:725693. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.725693>
22. Chen Y., Wu X.L., Hu H.B. et al. Neuronal MeCP2 in the dentate gyrus regulates mossy fiber sprouting of mice with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2023;**188**:106346. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106346>
23. Pelkey K.A., Vargish G.A., Pellegrini L.V. et al. Evolutionary conservation of hippocampal mossy fiber synapse properties. *Neuron.* 2023;**111**(23):3802–3818.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.09.005>
24. Yang K., Sun X., Zhu S. The heterogeneous population of granule cells contributes to pattern separation of the dentate gyrus neural network. *Nonlinear Dyn.* 2024;**112**:13465–13481. <https://doi.org/10.1007/s11071-024-09730-5>
25. Machado J.P.D., Athie M.C.P., Matos A.H.B. et al. The transcriptome of rat hippocampal subfields. *IBRO Neurosci. Rep.* 2022;**13**:322–329. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.09.009>
26. Kasyanov A.M., Safiulina V.F., Voronin L.L. et al. GABA-mediated giant depolarizing potentials as coincidence detectors for enhancing synaptic efficacy in the developing hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004;**101**(11):3967–3972. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305974101>
27. Safiulina V.F., Fattorini G., Conti F. et al. GABAergic signaling at mossy fiber synapses in neonatal rat hippocampus. *J. Neurosci.* 2006;**26**(2):597–608. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4493-05.2006>

28. Safiulina V.F., Cherubini E. At immature mossy fibers-CA3 connections, activation of presynaptic GABA(B) receptors by endogenously released GABA contributes to synapses silencing. *Front. Cell Neurosci.* 2009;**3**:1. <https://doi.org/10.3389/neuro.03.001.2009>
29. Safiulina V.F., Caiati M.D., Sivakumaran S. et al. Control of GABA release at Mossy Fiber-CA3 Connections in the Developing Hippocampus. *Front. Synaptic Neurosci.* 2010;**2**:1. <https://doi.org/10.3389/neuro.19.001.2010>
30. Gómez-Lira G., Castro H., Reyes-Vaca A. et al. Hippocampal Granule Cells Downregulate Their GABAergic Phenotype and Deactivate Its Activity-Dependent Reinduction in Culture Conditions. *Synapse.* 2025;**79**(2):e70012. <https://doi.org/10.1002/syn.70012>
31. Gutiérrez R. Gap Junctions in the Brain: Hardwired but Functionally Versatile. *Neuroscientist.* 2023;**29**(5):554–568. <https://doi.org/10.1177/10738584221120804>
32. Fukaya R., Maglione M., Sigrist S.J. et al. Rapid Ca<sup>2+</sup> channel accumulation contributes to cAMP-mediated increase in transmission at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2021;**118**(9):e2016754118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2016754118>
33. Orlando M., Dvorzhak A., Bruentgens F. et al. Recruitment of release sites underlies chemical presynaptic potentiation at hippocampal mossy fiber boutons. *PLoS Biol.* 2021;**19**(6):e3001149. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001149>
34. Chen J.H., Tang A.H. Nanoscale Reorganization of Glutamate Receptors Underlies Synaptic Plasticity and Pathology. *Neurosci. Bull.* 2024;**40**(6):840–844. <https://doi.org/10.1007/s12264-024-01180-8>
35. Dupuis J.P., Nicole O., Groc L. NMDA receptor functions in health and disease: Old actor, new dimensions. *Neuron.* 2023;**111**(15):2312–2328. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.05.002>
36. Maynard S.A., Ranft J., Triller A. Quantifying postsynaptic receptor dynamics: insights into synaptic function. *Nat. Rev. Neurosci.* 2023;**24**(1):4–22. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00647-9>
37. Lituma P.J., Kwon H.B., Alviña K. et al. Presynaptic NMDA receptors facilitate short-term plasticity and BDNF release at hippocampal mossy fiber synapses. *eLife.* 2021;**10**:e66612. <https://doi.org/10.7554/eLife.66612>
38. Márquez L.A., Griego E., López Rubalcava C. et al. NMDA-receptor activity during postnatal development determines intrinsic excitability and mossy fiber long-term potentiation of CA3 pyramidal cells. *Hippocampus.* 2023;**33**(8):906–921. <https://doi.org/10.1002/hipo.23524>
39. Sousa M.S., Alves J.L., Freitas J.C.S. et al. A model of zinc dynamics evoked by intense stimulation at the cleft of hippocampal mossy fiber synapses. *Brain Res.* 2023;**1807**:148322. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148322>
40. Bogdanovic M., Asraf H., Gottesman N. et al. The ZIP3 Zinc Transporter Is Localized to Mossy Fiber Terminals and Is Required for Kainate-Induced Degeneration of CA3 Neurons. *J. Neurosci.* 2022;**42**(13):2824–2834. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0908-21.2022>

