

УДК 591.28

Холестерин в патогенезе болезней Альцгеймера, Паркинсона и аутизме: связь с синаптической дисфункцией

А. М. Петров^{*}, М. Р. Касимов, А. Л. Зефилов

Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения, кафедра нормальной физиологии, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

*E-mail: fysio@rambler.ru

Поступила в редакцию 22.04.2016

Принята к печати 28.11.2016

РЕФЕРАТ Ранее мы описали метаболизм мозгового холестерина в норме и при ряде редких патологий нервной системы, вызванных дефектами генов, непосредственно вовлеченных в биосинтез и/или трафик холестерина. В представленном обзоре проведен анализ нарушений метаболизма холестерина при широко распространенных нейродегенеративных заболеваниях (болезнях Альцгеймера, Паркинсона) и расстройствах аутистического спектра. Особое внимание уделено дефектам синаптической передачи, возникновение которых может быть связано с изменением содержания холестерина в нейрональных мембранах и продукцией оксистеролов. Примечательно, что альтерации обмена мозгового холестерина, как и нейропередачи, происходят на очень ранних стадиях данных патологий, и полиморфизм генов, ассоциированных с метаболизмом холестерина или синаптической передачей, влияет на риск их развития и тяжесть. В модельных системах фармакологические и/или генетические вмешательства в гомеостаз мозгового холестерина зачастую имеют выраженные эффекты на протекание нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, развитие болезней Альцгеймера, Паркинсона и расстройств аутистического спектра частично может быть связано с дисбалансом обмена холестерина в мозге, ведущего к изменениям содержания мембранного холестерина и оксистеролов, что, в свою очередь, влияет на ключевые этапы синаптической передачи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА оксистеролы, липидные рафты, нейродегенеративные заболевания, синаптическая передача, холестерин.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ А β – амилоидный пептид β ; ABC – АТФ-связывающие кассетные транспортеры; ApoE – аполипопротеин E; АФК – активные формы кислорода; БА – болезнь Альцгеймера; БП – болезнь Паркинсона; ГХ – гидроксистерин; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; LRP – белки, сходные с рецептором LDL; LX-рецептор – печеночный X-рецептор; PАС – расстройства аутистического спектра; СYP46A1 – холестерин-24-гидроксилаза; СYP7B1 – оксистерол-7 α -гидролаза; ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее мы описали изменения обмена холестерина при редких наследственных патологиях ЦНС, вызванных мутациями в генах, либо непосредственно вовлеченных в биосинтез холестерина (синдром Смита–Лемли–Опица), либо в его внутриклеточный трафик (болезнь Ниманна–Пика типа C) и регуляцию синтеза (болезнь Гентингтона) [1]. В данном обзоре проанализирована связь таких широко распространенных нейродегенеративных заболеваний, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, и расстройств аутистического спектра с обменом холестерина и синаптическими нарушениями.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА (БА)

Это наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание, которое встречается обычно у по-

жилых людей и проявляется ухудшением памяти и когнитивных способностей. При этом в мозге наблюдается отложение амилоидных бляшек во внеклеточной среде, в состав которых входит амилоидный пептид β (А β), и пучков нейрофиламентов из гиперфосфорилированного белка tau внутри клеток. Накопление А β и гибель нейронов, особенно в гиппокампе, считаются основными проявлениями симптомов БА. Накопление А β отражает нарушение баланса между его продукцией и удалением из мозга. А β формируется в ходе двухэтапного расщепления трансмембранного белка APP (белок-предшественник амилоида) протеазами, названными секретазами. Сначала APP расщепляется секретазой α или β , затем – γ . Если APP расщепляется α -секретазой, то образуется неамилоидогенный продукт sAPP α , который не вызывает патологии

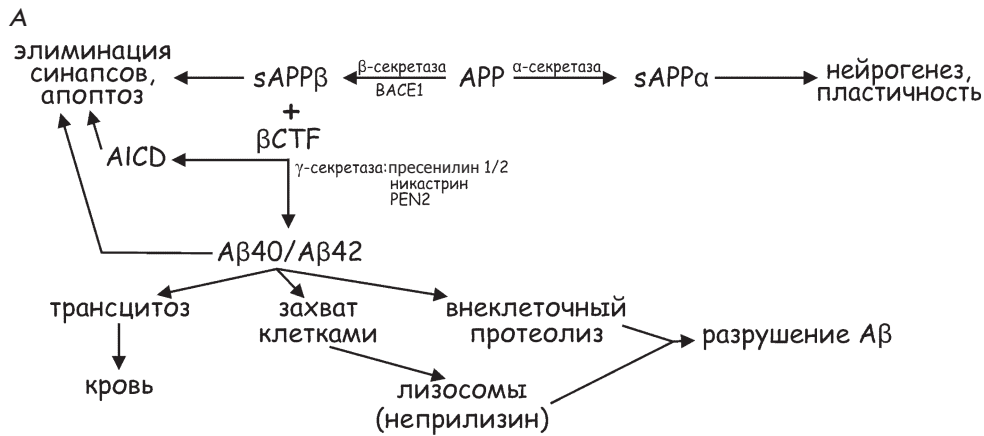
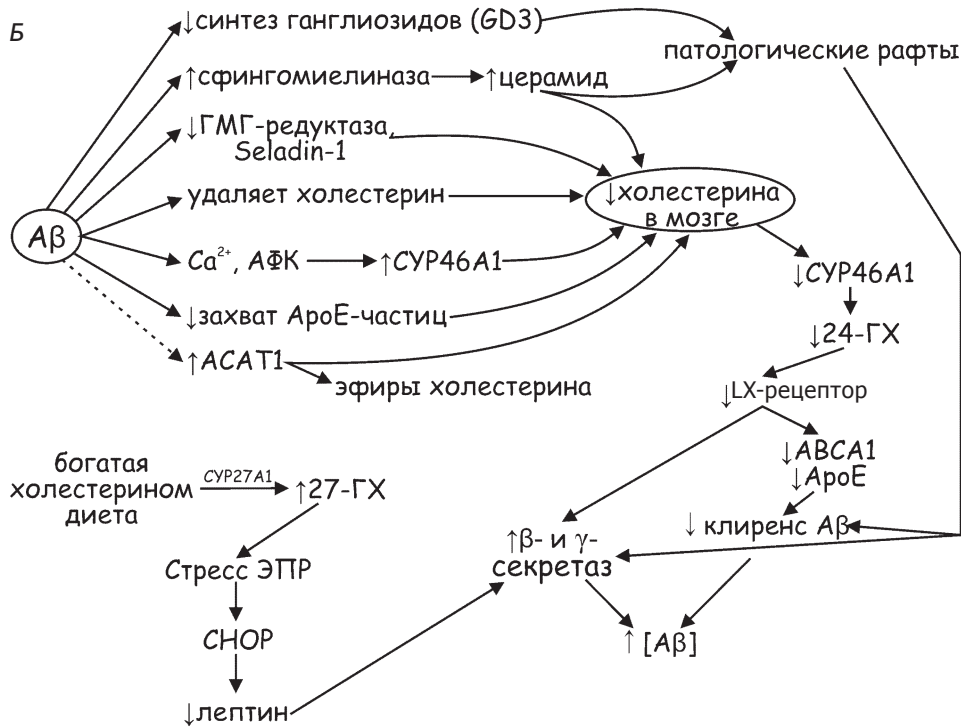


Рис. 1. Продукция амилоидного пептида в мозге и уровень холестерина. А – процессинг белка-предшественника амилоида (APP). Роль α-, β- и γ-секретаз. Б – взаимосвязь продукции амилоидного пептида β (Aβ) и уровня холестерина в мозге. Влияние обогащенной холестерином диеты. Подробные объяснения в тексте



и имеет нейропротекторные эффекты, усиливает долговременную потенциацию и обучение. В случае воздействия β-секретазы (BACE1) APP расщепляется на sAPPβ (вовлечен в элиминацию синапсов и апоптоз) и С-концевой фрагмент (βCTF), который в дальнейшем разрезается γ-секретазой (комплекс нескольких белков, включающий пресенилин 1 или 2, АРН, никастрин и PEN2) с образованием токсичного Аβ из 40 или 42 (более токсичен) аминокислотных остатков. Кроме того, при протеолизе γ-секретазой βCTF освобождается внутриклеточный домен APP (AICD), способный запускать (при участии Fe65 и TIR60) транскрипцию генов, ускоряющих гибель клеток и нарушающих нейрогенез [2]. Поступивший

в интерстициальную среду Аβ удаляется при помощи нескольких механизмов: переброски через ГЭБ, захвата клетками для деградации в лизосомах, расщепления специфичными протеазами (рис. 1А). Лизосомы содержат специфичную к Аβ протеазу – неприлизин, вне клетки деградация Аβ осуществляется инсулиндеградирующим ферментом (IDE), который выделяется микроглией и астроцитами [3]. Выделяют две формы БА – с ранним (5–10%) и поздним (90–95%) началом, при которых признаки болезни проявляются до 65 лет и после соответственно. Ранняя форма имеет строго наследственную причину и связана с избыточной продукцией Аβ. У пациентов с поздним началом БА обнаруживается скорее не-

эффективность выведения Аβ, нежели усиленная его продукция [4, 5].

