

УДК 577.1

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИСТЕМЫ BDNF И ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МОЗГЕ: КРАТКИЙ ОБЗОР И СВЯЗЬ С ПАТОГЕНЕЗОМ ДЕПРЕССИИ

Мини-обзор

© 2017 Н.В. Гуляева

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485 Москва, Россия; электронная почта: nata_gul@mail.ru*

Поступила в редакцию 25.10.16

После доработки 11.11.16

Системы возбуждающего нейромедиатора глутамата и нейротрофического фактора из мозга BDNF (brain derived neurotrophic factor) принципиально важны для феноменов клеточной и синаптической пластичности. Эти системы взаимодействуют между собой, и раскрытие принципов этого взаимного влияния критически необходимо для понимания механизмов нейропластичности и ее модуляции в норме и при патологии. Данный обзор содержит анализ подтвержденных экспериментально связей между системами и их потенциальной важности для патогенеза депрессии. Эти связи многочисленны и реципрокны, они обеспечивают взаимную регуляцию систем глутамата и BDNF. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что именно сложная, но хорошо скоординированная природа этих взаимоотношений обеспечивает оптимальную клеточную и синаптическую пластичность нормального мозга. Обе системы связаны с патогенезом депрессии, и нарушение тесных и сбалансированных взаимоотношений между ними вызывает неблагоприятные изменения нейропластичности, лежащие в основе депрессии и других психических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейротрофический фактор из мозга (BDNF), глутамат, тирозинкиназный рецептор BDNF типа B, глутаматные рецепторы, нейропластичность, синаптическая пластичность, депрессия.

В развивающейся нервной системе, как и в зрелом мозге, образование синапсов между нейронами связано с их электрической активностью, и нейротрофические факторы, принадлежащие к семейству нейротрофинов, выделяемые клетками-мишенями, играют ключевую роль в зависимом от активности формировании нейронных сетей. Взаимодействие между сигнальными путями, запускаемыми нейромедиатором и нейротрофическим фактором, опосредует адаптивные ответы нейронных сетей на внешние и внутренние факторы [1]. Система возбуждающего нейромедиатора глутамата (глутамат + рецепторы + транспортеры) и система нейротрофического фактора из мозга (BDNF) (BDNF + рецепторы) критически важны для феноменов клеточной и синаптической пластичности. Эти системы взаимодействуют между

собой, и раскрытие механизмов этого взаимовлияния необходимо для понимания механизмов нейропластичности и ее модуляции в норме и при патологии. Данный краткий обзор посвящен анализу взаимоотношений между компонентами систем глутамата и BDNF на основании подтвержденных экспериментами данных, а также связи этих механизмов с патогенезом депрессии.

BDNF играет важные роли в синаптической пластичности. Трансдукция сигнала BDNF опосредует повышение уровня белков, участвующих в нейрогенезе, обучении и памяти, выживании нейронов, включая белки, регулирующие биогенез митохондрий, контроль качества белков, устойчивость клеток к окислительному, метаболическому и протеотоксическому стрессу. Трансдукция сигнала BDNF подавляется в условиях гиперпродукции стрессорных гормонов глюкокортикоидов, избыток которых нарушает синаптическую пластичность, снижая плотность шипиков, нейрогенез и длительную потенциацию – эффекты, связанные с регуляцией BDNF глюкокортикоидами. Иницируя трансдукцию сигнала, по крайней мере, через два

Принятые сокращения: BDNF – нейротрофический фактор из мозга; TrkB – тирозинкиназный рецептор BDNF типа B; p75 – NTR, низкоаффинный рецептор фактора роста нервов; AMPAR – рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропиононовой кислоты; NMDAR – N-метил-D-аспартатные рецепторы; LTP – длительная потенциация.

мембранных рецептора, TrkB (тирозинкиназный рецептор BDNF типа B) и p75 (NTR, низкоаффинный рецептор фактора роста нервов), BDNF является ключевым игроком в зависимой от активности регуляции структуры и функции синапсов, в частности глутаматергических [2].

