

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.8

НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОНТОГЕНЕЗЕ И ПРИ РАЗВИТИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.А. Рудницкая¹, Н.Г. Колосова^{1,2}, Н.А. Стефанова^{1,*}¹ Институт цитологии и генетики, СО РАН; Россия, 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 10;² Новосибирский государственный университет; Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

*e-mail: stefanovan@bionet.nsc.ru

Нейротрофические факторы мозга играют ключевую роль в онтогенетических изменениях функционирования нервной системы. За шесть десятилетий активных исследований структуры и функций белков семейства нейротрофинов наиболее полно охарактеризованы фактор роста нервов (NGF) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Сложная координация синтеза, транспорта, секреции и взаимодействия пронеуротрофинов и зрелых нейротрофинов, а также их рецепторов — белков семейства Trk — тирозинкиназы и p75^{NTR}-рецептора — обуславливает широкий спектр их биологической активности. В эмбриогенезе нейротрофические факторы принимают участие в становлении нервной системы, регулируя как деление, дифференцировку, выживание, миграцию и рост нейронов и их отростков, так и запуск апоптоза. В зрелом мозге нейротрофины участвуют в поддержании функционального состояния нейронов и глиальных клеток, регуляции синаптической пластичности. Закономерно, что развитие характерных для старения и нейродегенеративных заболеваний процессов тесно связано с изменением нейротрофического обеспечения головного мозга, обусловленным как нарушением метаболизма нейротрофинов, так и модификацией их доступности вследствие изменения микроокружения нейронов. Как перспективный подход к терапии нейродегенеративных расстройств рассматривается восстановление баланса нейротрофических факторов в мозге.

Ключевые слова: нейротрофические факторы, мозг, нейродегенеративные заболевания, старение, онтогенез, обзор.

Нейротрофические факторы мозга обеспечивают формирование и поддержание активности нейрональных клеток и нейронных сетей в онтогенезе, выступая, таким образом, как одно из центральных звеньев в функционировании нервной системы [1]. Нейротрофины составляют семейство секреторных белков, в которое входят фактор роста нервов (NGF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4) [2]. Синтезируются нейротрофические факторы в виде белков-предшественников, пронеуротрофинов. В онтогенезе зрелые нейротрофины, взаимодействуя со специфическими тирозинкиназными (Trk) рецепторами, регулируют деление клеток, их миграцию, дифференцировку, установление и поддержание активности межклеточных контактов в нервной системе [3]. Пронеуротрофины, взаимодействуя с универсальным p75^{NTR}-рецептором, регулируют запуск апоптоза [4]. Сложная координация синтеза, транспорта, секреции и взаимодействия нейротрофинов и их рецепторов, а также разнообразие сплайсинговых форм этих белков обуславливают широкий спектр их биологической активности.

Снижение функциональных возможностей мозга, в том числе способности к обучению и памяти, рост вероятности развития нейродегенеративных заболеваний — неизбежные проявления старения,

критический возраст манифестации и масштабы которых существенно различаются [5, 6]. Развитие характерных для старения и нейродегенеративных заболеваний процессов тесно связано с изменением нейротрофического обеспечения головного мозга, обусловленным как нарушением метаболизма нейротрофинов, так и модификацией их доступности вследствие изменения микроокружения нейронов [7]. В условиях увеличения продолжительности жизни и связанного с ним роста числа людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, выяснение фундаментальных механизмов, инициирующих нарушения нейротрофического обеспечения мозга с возрастом, а также разработка способов его коррекции приобрели особую актуальность.

Общая характеристика семейства нейротрофинов и их рецепторов

Впервые белок семейства нейротрофинов, NGF, был обнаружен нейробиологом Леви-Монтальчини и эмбриологом Гамбургером в 1953 г. [8] и выделен биохимиком Коэном в 1956 г. [9]. За шесть десятилетий активного исследования структуры и функций нейротрофических факторов и их рецепторов были хорошо охарактеризованы два белка семейства нейротрофинов — NGF и BDNF [1]. Как и большинство трофических факторов, нейротрофины синтезируются в эндоплазматическом ретику-

луме в виде белков-предшественников, пронеуротрофинов (proNGF и proBDNF), образующих прочно связанные дисульфидными мостиками гомодимеры [10]. Про-домены нейротрофинов необходимы для приобретения ими правильной конформации и эффективного внутриклеточного транспорта белков [11], осуществляемого с помощью сортина — трансмембранного рецептора, расположенного на мембране аппарата Гольджи [12]. Сортин связывается с про-доменами нейротрофинов и осуществляет их корректную сортировку в транспортные везикулы. Транспорт мРНК нейротрофинов, в частности, BDNF, зависит от сплайсингового варианта: мРНК с короткой 3'-нетранслируемой областью транслируются в теле нейрона, поддерживая базальный уровень BDNF, а мРНК с длинной 3'-нетранслируемой областью транспортируются в дендриты, где происходит трансляция [13].

Решающую роль во взаимодействии нейротрофических факторов с рецепторами и в их последующей биологической активности играет протеолитическое расщепление пронеуротрофинов [3]. Димерные пронеуротрофины либо секретируются в виде белков-предшественников, либо подвергаются посттрансляционной обработке с отщеплением N-концевого про-домена и высвобождением зрелого димерного белка (mNGF или mBDNF). Про-домены нейротрофинов также подвергаются протеолитическому расщеплению, за исключением BDNF, у которого отщеплённый про-домен секретируется вместе со зрелой формой белка [2, 11].

В «не-нейрональных» тканях все нейротрофины секретируются конститутивно, для нейронов же наряду с конститутивной секрецией характерна зависящая от нейрональной активности регулируемая секреция BDNF и NGF. При этом зрелая форма нейротрофинов секретируется конститутивно, а пронеуротрофины — регулируемо [14, 15]. Так, в ответ на физиологические стимулы, такие, как вызванная долговременной депрессией низкочастотная стимуляция, секретируется незрелая форма BDNF. Внеклеточный proBDNF подвергается гидролизу тканевым активатором плазминогена, в результате чего происходит отщепление про-домена и высвобождение зрелого нейротрофина. Усиление секреции тканевого активатора плазминогена в ответ на долговременную потенциацию обеспечивает увеличение содержания зрелой формы BDNF во внеклеточном пространстве. Внеклеточный гидролиз proBDNF необходим для индукции долговременной потенциации, а внутриклеточный — участвует в её поддержании. Регулируемая секреция BDNF также вовлекается в NMDA-зависимые формы синаптической пластичности [12, 15].

Специфическими рецепторами зрелых нейротрофинов являются белки семейства Trk — тирозинкиназы. При этом NGF преимущественно связывается с TrkA, BDNF и NT4 — с TrkB, а NT3 — с TrkC и, с меньшей аффинностью, с TrkA [2, 3]. В ре-

зультате взаимодействия с нейротрофином Trk-рецептор димеризуется, аутофосфорилируется, запускает сигнальные каскады, направленные на деление, выживание, дифференцировку нервных клеток и рост их отростков (рисунок), и затем подвергается эндоцитозу. Эндоцитозные пузырьки либо встраиваются обратно в клеточную мембрану, обеспечивая рециркуляцию Trk-рецепторов, либо формируют сигнальные эндосомы, свойства которых меняются после интернализации и во время ретроградного транспорта [16]. Это становится причиной различия сигнальных каскадов, запускаемых активированными Trk-рецепторами с поверхности клетки и из сигнальной эндосомы [15]. Динамическое равновесие встраивания в мембрану и ретроградного транспорта Trk-рецепторов определяет силу и продолжительность клеточного ответа на нейротрофические факторы [17].

Помимо полноразмерной формы Trk-рецепторов (Full Length Trk, FL-Trk), в нейронах присутствуют образованные в результате альтернативного сплайсинга укороченные формы Trk-рецепторов, у которых отсутствует внутриклеточный тирозинкиназный домен [18]. Укороченные формы Trk-рецепторов являются конкурентными ингибиторами FL-Trk-рецепторов: их связывание с соответствующими нейротрофинами снижает доступность лигандов для FL-Trk-рецепторов, а в результате их димеризации с полноразмерными рецепторами образуются нефункциональные гетеродимеры [17, 19].