Содержание холестерина в мозге и плазме: связь с БА, значение оксистеролов

Экспериментальные данные указывают на существенный вклад изменений метаболизма холестерина в патогенез БА, (рис. 1Б). Однако непонятно, является ли нарушение гомеостаза холестерина одной из причин или последствием заболевания. В ранней работе было обнаружено появление скоплений Аβ в мозге кроликов, регулярно получающих богатую холестерином пищу [6]. Позднее показали, что холестериновая диета увеличивает фосфорилирование тау, вызывает окислительный стресс и когнитивные дефекты, но не меняет уровень холестерина в мозге кроликов [7]. В ряде эпидемиологических исследований (но не во всех) выявлено увеличение риска развития БА у людей с повышенным содержанием холестерина в плазме, особенно в середине жизни [2, 8]. Подтверждена корреляция между высоким/низким содержанием холестерина в составе липопротеинов низкой/высокой плотности с уровнем мозгового Аβ у пациентов на ранней стадии БА [9]. Однако связь между уровнем холестерина в плазме и БА опосредуется, вероятно, изменением сосудистого тонуса и воспалительными реакциями, нежели влиянием на мозговой холестерин. Хроническая гипоперфузия мозга крыс и мышей с БА увеличивает экспрессию VАСЕ1, концентрацию Аβ и когнитивные дефекты [10]. Гипоперфузия и воспаление, высокое содержание холестерина в плазме могут вызывать способствующие БА сосудистые дефекты и изменение продукции оксистеролов.

При БА в мозге уменьшается концентрация 24S-гидроксихолестерина (24-ГХ). Однако у пациентов с начальной стадией БА содержание 24-ГХ временно увеличивается в плазме и спинномозговой жидкости [11]. У людей с повышенной концентрацией 24-ГХ в плазме с более высокой вероятностью в ближайшие 8 лет могут развиваться когнитивные нарушения [12]. Возможно, избыточный выброс 24-ГХ является попыткой скомпенсировать зарождающуюся дисфункцию [1]. Усиление экспрессии 24-ГХ синтезирующего фермента СУР46А1 (с помощью аденовирусной терапии) в мозге APP23-мышей значительно уменьшает накопление Аβ, глиоз и когнитивные дефекты [13]. Влияние активации СУР46А1 может опосредоваться 24-ГХ, стимулирующим LХα и β-рецепторы, которые увеличивают экспрессию генов, вовлеченных в транспорт и синтез холестерина [1]. Делеция генов LХα или β-рецепторов вызывает возрастные нейродегенеративные изменения [14]. Наоборот, активация LХ-рецепторов увеличи-

вает клиренс Аβ и формирование памяти у трансгенных мышей APP/PS1 и APP23, вероятно, за счет увеличения мозгового уровня ApoE и ABCA1 [15]. ABCA1 может активно удалять избыток Аβ из мембран во внеклеточную среду, что защищает нейроны от токсического действия накопления Аβ [16]. В эндотелиальных клетках капилляров мозга 24-ГХ увеличивает клиренс Аβ, повышая экспрессию ABCA1, и снижает продукцию Аβ, изменяя экспрессию секретаз [17].

Уровень 27-ГХ в мозге значительно увеличивается при БА [18]. У кроликов, получающих богатую холестерином диету, уровни 24-ГХ и 27-ГХ в плазме увеличиваются, тогда как в мозге отношение 24-ГХ/27-ГХ снижается, что может увеличивать риск нейродегенерации. Предполагается, что увеличенный вход 27-ГХ в мозг и/или усиленный выход 24-ГХ из мозга могут лежать в основе связи между высоким уровнем холестерина в плазме и БА [11, 19]. Исследования на органотипичных срезах мозга взрослых животных показали, что 27-ГХ увеличивает уровни Аβ и фосфорилированного тау, тогда как 24-ГХ способствует неамилоидогенному процессингу APP. Более того, 24-ГХ препятствует токсическим эффектам 27-ГХ при коапликации. 27-ГХ может вызывать стресс ЭПР, в результате чего активируется транскрипционный фактор СНОР (С/ЕВРα homologous protein), подавляющий экспрессию лептина, который в норме уменьшает экспрессию VАСЕ1, продукцию Аβ и фосфорилирование тау [19].

Хотя ранние работы указали на увеличение холестерина в мозге больных БА, в других исследованиях обнаружено снижение содержания общего холестерина в мозге и его синтеза [8] (рис. 1Б). При БА выявлено уменьшение холестерина в височной извилине, гиппокампе, во фракции рафтов в целом мозге и в белом веществе [20–22]. Однако при БА уровень холестерина был увеличен в сердцевинах зрелых амилоидных бляшек и нервных терминалях, обогащенных амилоидными агрегатами [23]. Эти наблюдения указывают на существование Аβ-зависимого удаления холестерина из мембран нервных терминалей. Другие пути снижения содержания холестерина в мозге при БА могут быть связаны с: APP/Аβ-зависимым угнетением синтеза холестерина за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы (ГМГ-редуктаза) [24]; уменьшением захвата холестерина в составе ApoE-частиц под влиянием Аβ [15]; увеличением окисления холестерина в результате возросшей активности СУР46А1 [11]; модификацией липидных рафтов, вызванной Аβ [1, 25]. Усиление активности СУР46А1 может быть следствием вызванных Аβ альтераций в гомеостазе Ca²⁺ и окислительного стресса [11, 26]. В процессе старе-

ния наблюдается снижение содержания холестерина, особенно заметное в регионах, восприимчивых к БА, и, вероятно, связанное с усилением экспрессии/активности СУР46А1, уменьшением синтеза/трафика холестерина [26, 27].

В биоптатах мозга больных БА выявлено накопление капель эфиров холестерина в А β -позитивных нейронах, и чем больше было таких капель, тем больше была концентрация А β [28]. Ингибирование (ацетилСоА-холестерин-ацилтрансферазы/АСАТ1) синтеза эфиров холестерина сопровождалось увеличением 24-ГХ и явно снижало генерацию А β , образование бляшек и когнитивные дефекты в модели БА [29]. Возможно, на ранних стадиях БА увеличивается синтез ферментов, ответственных за образование эфиров холестерина [30]. Одним из путей стимуляции этерификации холестерина может быть повышение продукции 25-ГХ, которое возникает вследствие воспаления. Кроме того, экспрессия фермента СУР7В1, метаболизирующего 25- и 27-ГХ, снижается при БА [31].

При БА в мозге снижается содержание сфингомиелина, а уровень церамидов, продуктов его гидролиза сфингомиелиназами, повышается. В итоге «обычные» рафты распадаются, холестерин вытесняется из мембран, а церамиды агрегируют с образованием больших «патологических» липидных платформ, участвующих в инициации гибели клетки. Активация сфингомиелиназ может происходить на ранних стадиях БА под действием А β [32, 33]. В старости и при БА (сильнее выражено) в мозге уменьшается концентрация ганглиозидов (компоненты рафтов). А β и АICD могут ингибировать и уменьшать экспрессию ферментов синтеза ряда ганглиозидов. Однако содержание ганглиозидов GM1 и GM2, вовлеченных в агрегацию А β , увеличивается [21]. Дисбаланс состава ганглиозидов может участвовать в конверсии А β в высокотоксичную олигомерную форму [1, 33].

Образование А β и холестерин

Внеклеточный N-концевой фрагмент APP включает холестеринсвязывающий сайт [34], но большинство молекул APP располагаются вне липидных рафтов. Секретазы β и γ , вовлеченные в образование А β , локализованы в рафтах. Экспрессия каркасного белка RanBP9 (увеличена у APP-мышей) способствует локализации APP в рафтах, включающих VASE1 [35]. Зависимая от липидных рафтов димеризация и стабилизация требуются для активации β -секретазы. При увеличении холестерина и сфинголипидов в рафтах γ -секретаза продуцирует более токсичный вариант А β 42. Однако образование основного количества А β (~70%) происходит внутри клетки [28], поэтому сначала следует этап рафт-зависимого эндоцито-

за, в ходе которого APP, β - и γ -секретазы попадают в везикулу, и затем в эндосомы/лизосомы, где в условиях кислого pH (способствует активности VASE1) образуется А β . Впоследствии часть А β путем экзоцитоза (в том числе в составе синаптических везикул) выбрасывается во внеклеточную среду [3] (рис. 2А). Агрегацию А β в токсичные олигомеры и фибриллы усиливают ионы цинка, выбрасываемые из синаптических везикул [36]. Следует отметить, что неамилоидогенное расщепление APP α -секретазой протекает на клеточной поверхности [3].