41. Nozawa O., Miyata M., Shiotani H. et al. Necd2/3-mediated mechanism for tripartite synapse formation. *Development*. 2023;**150**(4):dev200931. <https://doi.org/10.1242/dev.200931>
42. Onodera J., Nagata H., Nakashima A. et al. Neuronal brain derived neurotrophic factor manipulates microglial dynamics. *Glia*. 2021;**69**(4):890–904. <https://doi.org/10.1002/glia.23934>
43. Dubey V., Dey S., Dixit A.B. et al. Differential glutamate receptor expression and function in the hippocampus, anterior temporal lobe and neocortex in a pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Exp. Neurol.* 2022;**347**:113916. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113916>
44. Wu Q.L., Gao Y., Li J.T. et al. The Role of AMPARs Composition and Trafficking in Synaptic Plasticity and Diseases. *Cell Mol. Neurobiol.* 2022;**42**(8):2489–2504. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01141-z>
45. Marneffe C., Moreira-de-Sá A., Lecomte S. et al. Short term plasticity at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuroscience*. 2025;**578**:105–117. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.09.044>
46. Fuchsberger T., Paulsen O. Modulation of hippocampal plasticity in learning and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2022;**75**:102558. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102558>
47. Evstratova A., Tóth K. Information processing and synaptic plasticity at hippocampal mossy fiber terminals. *Front. Cell Neurosci.* 2014;**8**:28. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00028>
48. Hagen H., Manahan-Vaughan D. Interplay of hippocampal long-term potentiation and long-term depression in enabling memory representations. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2024;**379**(1906):20230229. <https://doi.org/10.1098/rstb.2023.0229>
49. Fukaya R., Miyano R., Hirai H. et al. Mechanistic insights into cAMP-mediated presynaptic potentiation at hippocampal mossy fiber synapses. *Front. Cell Neurosci.* 2023;**17**:1237589. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1237589>
50. Petralia R.S., Yao P.J., Kapogiannis D. et al. Invaginating structures in synapses – perspective. *Front. Synaptic Neurosci.* 2021;**13**:685052. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.685052>
51. Zaccard C.R., Gippo I., Song A. et al. Dendritic spinule-mediated structural synaptic plasticity: Implications for development, aging, and psychiatric disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2023;**16**:1059730. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1059730>
52. Kempermann G. What Is Adult Hippocampal Neurogenesis Good for? *Front. Neurosci.* 2022;**16**:852680. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.852680>
53. Shridhar S., Mishra P., Narayanan R. Dominant role of adult neurogenesis-induced structural heterogeneities in driving plasticity heterogeneity in dentate gyrus granule cells. *Hippocampus*. 2022;**32**(7):488–516. <https://doi.org/10.1002/hipo.23422>
54. Vaz A., Ribeiro I., Pinto L. Frontiers in Neurogenesis. *Cells*. 2022;**11**(22):3567. <https://doi.org/10.3390/cells11223567>
55. Ribeiro F.F., Xapelli S. An Overview of Adult Neurogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;**1331**:77–94. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-74046-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-74046-7_7)