Все зрелые нейротрофины также связываются с трансмембранным рецептором p75^{NTR}, принадлежащим к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли TNF. Однако аффинность связывания зрелых нейротрофинов с p75^{NTR}-рецептором существенно ниже, чем при их взаимодействии с Trk-рецепторами [20]. Принципиально важно, что p75^{NTR}-рецептор со значительно более высокой аффинностью связывает пронеуротрофины, и это взаимодействие регулирует запуск апоптоза (рисунок) [2, 3]. После связывания с лигандом p75^{NTR} димеризуется, подвергается расщеплению α-секретазой с высвобождением внеклеточного домена и C-концевого фрагмента и дальнейшему внутриклеточному расщеплению γ-секретазой с высвобождением и фосфорилированием внутриклеточного домена [21, 22]. p75^{NTR} содержит два сайта фосфорилирования: остатки тирозина в 337 и 366 позициях внутриклеточного домена. Выживанию нейронов способствует фосфорилирование тирозина в позиции 337, а запуску апоптоза — в позиции 366 [23, 24].

p75^{NTR} не обладает собственной каталитической активностью [25], но в активированном состоянии способен запускать различные сигнальные пути, при этом выбор конкретного каскада определяется мембранным окружением рецептора. Так, p75^{NTR}, взаимодействуя с Trk-рецепторами, потенцирует их влияние на выживание нейронов и рост отростков; с сортином — запускает внут-

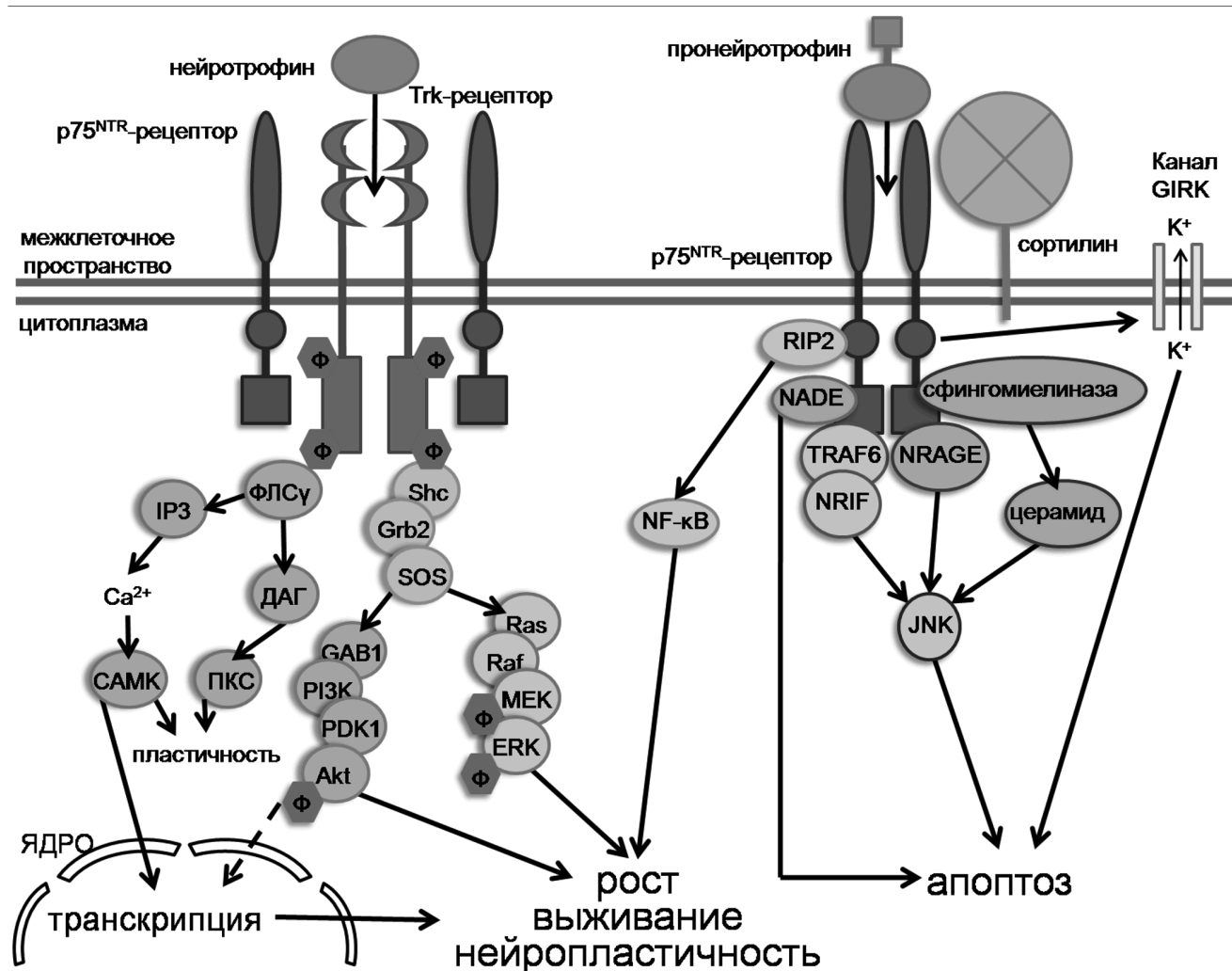


Рисунок. Сигнальные каскады, запускаемые взаимодействием нейротрофинов и их рецепторов. Связывание нейротрофина с внеклеточным доменом Trk-рецептора приводит к димеризации рецептора, активации внутриклеточного тирозинкиназного домена и аутофосфорилированию тирозиновых остатков, которые становятся местами связывания с адаптерными белками. К фосфорилированным тирозинам присоединяется адаптерный белок Shc, который, в свою очередь, вовлекает в каскад белок Grb2. Shc-Grb2 активируют путь Ras-MAPK через SOS-белок, а также путь PI3K-Akt через белок GAB1. Фосфорилирование других тирозинов вовлекает в каскад ФЛСγ, что приводит к образованию инозитолтрифосфата и диацилглицерина, а также повышению внутриклеточного уровня Ca^{2+} и запуску дальнейших сигнальных каскадов — активации CAMK и PKC. Взаимодействие рецептора $p75^{NTR}$ с Trk-рецепторами приводит к усилению Trk-опосредованных сигнальных путей PI3K-Akt. Запускаемые Trk-рецептором сигнальные пути контролируют различные аспекты функционирования клетки, включая выживание, дифференцировку, рост и синаптическую пластичность. Также $p75^{NTR}$ может способствовать выживанию клеток, активируя NF-κB за счёт ассоциации между RIP2 и TRAF6. В то же время, в ответ на связывание с пронейротрофином $p75^{NTR}$ -рецептор индуцирует сфингомиелазу и взаимодействует с белками NRAGE, TRAF6 и NRIF, что приводит к активации JNK и апоптозу. Также выход внутриклеточного калия через GIRK-каналы и взаимодействие активированного $p75^{NTR}$ -рецептора с белком NADE способствуют запуску апоптоза.