Связываясь с компонентами мембран, А β может вызывать токсические эффекты. В фибробластах больных БА взаимодействие А β с плазматической мембраной выше при недостатке холестерина, тогда как высокий уровень холестерина предотвращает вызванную А β генерацию активных форм кислорода и окисление липидов [37]. С другой стороны, нарушение долговременной синаптической потенциации и усиление депрессии под влиянием А β могут вызываться его связыванием с PrP (метаботропный глутаматный рецептор 5 и LRP1 выступают как корецепторы) и последующей активацией тирозинкиназы Fyn, фосфорилирующей tau. Снижение стабильности рафтов путем удаления холестерина нарушает комплекс PrP–метаботропный глутаматный рецептор 5–LRP1, снижая связывание А β с постсинаптическими мембранами [8, 38] (рис. 2А).

В соответствии с одной точкой зрения увеличение уровня мембранного холестерина способствует объединению в рафтах APP, β - и γ -секретаз и увеличению продукции А β , а другие авторы полагают, что секретазы и APP распределяются по разным рафтам [3, 34, 39]. Уменьшение содержания мембранного холестерина усиливает расщепление APP α -секретазой, уменьшая образование токсичного А β [3]. Однако активация плазминогена, расщепляющего А β , в плазмин протекает на поверхности рафтов и, следовательно, их дестабилизация может снизить скорость деградации А β [39]. При распаде рафтов содержащиеся в них компоненты, в частности β - и γ -секретазы, попадают в жидкую мембрану, где преимущественно распределен APP, следовательно, продукция А β может повышаться [32]. При БА снижается экспрессия гена seladin-1 (selective Alzheimer disease indicator 1), кодирующего фермент, превращающий десмостерол в холестерин. Делеция seladin-1 приводит к снижению уровня холестерина, дезорганизации рафтов и накоплению А β . Наоборот, сверхпродукция seladin-1 (например, под влиянием эстрогенов) ускоряет обмен холестерина в мозге, повышает устойчивость нейронов к действию А β [40]. Интересно, что нокаут гена кавеолина 1, стабилизирующего рафты, ведет к заболеванию, аналогичному

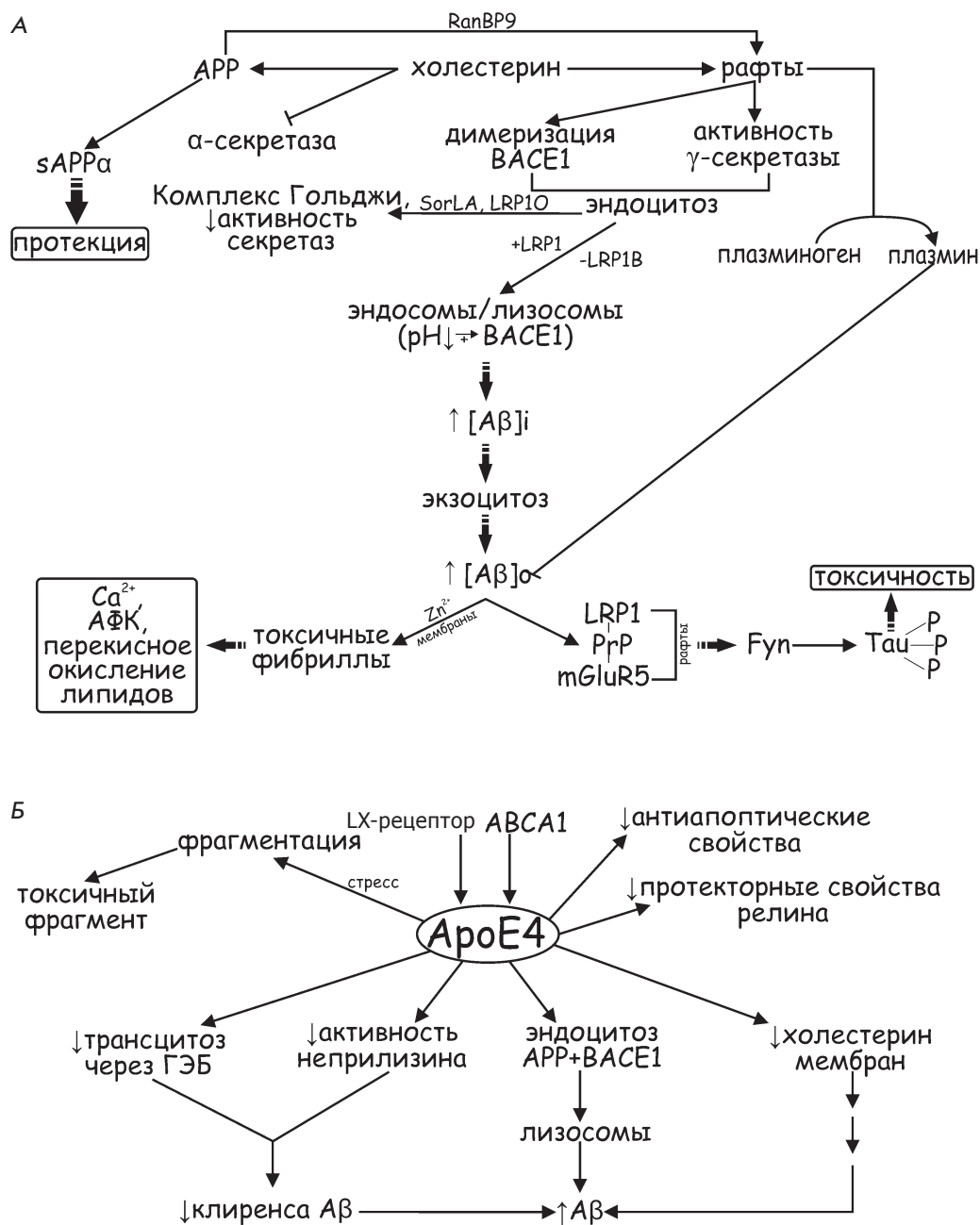


Рис. 2. Холестерин, липидные рафты и ApoE4 в обмене амилоидного пептида β (Aβ). А – роль холестерина и липидных рафтов в продукции и токсичности Aβ. Б – влияние ApoE4 на баланс образования/клиренса Aβ и жизнеспособность нейронов. Подробные объяснения в тексте

БА, которое сопровождается накоплением Aβ и нейродегенерацией. С возрастом снижается количество кавеолина 1 в нейронах и увеличивается текучесть синапсомембранных мембран [41]. При недостатке кавеолина 1 уменьшается содержание холестерина, поскольку кавеолин 1 участвует в доставке вновь синтезированного холестерина в плазматическую мембрану [42].

Некоторые исследования показывают, что фармакологическое снижение содержания холестерина в клетках с его нормальным исходным уровнем ингибирует образование Aβ при сверхэкспрессии APP.

Однако непонятно, насколько это заключение можно экстраполировать к заболеванию или процессу нормального старения, особенно, если принять во внимание уменьшение содержания холестерина в нормальном и патологическом (при БА) стареющем мозге [8]. Более вероятен сценарий, при котором низкое содержание холестерина в нейрональных мембранах в сочетании с увеличенной продукцией Aβ, сниженной деградацией Aβ, усиленным воспалительным ответом участвует в развитии БА [22, 39]. Следует отметить, что лечение статинами не является достоверно эффективным при БА, хотя существенно понижает

уровень холестерина в плазме [43]. В ряде работ показано нарушение когнитивной сферы под влиянием статинов [44], поэтому в январе 2014 г. Управление по надзору за качеством медикаментов США (FDA) выдало рекомендацию о риске применения статинов. Перспективным считают использование фитостеролов при БА, которые *in vitro* уменьшают продукцию А β , подавляя активность и экспрессию β - и γ -секретаз, интернализацию BACE1 в эндосомы. Эффект фитостеролов на процессинг А β может быть связан с их стимулирующим действием на LX-рецепторы или способностью аккумулироваться в рафтах, что облегчает релокализацию APP и пресенилина в не-рафт фазу [45].

АроЕ и БА

Низкий уровень АроЕ-частиц в мозгу коррелирует с ростом риска БА, но непонятно, сопряжено ли это с транспортом холестерина или нет. АроЕ, взаимодействуя с рецепторами, запускает антиапоптотические сигнальные пути. АроЕ связывается с А β , затем комплекс при участии LRP перебрасывается через ГЭБ, снижая концентрацию А β в мозге. Взаимодействие А β с АроЕ-частицами усиливается сульфатированными производными галактоцереброзидов, содержание которых снижается в ЦНС при БА [2, 46, 47]. Агонист ядерных ретиноидных рецепторов X, быстро увеличивающий продукцию АроЕ, усиливает деграцию А β и ослабляет образование А β -бляшек [48]. Подобные эффекты оказывают оксистеролы (24-ГХ), стимулирующие LX-рецепторы, способствующие экспрессии АроЕ, ABCA1, ABCG1 [1, 30].