56. Gage F.H. Adult Neurogenesis in the Human Dentate Gyrus. *Hippocampus*. 2025;**35**(1):e23655. <https://doi.org/10.1002/hipo.23655>
57. Vyleta N.P., Snyder J.S. Enhanced excitability but mature action potential waveforms at mossy fiber terminals of young, adult-born hippocampal neurons in mice. *Commun. Biol.* 2023;**6**(1):290. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04678-5>
58. McHugh S.B., Lopes-Dos-Santos V., Gava G.P. et al. Adult-born dentate granule cells promote hippocampal population sparsity. *Nat. Neurosci.* 2022;**25**(11):1481–1491. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01176-5>
59. Liu J.H., Zhang M., Wang Q. et al. Distinct roles of astroglia and neurons in synaptic plasticity and memory. *Mol. Psychiatry*. 2022;**27**(2):873–885. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01332-6>
60. Devine M.J., Szulc B.R., Howden J.H. et al. Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uniporter haploinsufficiency enhances long-term potentiation at hippocampal mossy fibre synapses. *J. Cell Sci.* 2022;**135**(22):jcs259823. <https://doi.org/10.1242/jcs.259823>
61. Trinh A.T., Girardi-Schappo M., Béique J.C. et al. Adaptive spike threshold dynamics associated with sparse spiking of hilar mossy cells are captured by a simple model. *J. Physiol.* 2023;**601**(19):4397–4422. <https://doi.org/10.1113/JP283728>
62. Buss E.W., Corbett N.J., Roberts J.G. et al. Cognitive aging is associated with redistribution of synaptic weights in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2021;**118**(8):e1921481118. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921481118>
63. Yang K., Sun X., Wang Z. The dynamic impact of adult neurogenesis on pattern separation within the dentate gyrus neural network. *Cogn. Neurodyn.* 2025;**19**(1):57. <https://doi.org/10.1007/s11571-025-10244-y>
64. Ohara S., Gianatti M., Itou K. et al. Entorhinal layer II Cal bindin-expressing neurons originate widespread telencephalic and intrinsic projections. *Front. Syst. Neurosci.* 2019;**13**:54. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00054>
65. Gómez-Ocádiz R., Trippa M., Zhang C.L. et al. A synaptic signal for novelty processing in the hippocampus. *Nat. Commun.* 2022;**13**(1):4122. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31775-6>
66. Koumoundourou A., Rannap M., De Bruyckere F. et al. Regulation of hippocampal mossy fiber-CA3 synapse function by a Bcl11b/C1ql2/Nrxn3(25b+) pathway. *eLife*. 2024;**12**:RP89854. <https://doi.org/10.7554/eLife.89854.3>
67. Guzman S.J., Schlögl A., Espinoza C. et al. How connectivity rules and synaptic properties shape the efficacy of pattern separation in the entorhinal cortex-dentate gyrus-CA3 network. *Nat. Comput. Sci.* 2021;**1**(12):830–842. <https://doi.org/10.1038/s43588-021-00157-1>
68. Saini S., Narayanan R. Degeneracy explains diversity in interneuronal regulation of pattern separation in heterogeneous dentate gyrus networks. *Function (Oxf)*. 2025;**6**(5):zqaf035. <https://doi.org/10.1093/function/zqaf035>
69. Kim G., Kim P. Selective inhibition in CA3: A mechanism for stable pattern completion through heterosynaptic plasticity. *PLoS Comput. Biol.* 2025;**21**(7):e1013267. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1013267>
70. Soldi N., Benas S., Kropff E., Schinder A.F., Piatti V.C. The dentate gyrus provides flexibility for efficient spatial navigation. *bioRxiv*. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.12.31.630892>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сафулина Виктория Фаизовна – канд. биол. наук; науч. сотр.,  
Институт физиологии Федерального Исследовательского центра Коми научного центра  
Уральского отделения Российской академии наук (ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН),  
Сыктывкар, Российская Федерация  
E-mail: Victoria.Safulina@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0004-0994-4494>

Поступила в редакцию 11.09.2025  
После доработки 19.11.2025  
Принята к публикации 22.11.2025

ABOUT THE AUTHORS

Safulina, Victoria F. – Cand. Sc. (Biology); Research Officer,  
Institute of Physiology of Komi Science Centre of the Ural Branch  
of the Russian Academy of Sciences (IPhys FRC Komi SC UB RAS),  
Syktyvkar, Russian Federation  
E-mail: Victoria.Safulina@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0004-0994-4494>

Received September 11, 2025  
Revised November 19, 2025  
Accepted November 22, 2025