Обозначения: Akt — протеинкиназа B; CAMK — Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая протеинкиназа; ERK — внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; GAB1 — ассоциированный с Grb2 белок-1; GIRK — связанный с G-белком внутренне ректифицирующий калиевый канал; Grb2 — белок, связанный с рецептором ростовых факторов 2; IP3 — инозитол-1,4,5-трифосфат; JNK — c-Jun-N-концевая киназа; MEK — киназа митоген-активируемой протеинкиназы; NADE — ассоциированный с $p75^{NTR}$ белок, запускающий клеточную гибель; NF-κB — ядерный фактор κB; NRAGE — гомолог ассоциированного с меланомой антигена; NRIF — фактор, взаимодействующий с рецептором нейротрофинов; PDK1 — 3-фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа 1; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; Raf — киназа MEK; Ras — малая ГТФаза; RIP2 — взаимодействующая с рецептором серинтреонинкиназа 2; Shc — адаптерный белок, содержащий домен Src гомологии; SOS — фактор обмена гуаниннуклеотида для Ras-белка; TRAF6 — фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей; ДАГ — диацилглицерин; PKC — протеинкиназа C; Ф — фосфат; ФЛСγ — фосфолипаза Cγ

рикеточный каскад, приводящий к апоптозу; с Nogo-R (рецептором к ретикулону-4, гликопротеину миелина) и Lingo-1 (функциональным компонентом Nogo-R-сигнального комплекса) — ингибирует регенерацию аксонов. Запуск внутриклеточным доменом $p75^{NTR}$ сигнальных путей, регу-

лирующих апоптоз, может происходить не только при активации рецептора, но и конститутивно [26, 27].

Коэкспрессия $p75^{NTR}$ с Trk-рецепторами увеличивает аффинность и специфичность их связывания с соответствующими нейротрофинами [4], однако вопрос о структуре комплекса $p75^{NTR}$ -Trk-

нейротрофин остаётся открытым. Известно, что для образования высокоаффинного комплекса не требуется лиганд-связывающий домен $p75^{NTR}$ -рецептора [28]. Возможно, $p75^{NTR}$ оказывает на Trk-рецепторы аллостерическое действие. Помимо этого, $p75^{NTR}$ замедляет интернализацию и убиквитинирование комплекса TrkA-NGF, продлевая нахождение TrkA-рецептора на клеточной мембране [11, 27]. В отсутствие нейротрофинов $p75^{NTR}$ связывается с β -амилоидом и DR6 (белком, принадлежащим к суперсемейству TNF и активирующим апоптоз), что приводит к формированию олигомерного комплекса доменов смерти, активации каспазы-3 и запуску апоптоза [29].

Сортилин также способен связывать пронеуротрофины, но с низкой аффинностью. Однако взаимодействие внеклеточных доменов сортилина и $p75^{NTR}$ приводит к образованию рецепторного комплекса, который способен связывать пронеуротрофины в субнаномолярных концентрациях, при этом зрелый домен пронеуротрофина связывается с $p75^{NTR}$, а про-домен — с сортилином. Именно через комплекс $p75^{NTR}$ -сортилин пронеуротрофины вызывают проапоптотические эффекты [20, 30].

Рецепторы нейротрофинов расположены на пре- и постсинаптической мембранах, на мембране тела нейрона и вдоль его аксона [12]. TrkA экспрессируется главным образом в сенсорных и симпатических нейронах периферической нервной системы (ПНС), в мозжечке и в популяциях холинергических нейронов коры, перегородки и базальных отделов переднего мозга [31, 32]. TrkB экспрессируется почти всеми нейронами центральной нервной системы (ЦНС), а также астроцитами [33, 34]. TrkC присутствует на мембране нейронов и шванновских клеток мозжечка и коры головного мозга, а также на синаптических мембранах мотонейронов [31, 35]. $p75^{NTR}$ широко экспрессируется в ЦНС и ПНС как нейронами, так и глиальными клетками, в том числе — активированными астроцитами [32].

Роль нейротрофических факторов и их рецепторов в онтогенетических изменениях нервной системы

Нейротрофические факторы играют ключевую роль в определении судьбы нейронов в эмбриогенезе. Они способствуют пролиферации, дифференцировке и росту нервных клеток и их отростков, а также выживанию и запуску клеточной гибели нейронов, образовавших и не образовавших, соответственно, связи с клетками-мишенями [34]. В некоторых ганглиях ПНС и определённых областях ЦНС апоптозу подвергается до 50% нейронов; при этом гибнущие апоптозом нейроны способствуют пролиферации соседних клеток [36].

Гибель нейронов происходит при замыкании нервной пластинки в нервную трубку, элиминировании функционирующих на определённых этапах

эмбриогенеза сигнальных центров. Апоптозу подвергаются нейроны, отростки которых не смогли образовать функционально правильных связей, а также клетки с анеупloidией и другими дефектами репликации и митоза [36]. Апоптоз избыточных нейронов, образованных в эмбриогенезе, необходим для оптимизации размеров нервной системы [34].

Ключевую роль в запуске программируемой клеточной гибели, как отмечалось выше, играют взаимодействие пронеуротрофинов с $p75^{NTR}$ -рецептором и образование лиганд-рецепторного комплекса с сортилином. $p75^{NTR}$ опосредует клеточную гибель в основном постмитотических нейронов. В то же время в делящихся клетках $p75^{NTR}$ запускает сигнальные каскады, способствующие клеточному выживанию. В шванновских клетках BDNF, связываясь с $p75^{NTR}$, контролирует их миграцию вдоль аксона [27].

Зависимость выживания и развития нейронов от нейротрофинов в ПНС и ЦНС различна: нейротрофические факторы, секретирующиеся клетками-мишенями, необходимы для выживания сенсорных и симпатических нейронов в ПНС, в то время как в ЦНС нейротрофины не являются необходимыми для выживания клеток, но поддерживают функционирование нейронов. Различия в пути развития нейронов ПНС и ЦНС в отсутствие нейротрофических факторов и в ответ на них может объяснять разница в экспрессии рецепторов нейротрофинов. В отсутствие лигандов TrkA- и TrkC-рецепторы конститутивно запускают сигнальный путь программируемой клеточной гибели нейронов, в то время как отсутствие BDNF, лиганда TrkB-рецептора, к апоптозу не приводит [37]. Причиной различного влияния отсутствия нейротрофинов на выживаемость нейронов может являться положение рецепторов на клеточной мембране: колокализация TrkA- и TrkC-рецепторов с $p75^{NTR}$ происходит в липидных рафтах, а TrkB-рецептора — вне липидных рафтов. При взаимодействии TrkA- и TrkC-рецепторов с $p75^{NTR}$ происходит его протеолиз и взаимодействие с колокализованными в рафтах проапоптотическими факторами, в том числе — с комплексом DISC, активация которого приводит к запуску внешнего пути апоптоза [38]. TrkB-рецепторы транслоцируются в липидные рафты только при активации, что способствует повышению синаптической активности [15]. Для запуска каскада клеточной гибели TrkA- и TrkC-рецепторам не требуется наличие тирозинкиназного домена, поэтому укороченная форма Trk-рецепторов также может вносить вклад в этот процесс [37].

В развивающейся нервной системе гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), взаимодействуя с $ГАМК_A$ -рецепторами, служит трофическим сигналом для возбуждающих нейронов: активация $ГАМК_A$ -рецепторов приводит к деполяризации плазматической мембраны, пролиферации, миграции, дифференцировке нейронов и образованию

нервных сетей, а также временному повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Повышенный уровень Ca^{2+} , в свою очередь, облегчает экзоцитоз BDNF. Активация BDNF-TrkB-сигнального пути замедляет эндоцитоз ГМК_A-рецепторов. Таким образом, в развивающихся нейронах устанавливается положительная обратная связь между усилением активности ГМК_A-рецепторов и повышением уровня BDNF. После созревания нейронов активация ГМК_A-рецепторов приводит к гиперполяризации, и петля положительной обратной связи с BDNF исчезает [39].

В эмбриональный период BDNF регулирует формирование нейронов зрительных путей: уровень фосфорилирования TrkB-рецептора, отражающий степень его активности, повышен в нейронах зрительной коры [40]. Также BDNF участвует в формировании нейрональных сетей, ответственных за пищевое поведение, способствует выживанию окситоцинергических нейронов [41]. BDNF и TrkB-рецептор экспрессируются в чёрном веществе головного мозга, запуская сигнальные пути, необходимые для развития и поддержания популяций дофаминергических нейронов [42].