Нейромедиаторная функция глутамата известна уже полвека, однако позже был открыт целый ряд других регуляторных функций глутамата в мозге (контроль нейрогенеза, роста нейритов, синаптогенеза и выживания нейронов). Глутамат оказывает свои эффекты, передавая сигнал через рецепторы на поверхности мембран. У млекопитающих описаны 4 семейства глутаматных рецепторов, ионотропные AMPA-рецепторы (AMPA, субъединицы GluR1–GluR4), каинатные рецепторы (субъединицы GluR5–GluR7, KA-1, KA-2), NMDA-рецепторы (NMDAR, субъединицы NR1–NR3), и метаботропные глутаматные рецепторы, сопряженные с G-белками 1 (субъединицы GluR1, GluR5), 2 (субъединицы GluR2, GluR3), 3 (субъединицы GluR4, GluR6, GluR7, GluR8). Глутаматные транспортеры мембран нейронов и клеток глии, EAAT и VGLUT, удаляют глутамат из внеклеточного пространства. Синаптический глутамат активирует на мембране дендритов ионотропные рецепторы, сопряженные с входом Na^+ (через AMPAR) и Ca^{2+} (через NMDAR и потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, а также путем высвобождения Ca^{2+} из депо в эндоплазматическом ретикулуме), в результате чего инициируются процессы, изменяющие структуру и функции нейронов. Ca^{2+} активирует киназы (например, Ca^{2+} -кальмодулинзависимые протеинкиназы и протеинкиназу C), которые, в свою очередь, активируют транскрипционные факторы, в т.ч. AP-1, CREB (cyclic AMP response element-binding protein,) и ядерный фактор κB (NF- κB), а также регуляторы трансляции, в т.ч. Arc (activity-regulated cytoskeletal-associated protein) и FMRP (Fragile X mental retardation protein). Как быстрые ответы, опосредованные киназами и протеазами, так и отложенные ответы, опосредованные глутаматными рецепторами, лежат в основе различных форм нейрональной пластичности, при этом BDNF и глутамат взаимодействуют, регулируя пластичность в развивающемся и взрослом мозге [2].

BDNF модулирует несколько определенных аспектов синаптической трансмиссии. Он может модифицировать глутаматную сигнализацию непосредственно, изменяя экспрессию субъединиц глутаматных рецепторов и Ca^{2+} -регулируемых белков, или опосредованно, индуцируя продукцию антиоксидантных ферментов, белков, регулирующих энергетический метабо-

лизм, антиапоптотических белков семейства Bcl-2. Важно отметить, что и глутамат стимулирует продукцию BDNF, который, в свою очередь, изменяет глутаматную чувствительность нейронов, гомеостаз Ca^{2+} и пластичность [2]. BDNF может быть секретирован в виде зрелого фактора, который преимущественно активирует рецепторы TrkB, или в виде проформы proBDNF, которая стимулирует рецептор p75 (NTR). Зрелая форма (расщепленный proBDNF) оказывает быстрые эффекты на высвобождение глутамата, вызывает кратковременные и долговременные изменения постсинаптического ответа на нейромедиатор. BDNF способен влиять на активность глутаматных рецепторов за счет фосфорилирования их субъединиц, что может оказывать влияние на взаимодействие с внутриклеточными белками и, вследствие этого, на их рециклирование и локализацию в определенных постсинаптических участках. Вызванная BDNF стимуляция локального синтеза белка и транскрипционной активности обеспечивают отдаленные эффекты BDNF на глутаматергическую синаптическую силу.