Известны три изоформы АроЕ человека, которые отличаются друг от друга только одним аминокислотным остатком. Наиболее распространен аллель АроЕ3, тогда как АроЕ4 обнаружен только у 15–20% населения и считается фактором риска БА с поздним началом. Вероятность развития БА у индивидов с одной копией АроЕ4 в 4 раза, а с двумя – в 12–20 раз выше, чем у носителей аллеля АроЕ3. Наличие АроЕ2, наоборот, препятствует формированию БА. Почему АроЕ4 провоцирует заболевание до сих пор не установлено [2, 8]. Существует несколько мнений [2, 5, 48–51]: 1) АроЕ4 слабее связывает А β , менее эффективно обеспечивая клиренс А β ; 2) АроЕ4 образуется в меньшем количестве, быстрее распадается и не формирует димеры, способствующие деграции А β , наоборот, в комплексе с АроЕ4 А β становится устойчивым к разрушению неприлизинном; 3) АроЕ4 менее эффективно поддерживает аксональный рост и выживаемость нейронов; 4) АроЕ4 способствует эндоцитозу APP и BACE1 и их колокализации в ранних эндосомах, усиливая синтез А β ; 5) АроЕ4 уменьшает

экспрессию в синапсах рецепторов релина, блокируя его протекторные свойства (рис. 2Б).

При БА в мозге может образовываться С-концевой фрагмент АроЕ, который способствует накоплению нейрофибриллярных пучков. Клеточный стресс *in vitro* может запускать фрагментацию АроЕ с образованием токсичного фрагмента. Причем АроЕ4 более восприимчив к расщеплению, и экспрессия укороченного АроЕ4 ведет к БА-подобной нейродегенерации [8, 52].

Вариации других генов, вовлеченных в метаболизм холестерина, также являются факторами риска развития БА, например, полиморфизм генов рецепторов (LRP1, LRP10, SorLA, АроЕR2) и транспортеров (ABCA1, ABCA7, кластерин) липопротеинов [2]. LRP1 участвует в захвате и очищении от А β , а снижение его экспрессии способствует накоплению А β . Однако LRP1 ускоряет эндоцитоз и направление APP в лизосомы, что может способствовать накоплению А β [53]. Для LRP1В характерна меньшая скорость эндоцитоза, поэтому LRP1В препятствует образованию А β [2]. SorLA/LR11, уровень которого уменьшается при поздних формах БА, взаимодействует с мономерами APP, препятствуя их димеризации, что уменьшает расщепление APP γ - и β -секретазами, предпочтительными использовать в качестве субстрата димеры APP [54]. LRP10 и SorLA усиливают трафик APP в комплекс Гольджи, где секретазы менее активны [55]. Слабая активность ABCA1 может способствовать БА, тогда как сверхэкспрессия снижает накопление А β . При дефиците ABCA1 появляются АроЕ-частицы с низким содержанием липидов и количество АроЕ снижено (~ на 80%); в периферических тканях накапливаются эфиры холестерина [56].

Синаптическая патология при БА

Дисфункции, связанные с нарушением синаптической передачи при БА, представляют собой наиболее ранние события, приводящие к когнитивным расстройствам. На ранних стадиях БА в коре и гиппокампе происходит снижение глутаматергической передачи. Сначала изменяются пресинаптические процессы, а воздействие на постсинаптические рецепторы регистрируется позже. Задолго до образования амилоидных бляшек, элиминации синапсов и гибели нейронов уменьшается синтез важных белков экзо- и эндоцитоза (SNAP-25, синаптофизина, AP-2, AP-180, динамина 1, синаптотагмина) в префронтальной коре, наблюдаются первые когнитивные дефекты [8, 57–59]. Несмотря на разнообразные эффекты АроЕ4 – изменение процессинга APP, снижение клиренса А β , нарушения синаптической пластичности, – существует общий механизм действия АроЕ4 – изменение эндоцитозного рециклирования,

возможно, за счет снижения экспрессии и активности белков эндоцитоза [51]. У пациентов с БА ранние эндосомы в 32 раза больше в объеме, а увеличение эндосом начинается до появления клинических симптомов у носителей *ApoE4* [60]. Леветирацетам, действующий на SV2A белок синаптических везикул, изменяет в обратном направлении дисфункцию эндосомального трафика и усиленный процессинг A β , вызванный *ApoE4* [51].

Повышение нейрональной активности увеличивает продукцию A β как в норме, так и при патологии (например, эпилепсии). Частично это связано с интенсивным эндоцитозом синаптических везикул, в ходе которого в эндосомы захватываются APP, где происходит его расщепление [61]. Также вскоре после всплеска синаптической активности экспрессируется ранний ген *Arc*, затем белок *Arc* увеличивает ассоциацию γ -секретазы с APP в эндосомах [62]. В ходе везикулярного экзоцитоза образованный A β попадает в синаптическую щель, где может регулировать освобождение медиатора и рецепцию (рис. 3). Синаптическая активность может снижать внутринейрональное накопление A β за счет увеличения активности неприлизина [63]. Предполагается, что APP/A β являются элементами «физиологической» обратной связи, контролирующей синаптическую передачу. Блокирование продукции A β у молодых мышей снижало показатели в тестах на память [64]. Сверхпродукция A β может быть следствием избыточной/нарушенной синаптической активности. У носителей мутации в гене пресенилина 1 за 15 лет до начала БА наблюдается усиленная активация гиппокампа [65]. До проявления гистологических и когнитивных дефектов может увеличиваться экспрессия/активность риадиноновых рецепторов в нервных терминалях, в итоге увеличивается цитозольный Ca²⁺ и экзоцитоз [59]. *ApoE4* меняет активность мозга в раннем периоде: у носителей аллеля *ApoE4* выше активация гиппокампа в покое и при выполнении тестов на запоминание [66]. *ApoE4* вмешивается в релин-зависимую сигнализацию, которая вовлечена в миграцию, созревание, поддержание жизнеспособности нейронов и синаптическую пластичность [2, 8]. *ApoE4* угнетает эффекты релина, поскольку уменьшает количество доступных ApoE-рецепторов, снижая возвращение рецепторов на мембрану после эндоцитоза, вызванного связыванием с релином и ApoE [50]. Релиновая сигнализация становится восприимчивой к токсичному действию A β . A β через механизм, связанный с митохондриальной дисфункцией, может активировать каспазу 3, которая (1) стимулирует кальцинейрин (фосфатаза PP2B), дефосфорилирующий NMDA-рецепторы в сайтах фосфорилирования Fyn,

и (2) расщепляет протеинкиназу Akt, ингибирующую GSK3 β -киназу [67]. В итоге, в гиппокампе угнетается долговременная потенция в ответ на активацию рецепторов ApoE релином, который в норме вызывает активацию Fyn и ингибирование GSK3 β -киназы [50]. Сверхактивность GSK3 β -киназы может быть одним из факторов избыточного фосфорилирования tau, что ведет к образованию нейрофибриллярных клубков, которые отсоединяются от микротрубочек и могут диффундировать по нейрону [8, 67].

Эффекты вне- и внутриклеточного A β на синаптическую передачу

В синапсах со слабой активностью A β (пМ) может активировать пресинаптические α 7-никотиновые холинорецепторы, способствующие увеличению цитозольного Ca²⁺ и освобождению нейромедиатора. В высокой дозе A β (нМ) может усиливать интернализацию постсинаптических NMDA- и AMPA-рецепторов и долговременную депрессию [58, 68]. Увеличение A β , блокируя обратный захват глутамата, ведет к снижению размера кванта и стойкому повышению глутамата в синаптической щели. В результате постсинаптические NMDA-рецепторы десенсибилизируются, а пресинаптические NMDA и метаботропные глутаматные рецепторы активируются, запуская долговременную депрессию [57]. A β связывается с кальциевыми каналами P/Q-типа в пресинапсе, ингибируя освобождение нейромедиатора [69]. A β способен формировать Ca²⁺-пору, вход Ca²⁺ через которую активирует расщепление протеазой кальпаином белка эндоцитоза динамина 1 [70]. При БА увеличивается уровень Cu²⁺, A β в комплексе с Cu²⁺ приобретает способность переводить холестерин в 4-холестен-3-он, содержание которого повышается при БА [36]. Накопление 4-холестен-3-она может ингибировать синаптическую Ca²⁺-АТФ-азу, нарушать стабильность липидных рафтов и угнетать нейротрансмиттерную передачу [71]. Возможно, A β вовлечен в процесс формирования баланса между слабо- и высокоактивными синапсами: «слабоактивные» синапсы в ответ на A β увеличивают свои ответы, а высокоактивные синапсы, наоборот, снижают (рис. 3). Стоит отметить, что нервные терминалы старых животных, для которых характерны меньший запас синаптических везикул, слабая активность митохондрий и антиоксидантная защита, более подвержены негативному действию A β . При этом ингибирование рециклирования синаптических везикул, вызванное A β , существенно снижается на фоне антиоксидантов [72].