Подавляющее большинство нейронов ПНС образуется из нейрональных клеток нервного гребня. Предшественники нервных клеток образуются в ганглиях ПНС тремя перекрывающимися волнами: первыми образуются предшественники афферентных нейронов проприо- и механорецепторов с миелинизированными аксонами, вторыми — предшественники ноцицепторов и механорецепторов с немиелинизированными аксонами, а третьими — мультипотентные предшественники сенсорных нейронов. Trk-рецепторы необходимы для развития различных типов сенсорных нейронов: TrkA-рецепторы требуются для развития ноцицепторов, TrkB-рецепторы — для механорецепторов, TrkC-рецепторы — для проприорецепторов. Специализация и специфика функционирования сенсорных нейронов во время эмбрионального развития и в зрелом мозге зависят от сигнальных путей, запускаемых различными нейротрофинами через специфические рецепторы [43].

NGF на ранних стадиях эмбриогенеза присутствует в эпидермисе и дерме кожи, регулирует образование ноцицептивных С-волокон [44]. NGF и NT-3 способны активировать TrkA-рецептор, но к формированию сигнальной эндосомы приводит только взаимодействие NGF с рецептором, тогда как комплекс NT-3–TrkA распадается в кислой среде ранних эндосом. Образование NGF происходит только в клетках-мишенях нейронов, NT-3 — в эндотелии сосудов [16]. Для выживания и поддержания незрелого состояния нейронов, аксоны которых ещё не достигли тканей-мишеней, требуется NT-3. Отсутствие этого нейротрофина приводит к преждевременному созреванию нейронов и истощению пула нейрональных клеток-предше-

ственников [43]. По достижении аксонами тканей-мишеней дальнейшее выживание нейронов и направление роста аксонов поддерживаются NGF. Принимая во внимание повышенную специфичность связывания TrkA-рецептора с NGF в присутствии p75^{NTR}-рецептора, полагают, что переключателем специфичности связывания становится p75^{NTR}, контролирующий ответ нейронов на связывание различных нейротрофинов с одним и тем же рецептором [27]. Таким образом, NT-3 вызывает локальные эффекты, направляя рост аксонов сенсорных и симпатических нейронов ПНС к тканям-мишеням, тогда как NGF, повышая экспрессию молекул клеточной адгезии в нейронах, осуществляет более тонкую регуляцию роста аксонов по направлению к клеткам-мишеням [16].

Главной функцией BDNF в зрелом мозге является модулирование синаптической пластичности. Нейротрофин вызывает структурные и функциональные изменения как возбуждающих, так и тормозящих синапсов, вызывает краткосрочные и долговременные эффекты. Различия в эффектах BDNF обусловлены не только его формой (proBDNF и mBDNF оказывают противоположное действие), но и особенностями доставки к нейронам. Быстрое и кратковременное повышение концентрации BDNF приводит к значительной, но непродолжительной активации TrkB-рецептора и, как следствие, к временным эффектам в плане действия на синаптическую пластичность. Хроническое повышение уровня нейротрофина приводит к медленной, но долговременной активации TrkB-рецептора, при этом значительный пул активированных рецепторов рециркулирует обратно к клеточной мембране. Также кратковременное и долговременное повышение концентрации BDNF оказывает различное действие на морфологию синапсов: острое повышение его уровня приводит к удлинению аксонов и набуханию дендритных шипиков, тогда как хроническое повышение — к ветвлению дендритов и образованию на них филоподий [15]. Эффекты, вызываемые BDNF в синапсах, зависят также от типов пре- и постсинаптического нейронов. В возбуждающем глутаматергическом синапсе BDNF способствует активации возбуждающего, но не тормозящего постсинаптического нейрона. В тормозящем ГМК-ергическом синапсе BDNF подавляет синаптическую передачу на возбуждающий постсинаптический нейрон [45]. BDNF модулирует встраивание тормозящих нейронов в нейронные сети ЦНС [40].

Трансляция мРНК BDNF и NTRK2 (гена TrkB-рецептора) может осуществляться в синаптических везикулах, что приводит к локальному повышению уровня их белковых продуктов только в активном синапсе. Таким образом, запуск сигнальных путей активированными TrkB-рецепторами происходит селективно в активных синапсах и не происходит в соседних, неактивных синапсах. Нейрональная

активность способствует дальнейшей встройке содержащих TrkB-рецептор синаптических пузырьков в клеточную мембрану, а также транслокации мРНК TrkB-рецептора в дендриты [15].

BDNF является необходимым регулятором клеточных процессов, лежащих в основе памяти и познания, так как этот белок играет ключевую роль в формировании долговременной потенциации [15] — как её ранней, так и поздней стадии. На ранней стадии долговременной потенциации активация NMDA-рецепторов к глутамату приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Взаимодействие BDNF с TrkB-рецептором также приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} за счет активации фосфолипазы $\text{C}\gamma$. В пресинаптических нейронах активация фосфолипазы $\text{C}\gamma$ усиливает экзоцитоз синаптических везикул, повышая концентрацию глутамата в синаптической щели. Активация сигнального пути BDNF-TrkB приводит к интенсификации транспорта белка постсинаптического уплотнения (PSD-95), необходимого для активации NMDA-глутаматергических рецепторов и обеспечения синаптической пластичности. Эти молекулярные события становятся основой для поздней стадии долговременной потенциации [40]. В то же время, proBDNF, активируя p75^{NTR} , препятствует реконсолидации воспоминаний и способствует их исчезновению [15].

p75^{NTR} играет ключевую роль в ослаблении синаптических связей и развитии долговременной депрессии. Поскольку запускаемые глутаматом сигнальные пути необходимы для формирования долговременной депрессии, p75^{NTR} опосредует свои эффекты через NMDA- и AMPA-рецепторы к глутамату [15]. p75^{NTR} участвует в регуляции роста аксонов: его связывание с пронеуротрофинами модулирует активность белков семейства Rho-ГТФаз, контролирующих реорганизацию актинового цитоскелета, и повышает активность каспазы-3 и каспазы-6 в пределах аксонального конуса роста, что приводит к ретракции аксона, но не приводит к апоптозу. Таким образом, активация p75^{NTR} приводит к разрушению аксонального конуса роста, предотвращая рост аксона в неправильном направлении [27, 34]. В то же время proBDNF, активируя p75^{NTR} -рецептор, ингибирует миграцию нейронов, стимулирует сокращение аксонов, снижает интенсивность роста дендритов и плотность дендритных шипиков [15].

NGF принимает участие в передаче болевой чувствительности (повышает продукцию вещества P, основного нейромедиатора боли). Он необходим для экспрессии специфических для ноцицепции ионных каналов и сенситизации рецепторов. Причина сенситизации ноцицепторов — вызванное NGF быстрое и долговременное увеличение синаптической пластичности между чувствительными и вставочными нейронами. Также NGF является одним из факторов, способствующих дегрануляции тучных клеток, содержащее гранул которых,

в свою очередь, приводит к дальнейшему высвобождению NGF, что становится причиной гипералгезии. В ЦНС сенситизация нейронов, участвующих в передаче и обработке болевой чувствительности, вызывается высвобождаемым активированной микроглией BDNF [44].