Данные первых экспериментов, связывающих системы глутамата и BDNF, были опубликованы около 20 лет назад. Jarvis et al. [3] предположили, что BDNF может служить подобным глицину лигандом для NMDAR. Song et al. [4] продемонстрировали, что BDNF быстро усиливает синаптическую трансмиссию между нейронами гиппокампа, что позволило предположить быструю активацию этим нейротрофином синаптической трансмиссии через NMDAR. Используя технику патч-кламп в конфигурации «целая клетка», Lessmann et al. [5] исследовали острые эффекты BDNF на активированные глутаматергические синаптические связи в одной клетке в нейронах микрокультур постнатального гиппокампа крысы. Примерно в 30% клеток глутаматергическая синаптическая трансмиссия увеличивалась, и это усиление не проявлялось в присутствии специфического ингибитора Trk, k252a. Эти данные позволили предположить, что усиление унитарной глутаматергической синаптической трансмиссии связано в основном с пресинаптическими модификациями, и такая модуляция принимает участие в BDNF-зависимой модификации глутаматергической трансмиссии в гиппокампе *in situ*.

Физиологические и биохимические данные свидетельствуют об участии NMDAR в качестве одной из мишеней для модуляции BDNF. Острая экспозиция BDNF быстро и обратимо усиливала величину опосредованных NMDAR синаптических токов, в частности, увеличивая активность NMDAR, содержащих субъединицу

NR2B; этот эффект BDNF зависел от активации рецепторов TrkB [6]. Эти результаты подтверждают потенциальный механизм участия BDNF в зависимой от активности синаптической пластичности и, предположительно, в обучении и памяти. Нейрональная активация индуцирует транскрипцию гена *BDNF*, который модулирует функции синапса. Сенсорный опыт реализуется в изменениях транскрипции гена через активацию Ca^{2+} -зависимых сигнальных путей, подконтрольных как потенциалзависимым каналам L-типа (L-VGCC), так и NMDAR; эти сигнальные пути конвергируют на регуляции факторов транскрипции, в т.ч. кальций-чувствительного рецептора (calcium-response factor, CaRF). CaRF ограничивает NMDAR-зависимую индукцию BDNF, регулируя экспрессию субъединицы GluN3A NMDAR [7]. BDNF стимулирует фосфорилирование субъединиц NR1 и NR2B NMDAR в постсинаптическом уплотнении, связывая тем самым фосфорилирование NMDAR с синаптической пластичностью.

AMPA опосредуют большую часть возбуждающей нейротрансмиссии в центральной нервной системе млекопитающих и участвуют в таких формах синаптической пластичности, которые, как принято считать, лежат в основе обучения и памяти. Опосредованное BDNF фосфорилирование тирозина субъединицы GluR1 AMPAR потенциально регулирует синаптическую пластичность в постсинапсе через субъединицу NR2B NMDAR [8]. В нескольких независимых исследованиях показано, что AMPAR могут стимулировать экспрессию BDNF по Ca^{2+} -зависимому и Ca^{2+} -независимому путям [9]. Показано, что AMPAR взаимодействуют с тирозинкиназой Lyn, запускающей сигнальный путь митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK) и усиливающей экспрессию BDNF. Таким образом, наряду с прямым усилением глутаматергической синаптической трансмиссии, активация AMPAR стимулирует экспрессию BDNF *in vitro* и *in vivo*. Долговременное кодирование синаптических событий, как и формирование долговременной памяти, требует стабилизации и поддержания состояния AMPAR. Jourdi et al. [10] выявили новую роль BDNF в долговременном поддержании субъединиц AMPAR и связанных с ним скаффолд-белков в синапсах, что подтверждает роль BDNF в качестве ключевого регулятора синаптической консолидации. Анализ изменений экспрессии BDNF и AMPAR показал, что усиление первой приводит к повышению трофической сигнализации в возбуждающих синапсах [11]. Был описан новый механизм регуляции эстрогенами и BDNF гиппокампальной синаптической пластичности во взрослом моз-

ге [12]: эстрадиол и специфический агонист G1 связанного с G-белком рецептора эстрогена 1 быстро индуцируют высвобождение BDNF, приводя к преходящей стимуляции трансляции регулируемого активностью белка цитоскелета Arc и интернализации содержащего GluR1 (GluA1) AMPAR в поле гиппокампа CA3.