Тяжесть БА коррелирует с присутствием A β 42 внутри нейронов (особенно неокортекса), а депрессия нейротрансмиттерной передачи совпадает по времени с появлением A β внутри терминалы задолго до обнаружения вне-

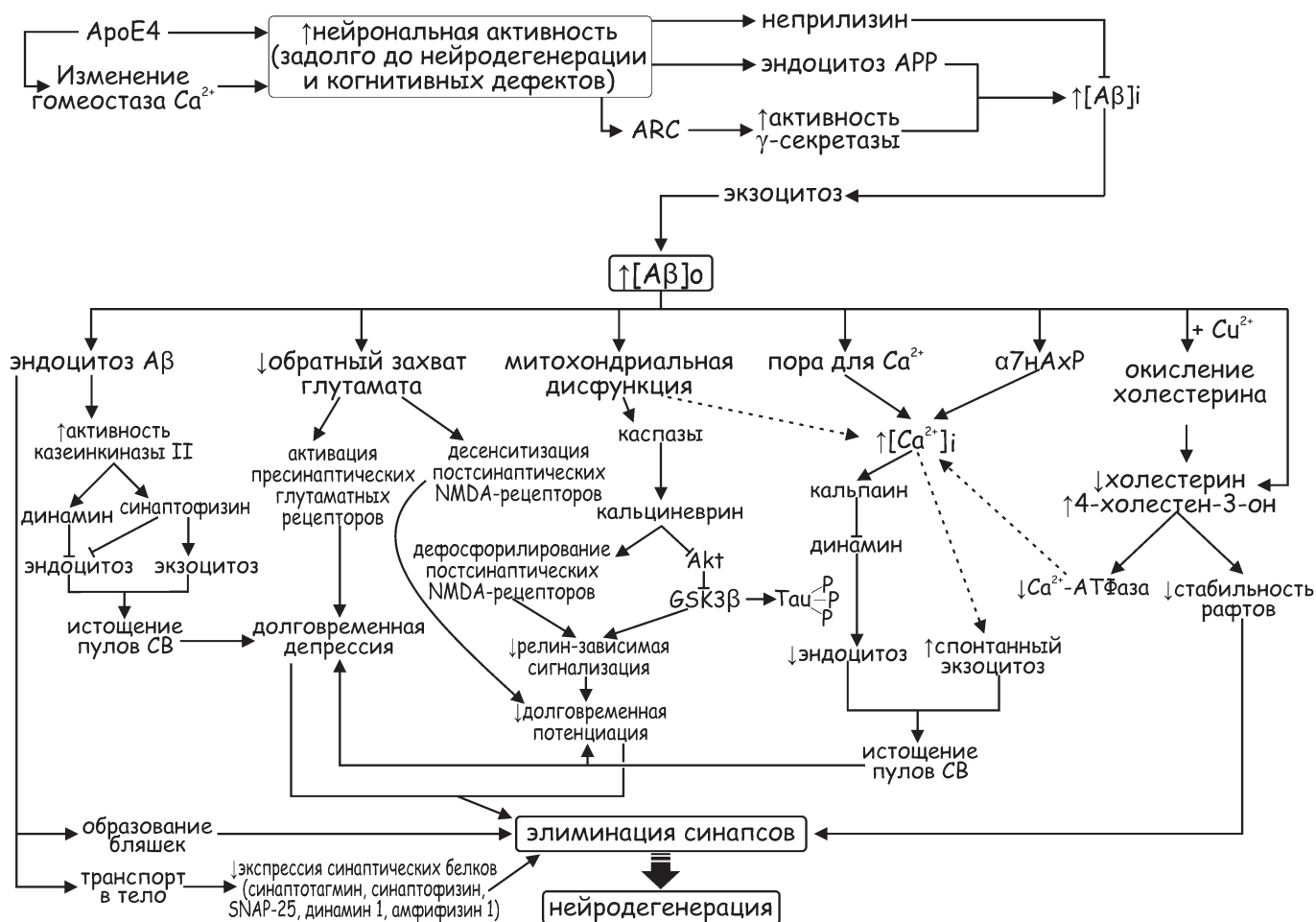


Рис. 3. Механизмы воздействия амилоидного пептида β (Aβ) на синаптическую передачу и пластичность. Роль нейрональной активности в генезе Aβ. Подробные объяснения в тексте

клеточных бляшек [28]. Aβ проникает путем эндоцитоза в нервные окончания, а наличие Aβ42 в составе эндоцитозных везикул активирует киназу 2, которая, фосфорилируя динамин и синаптофизин, способствует угнетению эндоцитоза и истощению пулов синаптических везикул после активности [73]. Поглощенный в везикулы Aβ, непосредственно взаимодействуя с синаптофизин, нарушает формирование комплекса между синаптофизин и VAMP2, что увеличивает количество праймированных везикул и способствует экзоцитозу [74]. Однако после усиленного экзоцитоза эндоцитоз протекает ослабленно, так как взаимодействие синаптофизина/VAMP2 важно в эндоцитозе. Хроническое введение Aβ в нетоксичных концентрациях угнетает освобождение глутамата нейронами гиппокампа за счет снижения размера готового к освобождению и рециклирующего пулов [75]. Возможно, это также связано с тем, что Aβ42 в составе эндосом способен

перемещаться при помощи аксонального транспорта из нервных окончаний в тело нейрона и угнетать экспрессию белков экзоцитоза и эндоцитоза: SNAP-25, синаптотагмина, синаптофизина, динамина 1 и амфифизина 1 [57, 58]. Поглощенные путем эндоцитоза Aβ при попадании в мультивезикулярные тельца нейронов образуют фибриллы, протыкающие мембрану, провоцируя гибель клетки. Затем эти фибриллы формируют бляшки [76]. В целом, многие исследования указывают на эндоцитоз как на ключевой элемент, с которым связаны образование, элиминация и токсичность Aβ.

БОЛЕЗЬ ПАРКИНСОНА (БП)

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, для которого характерны тремор, заторможенность движений, ригидность, когнитивные нарушения. Как и при БА, существенно меньше случаев БП связано с мутациями

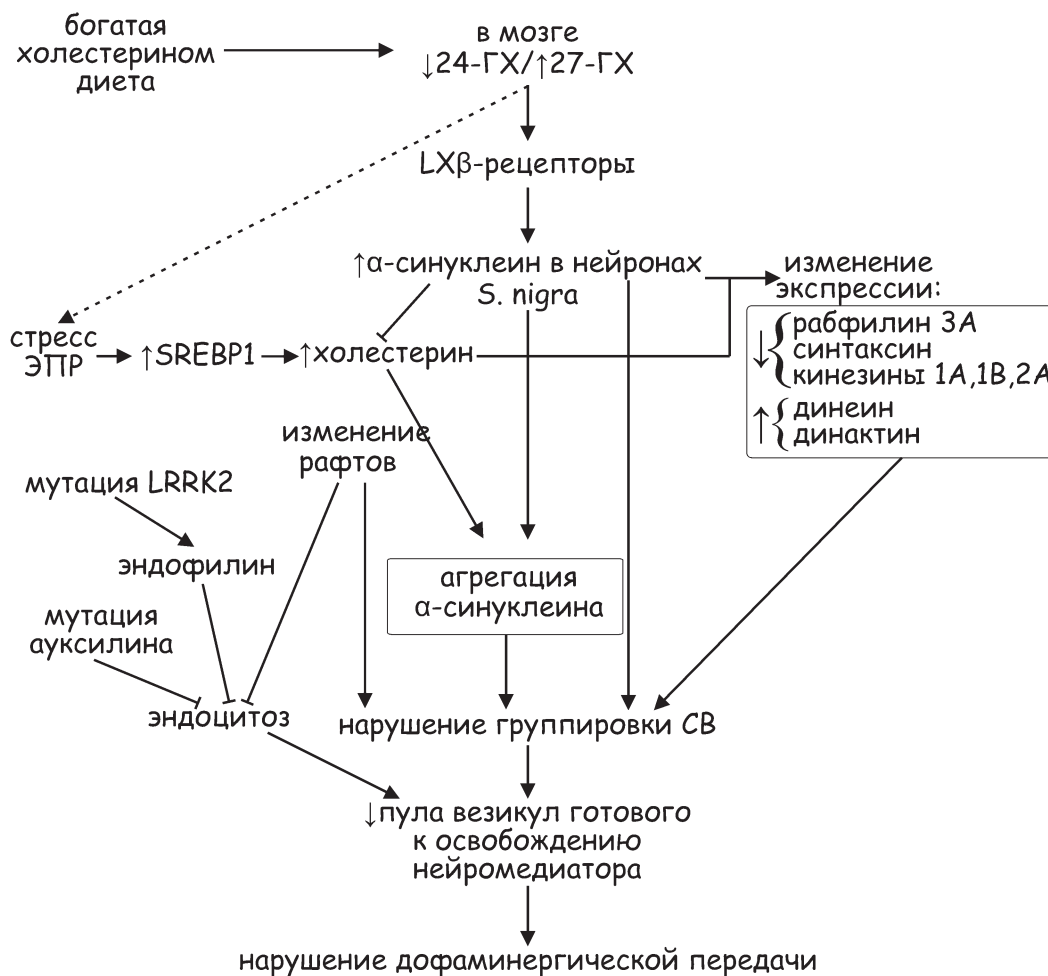


Рис. 4. Взаимосвязь холестерина, α-синуклеина и альтераций в пресинаптических процессах с дисфункцией дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона. Подробные объяснения в тексте

специфичных генов, в частности α-синуклеина, паркина, LRRK2, PINK1, DJ-1, АТР13А2. Особенностью БП является накопление в нейронах α-синуклеина в составе белковых включений – телец Леви. При этом страдают дофаминергические нейроны черной субстанции среднего мозга. Стоит отметить, что у 60% пациентов с БА постмортально обнаруживаются отложения α-синуклеина в амигдале, а у некоторых пациентов с БП в мозге накапливается Аβ [8, 19, 30, 77]. Это предполагает, что специфические пути, ведущие к развитию БП или БА, конвергируют, приводя к появлению общих признаков.