BDNF принимает участие в регуляции энергетического метаболизма: в гипоталамусе экспрессия этого нейротрофина высока и строго регулируется энергетическим статусом. Уровень BDNF максимален в вентромедиальном ядре гипоталамуса, регулирующем синтез глюкагона [46]. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к быстрому повышению уровня BDNF и TrkB-рецептора в вентромедиальном ядре гипоталамуса [41]. BDNF опосредует анорексигенные эффекты, вызываемые активированной меланокортиновой системой [47]. В паравентрикулярном ядре гипоталамуса, играющем ключевую роль в поддержании гомеостаза [48], BDNF повышает уровни кортикотропин-рилизинг-гормона [49] и урокортина, пептидного гормона из семейства кортиколиберинов. Кортикотропин-рилизинг-гормон и урокортин, в свою очередь, снижают аппетит. В аркуатном ядре гипоталамуса BDNF модулирует синаптическую пластичность нейронов, регулирующих потребление пищи. Он также участвует в регуляции энергетического метаболизма на периферии: синтезируется в гладкой и скелетной мускулатуре и жировой ткани [50, 51]. При этом в белой жировой ткани BDNF вовлечён в регуляцию активации транскрипционной программы бурого жира и, как следствие, термогенеза [41, 52]. Синтезируемый в гепатоцитах BDNF повышает их чувствительность к инсулину, снижая уровень глюкозы в крови. Гедоническая гиперфагия у мутантных по BDNF животных частично объясняется тем, что нарушение запускаемых BDNF сигнальных путей в дофаминергических нейронах покрышки среднего мозга приводит к подавлению активности системы вознаграждения мозга. Введение NGF в желудочки мозга приводит к дозозависимой гипофагии и потере веса [41, 53].

Изменение уровня нейротрофинов является частью нейронального ответа на стероидные гормоны: взаимодействие эстрадиола с эстрогеновыми рецепторами в нейронах и астроцитах приводит к повышению уровня мРНК *BDNF* в нейронах [49]. Активация эстрогеновых рецепторов ГАМК-ергических тормозных нейронов коры мозга эстрадиолом приводит к их торможению и растормаживанию BDNF-экспрессирующих нейронов, что способствует повышению уровня BDNF [54]. Прогестерон повышает продукцию BDNF двумя путями: взаимодействие гормона с ядерными рецепторами приводит к увеличению синтеза нейротрофина, а с мембранными рецепторами — облегчает его секрецию. При травме прогестерон способствует сдвигу соотношения proNGF/mNGF в направлении зрелого нейротрофина [55].

Изменение нейротрофического обеспечения мозга при развитии нейродегенеративных заболеваний

Широкий спектр биологической активности нейротрофинов, их участие в регуляции всех аспектов жизнедеятельности нейронов позволяют предполагать, что изменение нейротрофического обеспечения мозга может являться как причиной, так и следствием развития нейродегенеративных процессов. При нейродегенеративных расстройствах различного генеза наблюдается тенденция к смещению баланса пронеуротрофины/зрелые нейротрофины в направлении преобладания незрелых форм белков [56], при этом содержание Trk-рецепторов снижается, а экспрессия $p75^{NTR}$ -рецептора повышается [57].

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространённая форма сенильной деменции. Ключевыми событиями в патогенезе заболевания становятся гиперпродукция белка-предшественника β -амилоида (APP), накопление его токсических форм и образование амилоидных бляшек в мозге, гиперфосфорилирование тау-белка и формирование нейрофибриллярных клубков, гибель нейронов и синапсов [58, 59]. Закономерно, что развитие характерных для БА процессов сопровождается изменением нейротрофического обеспечения мозга, о чем свидетельствует снижение в мозге, спинномозговой жидкости и крови пациентов с БА уровня BDNF [60, 61]. BDNF принимает участие в регуляции процессинга APP, стимулируя его метаболизм по неамилоидогенному пути, поэтому снижение уровня нейротрофина способствует накоплению токсических форм β -амилоида [62]. В процессинге APP и $p75^{NTR}$ -рецептора участвуют одни и те же ферменты — α - и γ -секретаза — поэтому следствием гиперпродукции APP становится накопление вызывающего клеточную гибель С-концевого фрагмента белка $p75^{NTR}$ на клеточной мембране [63]. Кроме того, β -амилоид напрямую связывается с внеклеточным доменом $p75^{NTR}$ -рецептора [64]. Вызванная этим молекулярным событием активация внутриклеточного домена смерти $p75^{NTR}$ приводит к гибели нейронов, опосредованной запуском каскадов каспазы-3 и каспазы-8, образованием активных форм кислорода и индукцией окислительного стресса [64, 65]. Характерным событием при развитии БА становится гиперфосфорилирование стабилизирующего микротрубочки тау-белка, что приводит к нарушению аксонального транспорта [66]. Поскольку ретроградный транспорт активированных нейротрофическими факторами Trk-рецепторов играет ключевую роль в запуске сигнальных каскадов выживания нейронов, его нарушение приводит к гибели нейронов [16].

Одними из первых при развитии БА поражаются холинергические нейроны базальных отделов головного мозга [67], основным нейротрофическим фактором для которых является NGF [7]. Показано, что $p75^{NTR}$ -рецептор коэкспрессируется в этих

же отделах мозга [15]. Изменение баланса proNGF/mNGF в направлении пронеуротрофина и гиперэкспрессия $p75^{NTR}$ -рецептора способствуют запуску процесса гибели холинергических нейронов. Таким образом, нарушения сигнальных путей нейротрофинов вносят вклад в патогенез БА, связывая гибель холинергических нейронов, амилоидную патологию и таупатию в единый механизм [7]. Однако важно отметить, что развитие БА сопровождается активацией процессов, направленных на компенсацию нарушений нейротрофического обеспечения: увеличением секреции BDNF астроцитами и микроглией в ответ на внеклеточную агрегацию β -амилоида и образование амилоидных бляшек [68, 69].

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся внеклеточной агрегацией белка α -синуклеина с образованием телец Леви, мутацией в гене тау-белка, гибелью дофаминергических нейронов в чёрном веществе головного мозга и снижением содержания дофамина в стриатуме [70]. Гиперэкспрессия α -синуклеина при БП подавляет продукцию нейротрофинов: содержание BDNF и NGF в чёрном веществе головного мозга больных БП снижено [60, 71]. В то же время экспрессия $p75^{NTR}$ -рецептора, напротив, в нейронах чёрного вещества головного мозга усиливается, что способствует гибели дофаминергических нейронов [72]. При этом уровень BDNF снижен в стриатуме и, в меньшей степени, — во фронтальной коре и мозжечке [73, 74]. Важно отметить, что у пациентов с БП уровень BDNF в спинномозговой жидкости и крови понижен на ранних стадиях заболевания и растёт по мере его прогрессии [75, 76]. При этом на поздних стадиях БП повышение уровня BDNF положительно коррелирует с моторными нарушениями, что может отражать активацию компенсаторной реакции [61].

Болезнь Хантингтона (БХ) вызывает мутация в гене *HTT* транскрипционного фактора хантингтина, приводящая к его агрегации, образованию внутриклеточных включений и, как следствие, нарушению нейронального транспорта [77]. Наиболее выраженные изменения нейротрофического обеспечения при БХ развиваются в стриатуме: уровни BDNF и FL-TrkB-рецептора снижаются, тогда как уровни укороченной формы TrkB-рецептора и $p75^{NTR}$ -рецептора повышаются [78, 79]. Снижение уровня BDNF также может быть обусловлено нарушением его транскрипции, в регуляции которой участвует хантингтин. Мутация в гене хантингтина, с одной стороны, приводит к нарушению способности белка связываться с промотором II гена *BDNF*, с другой стороны, — к взаимодействию с транскрипционным фактором CBP (белок, связывающий CREB) и подавлению его активности [80]. К снижению содержания BDNF в стриатуме также приводит нарушение аксонального транспорта: синтезированный в коре нейротрофин антероградно транспортируется в подкорковые структуры, в том числе — в стриатум [77].

При боковом амиотрофическом склерозе — нейродегенеративном заболевании, характеризующемся дегенерацией и гибелью мотонейронов — значительно повышено содержание запускающего апоптоз p75^{NTR}-рецептора в мотонейронах [72].