В многочисленных исследованиях твердо установлена критическая роль BDNF в длительной потенциации (LTP) в гиппокампе, долговременном повышении синаптической эффективности, которое, как принято считать, является клеточным субстратом обучения и памяти. Хорошо известные феномены синаптической пластичности, LTP и долговременная депрессия (LTD), реализуются при участии NMDAR, как правило, при совпадающей активности пре- и постсинаптических нейронов. Ранние фазы LTP опосредованы перераспределением AMPAR, а поздние фазы – NMDAR [13]. В срезах гиппокампа наличие внеклеточного BDNF необходимо для индукции зависимого от времени спайков LTP (tLTP). Проследивая изменения флуоресценции зеленого флуоресцентного белка (GFP) в дендритах гиппокампальных нейронов, экспрессирующих BDNF с прикрепленным GFP, Lu et al. [14] показали, что одновременные с нейронными спайками ионтофоретические импульсы глутамата вызывали секрецию BDNF из постсинаптических дендритов на стороне ионтофореза. Leal et al. [15] суммировали свидетельства роли BDNF в функциональных и структурных изменениях синапсов, необходимых для ранней и поздней фаз LTP в гиппокампе, а также информацию о пре- и постсинаптическом высвобождении BDNF и его влиянии на LTP. Эти авторы также обсудили влияние BDNF на синаптический протеом за счет действия на механизмы синтеза и/или регуляции деградации белка. Они предполагают, что именно тонко настроенный контроль синаптического протеома, а не просто усиление продукции белка, играет ключевую роль в синаптической потенциации, опосредуемой BDNF.

Исследование людей с полиморфизмом Met-аллеля BDNF, сочетающего уязвимость в отношении стресса и риск развития депрессии, выявило дополнительное звено между системами глутамата и BDNF. Полиморфизм Val66Met в гене BDNF («BDNF loss-of-function allele») влияет на эпизодическую память и аффективное поведение и связан с нарушением зависимой от активности секреции BDNF. Полиморфизм BDNF Val66Met непосредственно влияет на синаптическую пластичность гиппокампа, а также медиальной префронтальной коры и центральной амигдалы, нарушая трансмиссию через

NMDAR [16]. Недавно Jing et al. [17] показали, что полиморфизм BDNF Val66Met усиливает глутаматергическую трансмиссию, но снижает зависимость от активности синаптическую пластичность в дорсолатеральном стриатуме. Исследования на мышах BDNF Val66Met позволили получить информацию о связи глутаматных рецепторов с BDNF [18]. У мышей дикого типа после хронического иммобилизационного стресса и у нестрессированных животных с аллелем BDNF Val66Met эпигенетический активатор ацетилирования гистона P300 динамически регулирует рецептор mGlu2 в гиппокампе через ацетилирование Lys27 гистона 3 при действии острого стрессора.

Многочисленные данные указывают на то, что нарушения сигнализации BDNF являются звеньями патогенеза многих заболеваний, включая хорею Хантингтона, болезнь Альцгеймера, депрессию [19]. Аномальная экспрессия мРНК BDNF, trkB-TK+ и GAD67 продемонстрирована в гиппокампе людей с шизофренией и другими психическими расстройствами, что указывает на нарушения фундаментальных свойств сигнальной трансмиссии в гиппокампе, пластичности и нейронных сетей при этих заболеваниях [20]. Данные о нарушенной синаптической пластичности глутаматергических синапсов при заболеваниях, при которых наблюдается измененная функция BDNF, в т.ч. хорея Хантингтона, депрессия, тревожность, полиморфизм BDNF Val66Met, указывают на то, что усиление активируемых BDNF путей может иметь важное терапевтическое значение [21].