Роль холестерина в БП остается дискуссионной (рис. 4). Исследование рафтов, выделенных из фронтальной коры субъектов с ранней стадией БП, выявило снижение полиненасыщенных жирных кислот без изменения в содержании холестерина и сфингомиелина [78]. Однако α-синуклеин содержит два холестеринсвязывающих домена, и холестерин влияет на его агрегацию [41]. Теоретически синуклеин способен нарушать целостность рафтов, взаимодействуя с холестерином мембран [1]. Истощение холестерина

(с помощью метил-β-циклодекстрина) уменьшает содержание α-синуклеина в мембранах и его накопление в телах/синапсах нейронов. Статины ингибируют агрегацию α-синуклеина в культуре нейронов, а добавление экзогенного холестерина увеличивает агрегацию α-синуклеина, подавляя рост нейронов [79]. Лишение питания (на модели 3D5-клеток) вызывает агрегацию α-синуклеина и апоптоз, что связано со стрессом ЭПР и активацией SREBP1 с последующим усилением синтеза холестерина [80]. При БП в мозге увеличивается содержание ряда оксистеролов, образующихся под влиянием активных форм кислорода [81]. Обогащенная холестерином диета, не изменяя уровня мозгового холестерина, вызывает снижение соотношения 24-ГХ:27-ГХ в мозге и увеличивает уровень α-синуклеина в черной субстанции. 27-ГХ способствует, а 24ГХ препятствует увеличению концентрации α-синуклеина в клетках SH-SY5Y нейробластомы человека. Причем 27-ГХ оказывает такой эффект через активацию LXβ-рецепторов, которые затем связываются с промотором гена α-синуклеина [19].

При БП задолго до гибели нейронов угнетается освобождение дофамина. Мутации и дубликации/трипликации гена α -синуклеина вызывают БП с ранним началом. α -Синуклеин концентрируется в нервных окончаниях и связывается с синаптическими везикулами. В норме синуклеин важен для группировки везикул в активной зоне, связываясь одновременно с синаптобревином-2 одной везикулы и фосфолипидами мембраны другой. Мутация α -синуклеина может снижать его кластеризующую способность, а сверхэкспрессия вызывает массивную агрегацию синаптических везикул, в итоге и то и другое ведет к уменьшению размеров готового к освобождению пула [82]. Сверхэкспрессия α -синуклеина способствует его интенсивному взаимодействию с мембранами синаптических везикул и мультивезикулярных телец и нарушению их работы [83]. При сверхэкспрессии мутантного α -синуклеина уровень белков, вовлеченных в экзоцитоз и везикулярный транспорт, значительно изменяется (уменьшается количество рабфилина 3А, синтаксина, кинезинов 1А, 1В, 2А; возрастает концентрация динеина, динактина 1) в черной субстанции и стриатуме [82]. Значительное снижение уровней транскриптов (динамин 2, AP-2, синтаксин-2, VAMPА, VAMP4), вовлеченных в везикулярный трафик, обнаружено в периферической крови у пациентов с первой стадией БП [84].

При наследственной форме БП, связанной с мутацией в гене *LRRK2* (киназа, содержащая богатый лейцином повтор), в самом начале заболевания нарушается трафик синаптических везикул. *LRRK2* в норме фосфорилирует эндофилин, угнетая его ассоциацию с мембраной. При этом как ее избыточная, так и недостаточная активность затрудняют эндоцитоз синаптических везикул [85]. Ювенильная форма БП возникает при мутации в ауксилине, участвующем в разборке клатринового покрытия при эндоцитозе.

РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (РАС)

Расстройства аутистического спектра (РАС) характеризуются значительными аномалиями в социальном взаимодействии, сложностями в коммуникации, стереотипными поведенческими паттернами. Эти расстройства могут возникать в результате генетических альтераций, пренатального воздействия вирусов и токсинов, взаимодействий иммунных систем матери и плода [30]. РАС часто ассоциируются с такими наследственными заболеваниями, как синдром Ретта и ломкой X-хромосомы, нейрофиброматоз типа 1, туберозный склероз, фенилкетонурия, синдром Смита–Лемли–Опица.

Недавно появились сведения о связи метаболизма холестерина и патогенеза ряда РАС. Синдром

Ретта, который поражает преимущественно женщин (1/10000), часто связан с мутациями в X-сцепленном гене метил-СрG-связывающего белка 2 (*MeCP2*). *MeCP2* взаимодействует с метилированной ДНК в ядре и рекрутирует различные транскрипционные факторы, регулируя транскрипцию генов, в том числе вовлеченных в гомеостаз холестерина. При синдроме Ретта общий уровень холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности повышен, а экспрессия сквенджер рецептора В1, отвечающего за захват холестерина, снижена [86]. Экспрессия генов, вовлеченных в метаболизм холестерина, была несколько повышена в мозге у одномесячных мышей с мутацией *MeCP2/Y*. В 2-месячном возрасте у этих мышей общее содержание холестерина в мозге увеличивалось, однако продукция холестерина была подавлена, вероятно, в результате активации отрицательной обратной связи. В результате к 70 дню постнатального развития концентрация холестерина возвращалась к нормальному уровню. Снижение продукции холестерина (опосредованное мутацией в гене *Sqle*/скваленэпоксидазы или статинами) у мутантных мышей *MeCP2/Y* препятствовало прогрессированию заболевания [87]. Лечение женщин с синдромом Ретта статинами также улучшает их состояние. Следовательно, ранние нарушения метаболизма холестерина при синдроме Ретта могут вносить вклад в поведенческий фенотип и уменьшение выживаемости [86]. Следует отметить, что статины также ингибируют синтез изопреноидных посредников (фарнезилпирофосфата и убихинонов), воздействуя на такие модификации белков, как пренилирование, которое важно для функционирования сигнальных белков, например Ras [88].

Статины эффективны при синдроме ломкой X-хромосомы и нейрофиброматозе типа 1 [88]. Синдром ломкой X – одна из известных причин (1/4000) умственной отсталости и аутизма. Этот синдром возникает из-за экспансии CGC-повтора (больше 200 повторов, полная мутация) в промоторе гена *FMR1* (fragile X mental retardation 1), ведущей к гиперметилованию и подавлению транскрипции гена *FMR1* [30]. Снижение продукции белка FMR (РНК-связывающий белок, подавляющий в дендритах трансляцию, вызванную активацией ряда рецепторов) способствует усилению синтеза некоторых белков, вовлеченных в нейротрансдукцию. В животных моделях синдрома ломкой X выявлена аномально высокая активность метаболитных глутаматных рецепторов группы I (мГР-I). Кавеолин 1 и содержание мембранного холестерина могут регулировать сигнализацию и трафик этих рецепторов [42]. Под влиянием статинов в нейронах мутантных мышей ослабляется как сигнализация, опосредуемая мГР-I,

так и аномально усиленный синтез белков, феномены долговременной депрессии в гиппокампе, аудиогенные припадки и гипервозбудимость зрительной коры [88]. При синдроме ломкой X в крови снижен уровень общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, что может быть связано с влиянием потери белка FMR на гены, регулирующие липидный метаболизм (ApoE, Gsk3B, Setd2, Mtmr3, March8, Abca1) [89].

РАС тесно связаны с синаптической дисфункцией. Черты РАС обычно появляются в раннем детстве, когда сенсорный опыт модифицирует развитие и баланс возбуждения/торможения, поэтому предполагается, что нарушение соотношения глутамат/ГАМКергической передачи может вносить вклад в РАС. Синаптическая теория развития РАС началась с выявления мутации, ведущей к заболеванию, в генах нейролигина, молекулы постсинаптической адгезии. Затем было обнаружено, что многие гены предрасположенности к аутизму кодируют синаптические белки [90]. Мутации пресинаптических молекул адгезии – нейрексинов – угнетают экзоцитоз синаптических везикул в синапсах гиппокампа и вызывают аномалии социального поведения. Нарушение белка CASP2, регулирующего освобождение электронно-плотных гранул с нейропепти-

дами (нейротрофин-3, мозговой нейротрофический фактор) и моноаминами, увеличивает риск развития аутизма [91]. При мутации в гене *Mecp2* снижается уровень синаптических белков, в том числе синапсина, и везикулярного переносчика глутамата. Также наблюдается снижение экспрессии ГАМК-синтезирующего фермента GAD и размера кванта нейромедиатора в ГАМКергических синапсах [92]. При синдроме ломкой X происходит снижение экспрессии $\alpha 5$ - и γ -субъединиц рецепторов ГАМК-A и тонических токов через эти рецепторы. Мыши без реллина, в норме экспрессирующегося в кортикальных интернейронах, имеют фенотип РАС и сниженный круговорот ГАМК [93]. Генетический полиморфизм белка экзоцитоза SNAP-25, мутации пресинаптических синапсина 1, 2 и белка активной зоны – RIMS3, влияющие на освобождение нейромедиатора, связаны с вероятностью возникновения аутизма. Мутации в постсинаптических белках IL1RAPL1 и SynGAP1, вовлеченных в формирование синапса, также ассоциированы с РАС [91].