Таким образом, патогенез нейродегенеративных заболеваний тесно связан с нарушением сигнальных путей нейротрофических факторов и баланса пронеуротрофинов и зрелых нейротрофинов, а также их рецепторов. Закономерно, что в последние годы растёт число исследований, направленных на оценку эффективности терапии таких болезней, основанной на восстановлении нейротрофического обеспечения нейронов [81, 82]. Как перспективный подход в этом направлении рассматривается активация Trk-рецепторов их агонистами и снижение активности p75^{NTR}-сигнального пути. Так, активация BDNF/TrkB сигнального пути в чёрном веществе головного мозга при БП приводит к увеличению экспрессии дофаминового рецептора D3, образованию новых дофаминергических волокон и, как следствие, ослаблению симптомов заболевания, т.е. к улучшению моторики и мышечного

тонуса [83, 84]. Активация NGF/TrkA-сигнального пути при механических повреждениях головного и спинного мозга предотвращает вызванный нейротоксинами апоптоз сенсорных и симпатических нейронов [85]. В опытах *in vitro* было показано, что добавление NGF и BDNF активирует ферменты антиоксидантной защиты. Экзогенный NGF повышает экспрессию каталазы и глутатионпероксидазы [86, 87], а экзогенный BDNF стимулирует активность глутатионредуктазы [85]. Снижение активности p75^{NTR}-рецептора при боковом амиотрофическом склерозе способствует выживанию мотонейронов [72]. Восстановление нарушений нейротрофического обеспечения мозга преждевременно стареющих крыс OXYs мелатонином подавило развитие у них признаков БА — накопление токсических форм β -амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка [88, 89]. Таким образом, восстановление нейротрофического обеспечения нейронов может рассматриваться как перспективный подход к терапии нейродегенеративных расстройств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 16-15-10005).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов А.Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга // Журн. высш. нерв. деят. 2014. Т. 64. № 2. С. 137–146.
2. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3 and NT4 // Neurotrophic factors / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 3–15.
3. Dechant G., Barde Y.A. The neurotrophin receptor p75^{NTR}: novel functions and implications for diseases of the nervous system // Nat. Neurosci. 2002. Vol. 5. N 11. P. 1131–1136.
4. Bothwell M. Recent advances in understanding neurotrophin signaling // F1000Res. 2016. Vol. 5. N 1885. P. 1–9.
5. Jaszberenyi M., Rick F.G., Szalontay L., Block N.L., Zarandi M., Cai R.Z., Schally A.V. Beneficial effects of novel antagonists of GHRH in different models of Alzheimer's disease // Aging. 2012. Vol. 4. N 11. P. 755–767.
6. Tanisawa K., Mikami E., Fuku N., et al. Exome sequencing of senescence-accelerated mice (SAM) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes // BMC Genomics. 2013. Vol. 14. N 248. P. 1–15.
7. Capsoni S., Tiveron C., Vignone D., Amato G., Cattaneo A. Dissecting the involvement of tropomyosin-related kinase A and p75 neurotrophin receptor signaling in NGF deficit-induced neurodegeneration // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107. N 27. P. 12299–12304.
8. Levi-Montalcini R., Hamburger V. A diffusible agent of mouse sarcoma producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo // J. Exp. Zool. 1953. Vol. 123. N 2. P. 233–287.
9. Cohen S., Levi-Montalcini R. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1956. Vol. 42. N 9. P. 571–574.
10. Rafieva L.M., Gasanov E.V. Neurotrophin propeptides: biological functions and molecular mechanisms // Curr. Protein Pept. Sci. 2016. Vol. 17. N 4. P. 298–305.
11. Hempstead B.L. Deciphering proneurotrophin actions // Neurotrophic factors / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 17–32.
12. Bronfman F.C., Lazo O.M., Flores C., Escudero C.A. Spatiotemporal intracellular dynamics of neurotrophin and its receptors. implications for neurotrophin signaling and neuronal function // Neurotrophic factors / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 33–65.
13. Karpova N.N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity // Neuropharmacology. 2014. Vol. 76. Pt. C. P. 709–718.
14. Cuello A.C., Bruno M.A., Bell K.F. NGF-cholinergic dependency in brain aging, MCI and Alzheimer's disease // Curr. Alzheimer Res. 2007. Vol. 4. N 4. P. 351–358.
15. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction // Neurotrophic factors / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 223–250.
16. Ceni C., Unsain N., Zeinieh M.P., Barker P.A. Neurotrophins in the regulation of cellular survival and death // Neurotrophic factors / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 193–221.
17. Deinhardt K., Chao M.V. Trk Receptors // Neurotrophic factors / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 103–119.
18. Menn B., Timsit S., Represa A., Mateos S., Calothy G., Lamballe F. Spatiotemporal expression of noncatalytic TrkC NC2 isoform during early and late CNS neurogenesis: a comparative study with TrkC catalytic and p75^{NTR} receptors // Eur. J. Neurosci. 2000. Vol. 12. N 9. P. 3211–3223.
19. Eide F.F., Vining E.R., Eide B.L., Zang K., Wang X.Y., Reichardt L.F. Naturally occurring truncated TrkB receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling // J. Neurosci. 1996. Vol. 16. N 10. P. 3123–3129.
20. Skeldal S., Sykes A.M., Glerup S., Matusica D., Palstra N., Autio H., Boskovic Z., Madsen P., Castrén E., Nykjaer A., Coulson E.J. Mapping of the interaction site between sortilin and the p75 neurotrophin receptor reveals a regulatory role for the sortilin intracellular domain in p75 neurotrophin re-

ceptor shedding and apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. N 52. P. 43798–43809.

21. Zampieri N., Xu C.F., Neubert T.A., Chao M.V. Cleavage of p75 neurotrophin receptor by alpha-secretase and gamma-secretase requires specific receptor domains // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. N 15. P. 14563–14571.

22. Sykes A.M., Palstra N., Abankwa D., Hill J.M., Skeldal S., Matusica D., Venkatraman P., Hancock J.F., Coulson E.J. The effects of transmembrane sequence and dimerization on cleavage of the p75 neurotrophin receptor by γ -secretase // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. N 52. P. 43810–43824.

23. Blöchl A., Blumenstein L., Ahmadian M.R. Inactivation and activation of Ras by the neurotrophin receptor p75 // *Eur. J. Neurosci.* 2004. Vol. 20. N 9. P. 2321–2335.

24. Zhang T., Mi Z., Schor N.F. Role of tyrosine phosphorylation in the antioxidant effects of the p75 neurotrophin receptor // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2009. Vol. 2. N 4. P. 238–246.

25. Meeker R.B., Williams K.S. The p75 neurotrophin receptor: at the crossroad of neural repair and death // *Neural Regen. Res.* 2015. Vol. 10. N 5. P. 721–725.

26. Majdan M., Lachance C., Gloster A., Aloyz R., Zeindler C., Bamji S., Bhakar A., Belliveau D., Fawcett J., Miller F.D., Barker P.A. Transgenic mice expressing the intracellular domain of the p75 neurotrophin receptor undergo neuronal apoptosis // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. N 18. P. 6988–6998.

27. Kraemer B.R., Yoon S.O., Carter B.D. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor // *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 121–164.

28. Esposito D., Patel P., Stephens R.M., Perez P., Chao M.V., Kaplan D.R., Hempstead B.L. The cytoplasmic and transmembrane domains of the p75 and Trk A receptors regulate high affinity binding to nerve growth factor // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. N 35. P. 32687–32695.

29. Hu Y., Lee X., Shao Z., Apicco D., Huang G., Gong B.J., Pepinsky R.B., Mi S. A DR6/p75(NTR) complex is responsible for β -amyloid-induced cortical neuron death // *Cell Death Dis.* 2013. Vol. 4. N 4. P. 1–8.

30. Nykjaer A., Lee R., Teng K.K., Jansen P., Madsen P., Nielsen M.S., Jacobsen C., Kliemann M., Schwarz E., Willnow T.E., Hempstead B.L., Petersen C.M. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death // *Nature.* 2004. Vol. 427. N 6977. P. 843–848.

31. Quartu M., Serra M.P., Manca A., Follesa P., Ambu R., Del Fiacco M. High affinity neurotrophin receptors in the human pre-term newborn, infant, and adult cerebellum // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2003. Vol. 21. N 6. P. 309–320.