Глутаматергическая система и система BDNF относятся к наиболее важным механизмам реализации последствий хронического стресса, включая развитие депрессии. Мета-кластерный анализ коэкспрессии генов в 11 транскриптомных исследованиях постмортальных образцов мозга людей с тяжелой депрессией и людей без психических заболеваний выявил существенные различия в генах, кодирующих белки, участвующие в нейрональной сигнализации, и структурных белках нейронов, включая метаболитные глутаматные рецепторы (GRM1, GRM7) и BDNF [22]. Повышенная экспрессия BDNF, по-видимому, участвует в механизме действия антидепрессантов. Лечение большинством антидепрессантов индуцирует экспрессию гена, кодирующего BDNF, в гиппокампе и неокортексе. Тем не менее, существует специфика в отношении усиления экспрессии BDNF антидепрессантами. Например, антидепрессант пароксетин, но не дезипрамин, усиливает синаптическую пластичность в гиппокампе, повышая экспрессию мРНК BDNF, что приводит

к последующему переносу субъединиц AMPAR к синаптическим мембранам [23]. Исследования последнего десятилетия показывают, что глутаматная система мозга вовлечена в этиологию депрессии, поэтому препараты, имеющие глутаматергические мишени, находятся в центре внимания исследователей как потенциальные новые антидепрессанты. Например, на животных моделях недавно показано, что антидепрессантной активностью обладают антагонисты метаболитных рецепторов глутамата группы I (mGluR1 и mGluR5). Хроническое введение 2-метил-6-(фенилэтинил)-пиридина (MPEP), селективного антагониста mGlu5, повышало уровень мРНК BDNF в гиппокампе, но снижало его в коре. Таким образом, антагонист рецепторов mGlu5, как и большинство классических антидепрессантов, селективно индуцирует экспрессию гена BDNF в гиппокампе [24].

Как было отмечено выше, имеются несколько линий экспериментов, подтверждающих то, что хронический стресс и снижение уровня BDNF являются ключевыми компонентами патогенеза депрессии. Исследование влияния стресса на феномены синаптической пластичности, опосредованные основными глутаматными рецепторами и зависящие от BDNF, включая LTP, в гиппокампе грызунов представляет собой полезный инструмент для изучения патогенеза депрессии [25]. Оптимизация глутаматергической трансдукции сигнала нейропротекторными препаратами (например, антидепрессантами) или нейропротекторными факторами, в т.ч. физической активностью или ограничением калорий, по крайней мере, отчасти обусловлена сигналингом BDNF, хотя имеются немногочисленные работы, не подтверждающие его важную роль в антидепрессантных эффектах соединений, связанных с глутаматом [26]. Механизм снижения уровня BDNF и развития депрессивноподобных ответов в результате хронического стресса остаются до конца неясными. Данные, полученные на животных моделях депрессии, свидетельствуют о том, что хронический стресс нарушает экспрессию BDNF в гиппокампе, и эффекты антидепрессантов коррелируют с повышением синтеза и активности BDNF в гиппокампе. Появляется все больше данных о том, что снижение клиренса глутамата и подавление сигнальных путей, включающих BDNF и его рецептор TrkB, тесно связаны с морфологическими изменениями в гиппокампе пациентов с депрессией. Сигналы, опосредованные BDNF-TrkB, регулируют глутаматный транспортер 1 (GLT-1) на астроцитах, осуществляющий большую часть обратного захвата глутамата из синапса [27]. Окислительный стресс вызывает избыточную