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 14-04-00094), а также частично грантами РФФИ (№ 16-34-00127) и РФФИ (№ 14-15-00847).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Petrov A.M., Kasimov M.R., Zefirov A.L. // Acta Naturae. 2016. V. 8. № 1. P. 58–73.
- Bu G. // Nat. Rev. Neurosci. 2009. V. 10. № 5. P. 333–344.
- Di Paolo G., Kim T.W. // Nat. Rev. Neurosci. 2011. V. 12. № 5. P. 284–296.
- Mawuenyega K.G., Sigurdson W., Ovod V., Munsell L., Kasten T., Morris J.C., Yarasheski K.E., Bateman R.J. // Science. 2010. V. 330. № 6012. P. 1774.
- Nalivaeva N., Belyaev N.D., Kerridge C., Turner A.J. // Front. Aging Neurosci. 2014. V. 6. A.235.
- Sparks D.L., Scheff S.W., Hunsaker J.C. 3rd, Liu H., Landers T., Gross D.R. // Exp. Neurol. 1994. V. 126. № 1. P. 88–94.
- Ghribi O., Larsen B., Schrag M., Herman M.M. // Exp. Neurol. 2006. V. 200. № 2. P. 460–467.
- Martin M.G., Ahmed T., Korovaichuk A., Venero C., Menchón S.A., Salas I., Munck S., Herrerias O., Balschun D., Dotti C.G. // EMBO Mol. Med. 2014. V. 6. № 7. P. 902–917.
- Reed B., Villeneuve S., Mack W., DeCarli C., Chui H.C., Jagust W. // JAMA Neurol. 2014. V. 71. № 2. P. 195–200.
- Kitaguchi H., Tomimoto H., Ihara M., Shibata M., Uemura K., Kalaria R.N., Kihara T., Asada-Utsugi M., Kinoshita A., Takahashi R. // Brain Res. 2009. V. 1294. P. 202–210.
- Leoni V., Caccia C. // Biochimie. 2013. V. 95. № 3. P. 595–612.
- Hughes T.M., Kuller L.H., Lopez O.L., Becker J.T., Evans R.W., Sutton-Tyrrell K., Rosano C. // J. Alzheimers Dis. 2012. V. 30. № 1. P. 53–61.
- Hudry E., van Dam D., Kulik W., De Deyn P.P., Stet F.S., Ahouansou O., Benraiss A., Delacourte A., Bougnères P., Aubourg P. // Mol. Ther. 2010. V. 18. № 1. P. 44–53.
- Wang L., Schuster G.U., Hultenby K., Zhang Q., Andersson S., Gustafsson J.A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. V. 99. № 21. P. 13878–13883.
- Fitz N.F., Castranio E.L., Carter A.Y., Kodali R., Lefterov I., Koldamova R. // J. Alzheimers Dis. 2014. V. 41. № 2. P. 535–549.
- Matsuda A., Nagao K., Matsuo M., Kioka N., Ueda K. // J. Neurochem. 2013. V. 126. № 1. P. 93–101.
- Gosset F., Saint-Pol J., Fenart L. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. V. 446. № 3. P. 687–691.
- Heverin M., Bogdanovic N., Lütjohann D., Bayer T., Pikuleva I., Bretillon L., Diczfalusy U., Winblad B., Björkhem I. // J. Lipid Res. 2004. V. 45. № 1. P. 186–193.
- Marwarha G., Ghribi O. // Exp. Gerontol. 2014. pii: S0531-5565(14)00270-8.
- Mason R.P., Shoemaker W.J., Shajenko L., Chambers T.E., Herbet L.G. // Neurobiol. Aging. 1992. V. 13. № 3. P. 413–419.
- Molander-Melin M., Blennow K., Bogdanovic N., Dellheden B., Månsson J.E., Fredman P. // J. Neurochem. 2005. V. 92. № 1. P. 171–182.
- Abad-Rodríguez J., Ledesma M.D., Craessaerts K., Perga S., Medina M., Delacourte A., Dingwall C., De Strooper B., Dotti C.G. // J. Cell Biol. 2004. V. 167. № 5. P. 953–960.
- Gyls K.H., Fein J.A., Yang F., Miller C.A., Cole G.M. // Neurobiol. Aging. 2007. V. 28. № 1. P. 8–17.
- Pierrot N., Tyteca D., D'auria L., Dewachter I., Gailly P., Hendrickx A., Tasiaux B., Haylani L.E., Muls N., N'kuli F. // EMBO Mol. Med. 2013. V. 5. № 4. P. 608–625.
- Evangelisti E., Zampagni M., Cascella R., Becatti M., Fiorillo C., Caselli A., Bagnoli S., Nacmias B., Cecchi C. // J. Alzheimers Dis. 2014. V. 41. № 1. P. 289–300.