32. Aboukassim T., Tong X.K., Tse Y.C., Wong T.P., Woo S.B., Neet K.E., Brahimi F., Hamel E., Saragovi H.U. Ligand-dependent TrkA activity in brain differentially affects spatial learning and long-term memory // *Mol. Pharmacol.* 2011. Vol. 80. N 3. P. 498–508.

33. Colombo E., Cordiglieri C., Melli G., Newcombe J., Krumbholz M., Parada L.F., Medico E., Hohlfeld R., Meinel E., Farina C. Stimulation of the neurotrophin receptor TrkB on astrocytes drives nitric oxide production and neurodegeneration // *J. Exp. Med.* 2012. Vol. 209. N 3. P. 521–535.

34. Dekkers M.P.J., Nikolettou V., Barde Y.A. Death of developing neurons: New insights and implications for connectivity // *J. Cell Biol.* 2013. Vol. 203. N 3. P. 385–393.

35. Hess D.M., Scott M.O., Potluri S., Pitts E.V., Cisterni C., Balice-Gordon R.J. Localization of TrkC to Schwann cells and effects of neurotrophin-3 signaling at neuromuscular synapses // *J. Comp. Neurol.* 2007. Vol. 501. N 4. P. 465–482.

36. Yamaguchi Y., Miura M. Programmed cell death in neurodevelopment // *Dev. Cell.* 2015. Vol. 32. N 4. P. 478–490.

37. Nikolettou V., Lickert H., Frade J.M., Rencurel C., Giallonardo P., Zhang L., Bibbel M., Barde Y.A. Neurotrophin receptors TrkA and TrkC cause neuronal death whereas TrkB does not // *Nature.* 2010. Vol. 467. N 7311. P. 59–63.

38. Song J.H., Tse M.C., Bellail A., Phuphanich S., Khuri F., Kneteman N.M., Hao C. Lipid rafts and nonrafts mediate tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptotic and nonapoptotic signals in non-small cell lung carcinoma cells // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. N 14. P. 6946–6955.

39. Porcher C., Hatchett C., Longbottom R.E., McAinch K., Sihra T.S., Moss S.J., Thomson A.M., Jovanovic J.N. Positive feedback regulation between γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) receptor signaling and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release in developing neurons // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. N 24. P. 21667–21677.

40. Yoshii A., Constantine-Paton M. Post-synaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity and disease // *Dev. Neurobiol.* 2010. Vol. 70. N 5. P. 304–322.

41. Rios M. Neurotrophins and the regulation of energy balance and body weight // *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 283–307.

42. Baquet Z.C., Bickford P.C., Jones K.R. Brain-derived neurotrophic factor is required for the establishment of the proper number of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta // *J. Neurosci.* 2005. Vol. 25. N 26. P. 6251–6259.

43. Marmigère F., Carroll P. Neurotrophin signalling and transcription programmes interactions in the development of somatosensory neurons // *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 329–353.

44. Lewin G.R., Lechner S.G., Smith E.S.J. Nerve growth factor and nociception: from experimental embryology to new analgesic therapy // *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 251–282.

45. Wardle R.A., Poo M. Brain-derived neurotrophic factor modulation of gabaergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. N 25. P. 8722–8732.

46. Seoane-Collazo P., Fernø J., Gonzalez F., Diéguez C., Leis R., Nogueiras R., López M. Hypothalamic-autonomic control of energy homeostasis // *Endocrine.* 2015. Vol. 50. N 2. P. 276–291.

47. Xu B., Goulding E.H., Zang K., Cepoi D., Cone R.D., Jones K.R., Tecott L.H., Reichardt L.F. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor // *Nat. Neurosci.* 2003. Vol. 6. N 7. P. 736–742.

48. Stern J.E. Neuroendocrine-autonomic integration in the paraventricular nucleus: novel roles for dendritically released neuropeptides // *J. Neuroendocrinol.* 2015. Vol. 27. N 6. P. 487–497.

49. Carbone D.L., Handa R.J. Sex and stress hormone influences on the expression and activity of brain-derived neurotrophic factor // *Neuroscience.* 2013. Vol. 239. P. 295–303.

50. Mousavi K., Jasmin B.J. BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26. N 21. P. 5739–5749.

51. Noble E.E., Billington C.J., Kotz C.M., Wang C. The lighter side of BDNF // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. Vol. 300. N 5. P. 1053–1069.

52. Wang C., Bombardieri E., Billington C., Levine A., Kotz C.M. Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus increases energy expenditure by elevating metabolic rate // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. Vol. 293. N 3. P. 992–1002.