активацию глутаматных рецепторов, индуцируя так называемую эксайтотоксичность, участвующую в нейрональной дисфункции и дегенерации при острых и хронических неврологических и психических заболеваниях. Показано, что изменения экспрессии мРНК рецепторов mGluR1, mGluR5 и BDNF участвуют в депрессивно-подобном и тревожно-подобном поведении потомства самок крыс, подвергнутых пренатальному стрессу [28]. Предполагают, что повышенные концентрации глюкокортикоидов, связанные со сниженными уровнями BDNF, вовлечены в патофизиологию депрессивных расстройств. Используя культуры кортикальных нейронов, Numakawa et al. [29] показали, что глюкокортикоидные рецепторы (GR) взаимодействуют с рецептором BDNF TrkB. Взаимодействие TrkB–GR, по всей вероятности, играет критическую роль в стимулированном BDNF сигнальном пути PLC γ , который необходим для высвобождения глутамата, а снижение взаимодействия TrkB–GR, вызванное хронической экспозицией глюкокортикоидами, подавляет опосредованную BDNF секрецию нейромедиатора через глутаматный транспортер. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хронический стресс опосредует изменения некоторых Ca²⁺-зависимых компонентов, вовлеченных в синтез BDNF, включая глутаматергическую нейротрансмиссию через NMDAR. Вызванная хроническим стрессом стимуляция NMDAR может нарушать кальциевую сигнализацию и снижать активность BDNF, и в этой ситуации нейроны становятся уязвимыми к воздействию стресса, что и приводит к нарушениям нейротрансмиссии и поведения. Поэтому можно предположить, что введение антагонистов NMDAR будет способствовать восстановлению кальциевого и BDNF-сигналинга, и в конечном итоге коррекции депрессивных симптомов [30].

Уменьшение секреции BDNF и изменения его сигналинга показаны при некоторых заболеваниях мозга и нарушениях поведения, при которых также наблюдаются сниженные уровни субъединиц AMPAR. BDNF быстро регулирует экспрессию и функцию AMPAR, включая движение субъединиц AMPAR в синапсе. Положительные аллостерические модуляторы AMPAR повышают уровни BDNF, улучшая жизнеспособность и генерацию нейронов в ключевых структурах мозга. Вещества, потенцирующие AMPAR, эффективны в моделях на грызунах, используемых для предсказания эффективности антидепрессантов [31]. Недавно показано, что положительные модуляторы AMPAR (ампакины, вещества, структурно полученные из анирацетама, потенцирующего токи, опосредованные