26. Sodero A.O., Vriens J., Ghosh D., Stegner D., Brachet A., Pallotto M., Sassoè-Pognetto M., Brouwers J.F., Helms J.B., Nieswandt B. // *EMBO J.* 2012. V. 31. № 7. P. 1764–1773.
27. Sodero A.O., Weissmann C., Ledesma M.D., Dotti C.G. // *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. № 6. P. 1043–1053.
28. Gómez-Ramos P., Asunción Morán M. // *J. Alzheimers Dis.* 2007. V. 11. № 1. P. 53–59.
29. Bryleva E.Y., Rogers M.A., Chang C.C., Buen F., Harris B.T., Rousselet E., Seidah N.G., Oddo S., LaFerla F.M., Spencer T.A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 3081–3086.
30. Anchisi L., Dessì S., Pani A., Mandas A. // *Front Physiol.* 2013. V. 3. P. 1–12.
31. Lathe R., Saponova A., Kotelevtsev Y. // *BMC Geriatrics.* 2014. V. 14. A. 36.
32. Rushworth J.V., Hooper N.M. // *Int. J. Alzheimers. Dis.* 2011. P. 603052.
33. Matsuzaki K. // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011. V. 2011. P. 956104.
34. Barrett P.J., Song Y., van Horn W.D., Hustedt E.J., Schafer J.M., Hadziselimovic A., Beel A.J., Sanders C.R. // *Science.* 2012. V. 336. P. 1168–1171.
35. Woo J.A., Roh S.E., Lakshmana M.K., Kang D.E. // *FASEB J.* 2012. V. 26. № 4. P. 1672–1681.
36. Puglielli L., Friedlich A.L., Setchell K.D., Nagano S., Opazo C., Cherny R.A., Barnham K.J., Wade J.D., Melov S., Kovacs D.M., Bush A.I. // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. № 9. P. 2556–2563.
37. Pensalfini A., Zampagni M., Liguri G., Becatti M., Evangelisti E., Fiorillo C., Bagnoli S., Cellini E., Nacmias B., Sorbi S., Cecchi C. // *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. № 2. P. 210–222.
38. Rushworth J.V., Griffiths H.H., Watt N.T., Hooper N.M. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. № 13. P. 8935–8951.
39. Ledesma M.D., Abad-Rodríguez J., Galvan C., Biondi E., Navarro P., Delacourte A., Dingwall C., Dotti C.G. // *EMBO Rep.* 2003. V. 4. № 12. P. 1190–1196.
40. Sarajärvi T., Haapasalo A., Viswanathan J., Mäkinen P., Laitinen M., Soininen H., Hiltunen M. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 49. P. 34433–34443.
41. Head B.P., Peart J.N., Panneerselvam M., Yokoyama T., Pearn M.L., Niesman I.R., Bonds J.A., Schilling J.M., Miyano-hara A., Headrick J. // *PLoS One.* 2010. V. 5. № 12. P. e15697.
42. Stary C.M., Tsutsumi Y.M., Patel P.M., Head B.P., Patel H.H., Roth D.M. // *Front. Physiol.* 2012. V. 3. P. 393.
43. Sano M., Bell K.L., Galasko D., Galvin J.E., Thomas R.G., van Dyck C.H., Aisen P.S. // *Neurology.* 2011. V. 77. P. 556–563.
44. Schilling J.M., Cui W., Godoy J.C., Risbrough V.B., Niesman I.R., Roth D.M., Patel P.M., Drummond J.C., Patel H.H., Zemljic-Harpe A.E., Head B.P. // *Behav. Brain Res.* 2014. V. 267. P. 6–11.
45. Burg V.K., Grimm H.S., Rothhaar T.L., Grösgen S., Hundsdörfer B., Hauptenthal V.J., Zimmer V.C., Mett J., Weingärtner O., Laufs U. // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 41. P. 16072–16087.
46. Vance J.E. // *Disease Models Mechanisms.* 2012. V. 5. P. 746–755.
47. Lane-Donovan C., Philips G.T., Herz J. // *Neuron.* 2014. V. 83. № 4. P. 771–787.
48. Cramer P.E., Cirrito J.R., Wesson D.W., Lee C.Y., Karlo J.C., Zinn A.E., Casali B.T., Restivo J.L., Goebel W.D., James M.J., et al. // *Science.* 2012. V. 335. P. 1503–1506.
49. Hayashi H. // *Biol. Pharm. Bull.* 2011. V. 34. № 4. P. 453–461.
50. Durakoglugil M.S., Chen Y., White C.L., Kavalali E.T., Herz J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 37. P. 15938–15943.
51. Rhinn H., Fujita R., Qiang L., Cheng R., Lee J.H., Abeliovich A. // *Nature.* 2013. V. 500. № 7460. P. 45–50.
52. Harris F.M., Brecht W.J., Xu Q., Tesseur I., Kekoni L., Wyss-Coray T., Fish J.D., Masliah E., Hopkins P.C., Searce-Levie K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. № 19. P. 10966–10971.
53. Liu Q., Trotter J., Zhang J., Peters M.M., Cheng H., Bao J., Han X., Weeber E.J., Bu G. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 50. P. 17068–17078.
54. Schmidt V., Baum K., Lao A., Rateitschak K., Schmitz Y., Teichmann A., Wiesner B., Petersen C.M., Nykjaer A., Wolf J. // *EMBO J.* 2012. V. 31. № 1. P. 187–200.
55. Brodeur J., Thériault C., Lessard-Beaudoin M., Marcil A., Dahan S., Lavoie C. // *Mol. Neurodegener.* 2012. V. 7. P. 31.
56. Karasinska J.M., de Haan W., Franciosi S., Ruddle P., Fan J., Kruit J.K., Stukas S., Lütjohann D., Gutmann D.H., Wellington C.L. // *Neurobiol. Dis.* 2013. V. 54. P. 445–455.
57. Palop J.J., Mucke L. // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. № 7. P. 812–818.
58. Sheng M., Sabatini B.L., Südhof T.C. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012. V. 4. № 5. pii: a005777.
59. Chakraborty S., Kim J., Schneider C., Jacobson C., Molgó J., Stutzmann G.E. // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 24. P. 8341–8353.
60. Israel M.A., Yuan S.H., Bardy C., Reyna S.M., Mu Y., Herrera C., Hefferan M.P., van Gorp S., Nazor K.L., Boscolo F.S. // *Nature.* 2012. V. 482. № 7384. P. 216–220.
61. Cataldo A.M., Barnett J.L., Pieroni C., Nixon R.A. // *J. Neurosci.* 1997. V. 17. № 16. P. 6142–6151.
62. Wu J., Petralia R.S., Kurushima H., Patel H., Jung M.Y., Volk L., Chowdhury S., Shepherd J.D., Dehoff M., Li Y. // *Cell.* 2011. V. 147. № 3. P. 615–628.
63. Tampellini D., Rahman N., Gallo E.F., Huang Z., Dumont M., Capetillo-Zarate E., Ma T., Zheng R., Lu B., Nanus D.M. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 31. P. 9704–9713.
64. Puzzo D., Privitera L., Fa' M., Staniszewski A., Hashimoto G., Aziz F., Sakurai M., Ribe E.M., Troy C.M., Mercken M. // *Ann. Neurol.* 2011. V. 69. № 5. P. 819–830.
65. Quiroz Y.T., Budson A.E., Celone K., Ruiz A., Newmark R., Castrillón G., Lopera F., Stern C.E. // *Ann. Neurol.* 2010. V. 68. № 6. P. 865–875.
66. Dean D.C. 3rd, Jerskey B.A., Chen K., Protas H., Thiyyagura P., Roontiva A., O'Muircheartaigh J., Dirks H., Waskiewicz N., Lehman K., Siniard A.L. // *JAMA Neurol.* 2014. V. 71. № 1. P. 11–22.
67. Jo J., Whitcomb D.J., Olsen K.M., Kerrigan T.L., Lo S.C., Brumcier G., Dickinson B., Scullion S., Sheng M., Collingridge G., Cho K. // *Nat. Neurosci.* 2011. V. 14. № 5. P. 545–547.
68. Bezprozvanny I.B. // *Acta Naturae.* 2010. V. 2. № 1(4). P. 72–80.
69. Nimrich V., Grimm C., Draguhn A., Barghorn S., Lehmann A., Schoemaker H., Hillen H., Gross G., Ebert U., Bruehl C. // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 4. P. 788–797.
70. Sinjoanu R.C., Kleinschmidt S., Bitner R.S., Brioni J.D., Moeller A., Ferreira A. // *Neurochem. Int.* 2008. V. 53. № 3–4. P. 79–88.
71. Kasimov M.R., Giniatullin A.R., Zefirov A.L., Petrov A.M. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1851. № 5. P. 674–685.
72. Quiroz-Baez R., Flores-Domínguez D., Arias C. // *Curr. Alzheimer Res.* 2013. V. 10. № 3. P. 324–331.
73. Moreno H., Yu E., Pigino G., Hernandez A.I., Kim N., Moreira J.E., Sugimori M., Llinás R.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 14. P. 5901–5906.
74. Russell C.L., Semerdjieva S., Empson R.M., Austen B.M., Beesley P.W., Alifragis P. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 8. P. e43201.
75. Parodi J., Sepúlveda F.J., Roa J., Opazo C., Inestrosa N.C., Aguayo L.G. // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. № 4. P. 2506–2514.

76. Friedrich R.P., Tepper K., Rönicke R., Soom M., Westermann M., Reymann K., Kaether C., Fändrich M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. № 5. P. 1942–1947.
77. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Klodt P.M., Rayevsky K.S., Pronina T.S. // *Neuroscience*. 2011. V. 181. P. 175–188.
78. Fabelo N., Martín V., Santpere G., Marín R., Torrent L., Ferrer I., Díaz M. // *Mol. Med*. 2011. V. 17. № 9–10. P. 1107–1118.
79. Bar-On P., Crews L., Koob A. O., Mizuno H., Adame A., Spencer B., Masliah E. // *J. Neurochem*. 2008. V. 105. P. 1656–1667.
80. Jiang P., Gan M., Lin W.L., Yen S.H. // *Front. Aging Neurosci*. 2014. V. 6. P. 1–12.
81. Brown A.J., Jessup W. // *Mol. Aspects Med*. 2009. V. 30. № 3. P. 111–122.
82. Diao J., Burré J., Vivona S., Cipriano D.J., Sharma M., Kyung M., Südhof T.C., Brunger A.T. // *Elife*. 2013. V. 2. P. e00592.
83. Boassa D., Berlanga M.L., Yang M.A., Terada M., Hu J., Bushong E.A., Hwang M., Masliah E., George J.M., Ellisman M.H. // *J. Neurosci*. 2013. V. 33. № 6. P. 2605–2615.
84. Alieva A.Kh, Shadrina M.I., Filatova E.V., Karabanov A.V., Illarioshkin S.N., Limborska S.A., Slominsky P.A. // *Biomed. Res. Int*. 2014. Article ID 718732.
85. Matta S., van Kolen K., da Cunha R., van den Bogaart G., Mandemakers W., Miskiewicz K., De Bock P.J., Morais V.A., Vilain S., Haddad D. // *Neuron*. 2012. V. 75. № 6. P. 1008–1021.
86. Nagy G., Ackerman S.L. // *Nat. Genet*. 2013. V. 45. № 9. P. 965–967.
87. Buchovecky C.M., Turley S.D., Brown H.M., Kyle S.M., McDonald J.G., Liu B., Pieper A.A., Huang W., Katz D.M., Russell D.W., Shendure J. // *Nat. Genet*. 2013. V. 45. № 9. P. 1013–1020.
88. Osterweil E.K., Chuang S.C., Chubykin A.A., Sidorov M., Bianchi R., Wong R.K., Bear M.F. // *Neuron*. 2013. V. 77. № 2. P. 243–250.
89. Berry-Kravis E., Levin R., Shah H., Mathur S., Darnell J.C., Ouyang B. // *Am. J. Med. Genet. A*. 2015. V. 167A. № 2. P. 379–384.
90. Qiu S., Aldinger K.A., Levitt P. // *Dev. Neurosci*. 2012. V. 34. № 2–3. P. 88–100.
91. Shinoda Y., Sadakata T., Furuichi T. // *Exp. Anim*. 2013. V. 62. № 2. P. 71–78.
92. Nguyen M.V., Du F., Felice C.A., Shan X., Nigam A., Mandel G., Robinson J.K., Ballas N. // *J. Neurosci*. 2012. V. 32. № 29. P. 10021–10034.
93. Cea-Del Rio C.A., Huntsman M.M. // *Front Cell Neurosci*. 2014. V. 8. P. 245.