53. Cassiman D., Denef C., Desmet V.J., Roskams T. Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. N 1. P. 148–158.
54. Blurton-Jones M., Tuszynski M.H. Estradiol-induced modulation of estrogen receptor-beta and GABA within the adult neocortex: a potential transsynaptic mechanism for estrogen modulation of BDNF // *J. Comp. Neurol.* 2006. Vol. 499. N 4. P.603–612.
55. Singh M., Su C. Progesterone, brain-derived neurotrophic factor and neuroprotection // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 239. P. 84–91.
56. Espinet C., Gonzalo H., Fleitas C., Menal M.J., Egea J. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a neurotrophic approach // *Curr. Drug. Targets*. 2015. Vol. 16. N 1. P. 20–30.
57. Puglielli L. Aging of the brain, neurotrophin signaling, and Alzheimer's disease: is IGF1-R the common culprit? // *Neurobiol. Aging*. 2008. Vol. 29. N 6. P. 795–811.
58. Morley J.E., Farr S.A. The role of amyloid-beta in the regulation of memory // *Biochem. Pharmacol.* 2014. Vol. 88. N 4. P. 479–485.
59. Stefanova N.A., Kolosova N.G. Evolution of Alzheimer's disease pathogenesis conception // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2016. Vol. 71. N 1. P. 4–10.
60. Zhang J., Sokal I., Peskind E.R., Quinn J.F., Jankovic J., Kenney C., Chung K.A., Millard S.P., Nutt J.G., Montine T.J. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases // *Am. J. Clin. Pathol.* 2008. Vol. 129. N 4. P. 526–529.
61. Teixeira A.L., Barbosa I.G., Diniz B.S., Kummer A. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function // *Biomark. Med.* 2010. Vol. 4. N 6. P. 871–887.
62. Rohe M., Synowitz M., Glass R., Paul S.M., Nykjaer A., Willnow T.E. Brain-derived neurotrophic factor reduces amyloidogenic processing through control of SORLA gene expression // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. N 49. P. 15472–15478.
63. Sothibundhu A., Sykes A.M., Fox B., Underwood C.K., Thangnipon W., Coulson E.J. Beta-amyloid(1-42) induces neuronal death through the p75 neurotrophin receptor // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. N 15. P. 3941–3946.
64. Perini G., Della-Bianca V., Politi V., Della Valle G., Dal-Pra I., Rossi F., Armato U. Role of p75 neurotrophin receptor in the neurotoxicity by -amyloid peptides and synergistic effect of inflammatory cytokines // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 195. N 7. P. 907–918.
65. Jakob-Roetne R., Jacobsen H. Alzheimer's disease: from pathology to therapeutic approaches // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2009. Vol. 48. N 17. P. 3030–3059.
66. Niewiadomska G., Baksalerska-Pazera M., Riedel G. Cytoskeletal transport in the aging brain: focus on the cholinergic system // *Rev. Neurosci.* 2006. Vol. 17. N 6. P. 581–618.
67. Contestabile A. The history of the cholinergic hypothesis // *Behav. Brain Res.* 2011. Vol. 221. N 2. P. 334–340.
68. Burbach G.J., Hellweg R., Haas C.A., Del Turco D., Deicke U., Abramowski D., Jucker M., Staufenbiel M., Deller T. Induction of brain-derived neurotrophic factor in plaque-associated glial cells of aged APP23 transgenic mice // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24. N 10. P. 2421–2430.
69. Kimura N., Takahashi M., Tashiro T., Terao K. Amyloid beta up-regulates brain-derived neurotrophic factor production from astrocytes: rescue from amyloid beta-related neuritic degeneration // *J. Neurosci. Res.* 2006. Vol. 84. N 4. P. 782–789.
70. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 991. P. 1–14.
71. Rodrigues T.M., Jerónimo-Santos A., Outeiro T.F., Sebastião A.M., Diógenes M.J. Challenges and promises in the development of neurotrophic factor-based therapies for Parkinson's disease // *Drugs Aging*. 2014. Vol. 31. N 4. P. 239–261.
72. Chen L.W., Yung K.K.L., Chan Y.S., Shum D.K.Y., Bolam J.P. The proNGF-p75^{NTR}-sortilin signalling complex as new target for the therapeutic treatment of Parkinson's disease // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets*. 2008. Vol. 7. N 6. P. 512–523.
73. Howells D.W., Porritt M.J., Wong J.Y., Batchelor P.E., Kalnins R., Hughes A.J., Donnan G.A. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra // *Exp. Neurol.* 2000. Vol. 166. N 1. P. 127–135.
74. Allen S.J., Watson J.J., Shoemark D.K., Barua N.U., Patel N.K. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration // *Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 138. N 2. P. 155–175.
75. Scalzo P., Kmmmer A., Bretas T.L., Cardoso F., Teixeira A.L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease // *J. Neurol.* 2010. Vol. 257. N 4. P. 540–545.
76. Salehi Z., Mashayekhi F. Brain-derived neurotrophic factor concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease // *J. Clin. Neurosci.* 2009. Vol. 16. N 1. P. 90–93.
77. Gauthier L.R., Charrin B.C., Borrell-Pagès M., Dom-pierre J.P., Rangone H., Cordeli res F.P., Mey J.D., MacDonald M.E., Leßmann V., Humbert S., Saudou F. Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules // *Cell*. 2004. Vol. 118. N 1. P. 127–138.
78. Ginés S., Bosch M., Marco S., Gavalda N., Díaz-Hernández M., Lucas J.J., Canals J.M., Alberch J. Reduced expression of the TrkB receptor in Huntington's disease mouse models and in human brain // *Eur. J. Neurosci.* 2006. Vol. 23. N 3. P. 649–658.
79. Zuccato C., Marullo M., Conforti P., MacDonald M.E., Tartari M., Cattaneo E. Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease // *Brain Pathol.* 2008. Vol. 18. N 2. P. 225–238.
80. Zuccato C., Cattaneo E. Huntington's Disease // *Neurotrophic factors* / Eds. G.R. Lewin and B.D. Carter. Berlin: Springer, 2014. P. 357–409.
81. Hernandez-Chan N.G., Bannon M.J., Orozco-Barrios C.E., et al. Neurotensin-polyplex-mediated brain-derived neurotrophic factor gene delivery into nigral dopamine neurons prevents nigrostriatal degeneration in a rat model of early Parkinson's disease // *J. Biomed. Sci.* 2015. Vol. 22. N 59. P. 1–14.
82. Razgado-Hernandez L.F., Espadas-Alvarez A.J., Reyna-Velazquez P., Sierra-Sanchez A., Anaya-Martinez V., Jimenez-Estrada I., Bannon M.J., Martinez-Fong D., Aceves-Ruiz J. The Transfection of BDNF to dopamine neurons potentiates the effect of dopamine D3 receptor agonist recovering the striatal innervation, dendritic spines and motor behavior in an aged rat model of Parkinson's disease // *PLOS One*. 2015. Vol. 10. N 2. P. 1–25.
83. Guillin O., Diaz J., Carroll P., Griffon N., Schwartz J.-C., Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization // *Nature*. 2001. Vol. 411. N 6833. P. 86–89.
84. Liang J., Zheng X., Chen J., Li Y., Xing X., Bai Y., Li Y. Roles of BDNF, dopamine D3 receptors, and their interac-

tions in the expression of morphine-induced context-specific locomotor sensitization // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011. Vol. 21. N 11. P. 825–834.

85. *Rangasamy S.B., Soderstrom K., Bakay R.A., Kordower J.H.* Neurotrophic factor therapy for Parkinson's disease // *Recent advances in Parkinson's disease translational and clinical research* / Eds. A. Björklund and M.A. Cenci. Oxford: Elsevier, 2010. P. 237–264.

86. *Sampath D., Perez-Polo R.* Regulation of antioxidant enzyme expression by NGF // *Neurochem. Res.* 1997. Vol. 22. N 4. P. 351–362.

87. *Sato T., Yamagata T., Ishikawa Y., Yamada M., Uchiyama Y., Hatanaka H.* Regulation of reactive oxygen species by nerve growth factor but not Bcl-2 as a novel mechanism of protection of PC12 cells from superoxide anion-induced death // *J. Biochem.* 1999. Vol. 125. N 5. P. 952–959.

88. *Stefanova N.A., Maksimova K.Y., Kiseleva E., Rudnitskaya E.A., Muraleva N.A., Kolosova N.G.* Melatonin attenuates impairments of structural hippocampal neuroplasticity in OXYS rats during active progression of Alzheimer's disease-like pathology // *J. Pineal Res.* 2015. Vol. 59. N 2. P. 163–177.

89. *Rudnitskaya E.A., Maksimova K.Y., Muraleva N.A., Logvinov S.V., Yanshole L.V., Kolosova N.G., Stefanova N.A.* Beneficial effects of melatonin in a rat model of sporadic Alzheimer's disease // *Biogerontology.* 2015. Vol. 16. N 3. P. 303–316.

Поступила в редакцию 15.09.2016

Принята в печать 15.09.2016

PHYSIOLOGY

BRAIN NEUROTROPHIC SUPPLEMENTATION IN ONTOGENESIS AND DURING DEVELOPMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

E.A. Rudnitskaya¹, N.G. Kolosova^{1,2}, N.A. Stefanova^{1,}*

¹ *Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Lavrentyeva pr. 10, Novosibirsk, 630090, Russia;*

² *Novosibirsk State University, Pirogova ul. 2, Novosibirsk, 630090, Russia;*

**e-mail: stefanovan@bionet.nsc.ru*

Neurotrophic factors play a key role in ontogenetic changes of the nervous system functioning. In six decades of active studying of neurotrophic structure and function the most well characterized neurotrophic factors among other neurotrophins are nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Complex coordination of synthesis, transport, secretion and interaction of proneurotrophins and mature neurotrophins as well as its receptors — tyrosine kinase Trk receptors and p75^{NTR} receptor — leads to a wide range of its biological activities. In embryogenesis, neurotrophic factors are involved in the formation of the nervous system regulating the division, differentiation, survival, growth and migration of neurons and neurites as well as the apoptosis. In the mature brain neurotrophins are involved in maintaining the functional state of neurons and glial cells and regulation of synaptic plasticity. Therefore, development of processes associated with advanced age and neurodegenerative diseases is closely related to impairments of neurotrophic supplementation of the brain. Such impairments may be caused by disturbances in neurotrophic metabolism as well as modification of its availability due to changes in neuronal microenvironment. Restoring of the balance of neurotrophic factors is considered as a promising approach to the treatment of neurodegenerative disorders.

Keywords: *neurotrophic factors, brain, neurodegenerative diseases, aging, ontogenesis, review.*

Сведения об авторах

Рудницкая Екатерина Александровна — аспирант сектора молекулярных механизмов старения ИЦиГ СО РАН. Тел.: 8-383-363-49-80; e-mail: rudnickaya@bionet.nsc.ru

Колосова Наталья Гориславовна — докт. биол. наук, проф., зав. сектором молекулярных механизмов старения ИЦиГ СО РАН. Тел.: 8-383-363-49-80; e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Стефанова Наталья Анатольевна — докт. биол. наук, ст. науч. сотр. сектора молекулярных механизмов старения ИЦиГ СО РАН. Тел.: 8-383-363-49-80; e-mail: stefanovan@bionet.nsc.ru