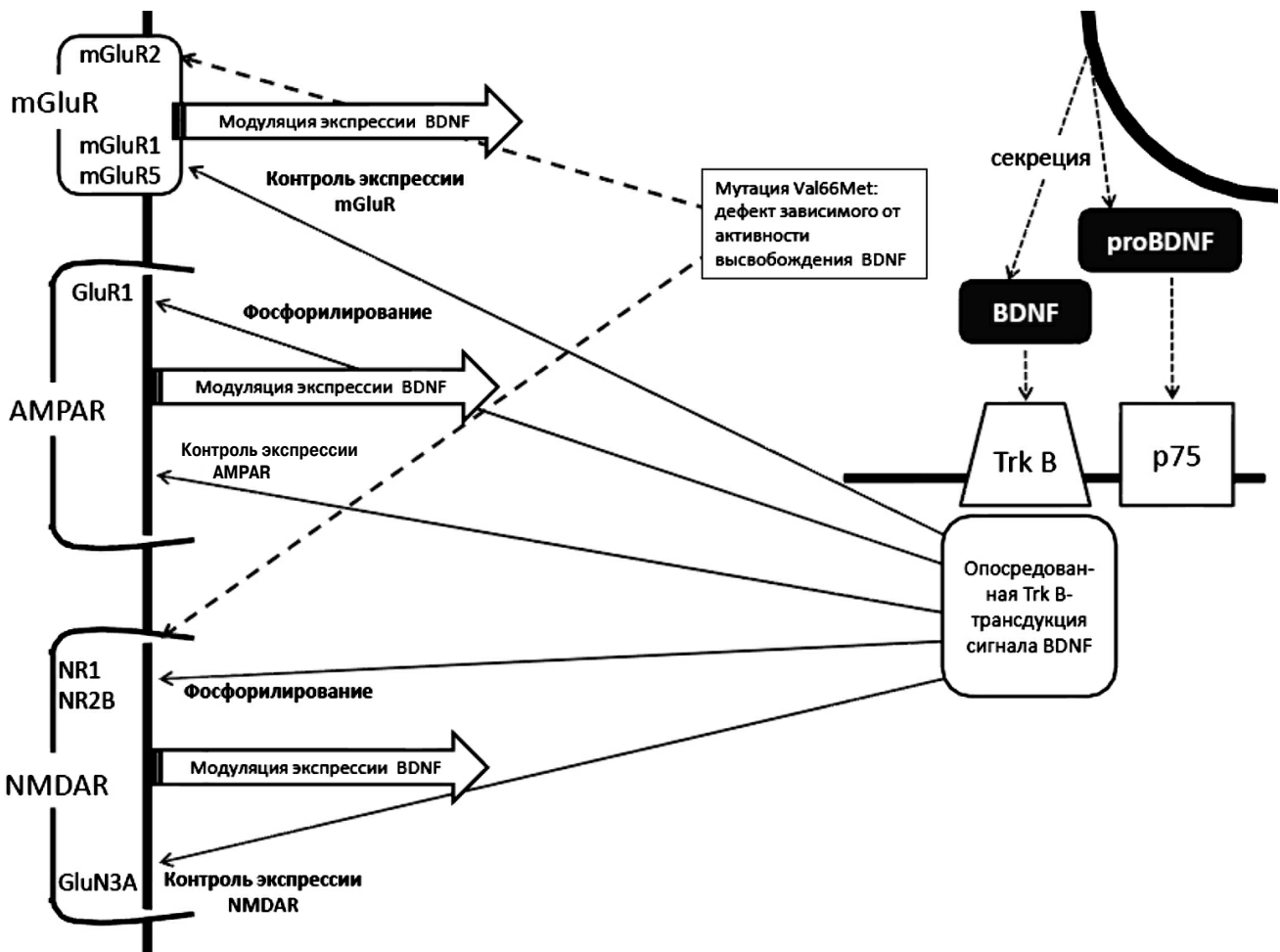
AMPA) повышают экспрессию BDNF в нейронах, хотя длительная активация подавляет AMPAR и BDNFR. На моделях депрессии грызунов показано, что сигналинг BDNF/TrkB принимает участие в продолжительных антидепрессант-подобных эффектах LY341495, антагониста рецептора mGlu2/3 [32], и 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридина, селективного антагониста рецептора mGlu 5 [33].

Недавние данные, связанные с антидепрессантными свойствами кетамина, классического антагониста NMDAR и диссоциативного анестетика, используемого с 1970 г., внесли существенный вклад в понимание прочных регуляторных связей между глутаматом и BDNF. Кетамин оказался эффективным в лечении рефракторной депрессии. Быстрый антидепрессантный эффект антагонистов NMDAR, в частности кетамина, может быть связан с дисингибированием глутаматной трансмиссии, в результате чего происходит быстрое преходящее повышение концентрации глутамата, за которым следует усиление высвобождения BDNF и активация сигнальных путей, стимулирующих образование синапсов. Важным компонентом патогенеза тяжелого депрессивного расстройства, связанного с когнитивными нарушениями, является нейродегенерация. У пациентов с депрессией отмечается снижение объемов структур мозга, вовлеченных в регуляцию эмоций и когнитивных функций (например гиппокампа), активация различных путей, участвующих в парадигмах клеточной гибели, а также гибель нейронов и глии. Депрессия связана с уменьшением числа синапсов и деарборизацией дендритов, а кетамин эффективно индуцирует механизмы, обращающие эти нейродегенеративные процессы [34]. Сниженные уровни BDNF ассоциированы с митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом, воспалением и эксайтотоксичностью и гибелью нейронов и клеток глии при депрессии, приводя к уменьшению объема мозга и когнитивной дисфункции с множественными повторяющимися эпизодами депрессии [35]. Основные механизмы действия кетамина индуцируют синаптогенез по пути, связанному с BDNF [36]. Результаты предклинических исследований подтвердили, что антидепрессантное действие кетамина (и скополамина) в моделях на грызунах непосредственно связано также с входом внеклеточного глутамата, повышенным BDNF, активацией каскада комплекса 1 mammalian target of rapamycin (mTORC1), и увеличением числа и улучшением функции шипиков в префронтальной коре [37]. Наряду с блокированием NMDAR, кетамин, связанный со зре-

лым AMPAR, активирует эукариотический фактор элонгации 2 (eEF2), а он, в свою очередь, активирует синтез белка BDNF, особенно в нейрональных дендритах [38–40]. Синхронная деполяризация AMPAR инициирует кальций-зависимый экзоцитоз BDNF, который связывается с постсинаптическими рецепторами TrkB и индуцирует сигналинг BDNF [38, 41]. Трансдукция сигнала BDNF, активированная кетамином, вызывает изменения транскрипции, поскольку ингибирование рецептора BDNF не блокирует срочные эффекты кетамина, однако предотвращает его отложенное действие. Активация кетамином AMPAR в медиальной префронтальной коре быстро стимулирует высвобождение BDNF через активацию потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа (VDCC) [42]. Потенциальное участие пути AMPAR(NMDAR)/BDNF в антидепрес-

сант-подобной активности подтверждено на ряде моделей депрессии [43, 44].

В кратком обзоре суммированы основные факты, связывающие системы BDNF и глутамата в мозге; основные связи между BDNF и глутаматными рецепторами представлены на рисунке. На самом деле, взаимодействия между этими двумя системами более многочисленны и реципрокны, что обеспечивает взаимную регуляцию глутаматергической и BDNF систем. Полученные данные свидетельствуют о том, что именно сложная и хорошо скоординированная природа этих связей делает возможной оптимальную синаптическую и клеточную пластичность нормального мозга. Обе системы вовлечены в патогенез депрессивных расстройств, и современные данные указывают на то, что нарушения прочных и хорошо сбалансированных взаимодействий между глутаматергической сис-



Основные связи между BDNF и глутаматными рецепторами. BDNF – нейротрофический фактор из мозга; TrkB – тирозинкиназный рецептор BDNF типа B; p75 – NTR, низкоаффинный рецептор фактора роста нервов; AMPAR – рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовой кислоты; NMDAR – N-метил-D-аспаратные рецепторы

темой и системой BDNF приводят к неблагоприятным изменениям нейропластичности, лежащим в основе депрессии и других психических расстройств.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 14-25-00136).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rothman, S.M., and Mattson, M.P. (2013) Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan, *Neuroscience*, **239**, 228–240.
- Mattson, M.P. (2008) Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1144**, 97–112.
- Jarvis, C.R., Xiong, Z.G., Plant, J.R., Churchill, D., Lu, W.Y., MacVicar, B.A., and MacDonald, J.F. (1997) Neurotrophin modulation of NMDA receptors in cultured murine and isolated rat neurons, *J. Neurophysiol.*, **78**, 2363–2371.
- Song, D.K., Choe, B., Bae, J.H., Park, W.K., Han, I.S., Ho, W.K., and Earm, Y.E. (1998) Brain-derived neurotrophic factor rapidly potentiates synaptic transmission through NMDA, but suppresses it through non-NMDA receptors in rat hippocampal neuron, *Brain Res.*, **799**, 176–179.
- Lessmann, V., and Heumann, R. (1998) Modulation of unitary glutamatergic synapses by neurotrophin-4/5 or brain-derived neurotrophic factor in hippocampal microcultures: presynaptic enhancement depends on pre-established paired-pulse facilitation, *Neuroscience*, **86**, 399–413.
- Kolb, J.E., Trettel, J., and Levine, E.S. (2005) BDNF enhancement of postsynaptic NMDA receptors is blocked by ethanol, *Synapse*, **55**, 52–57.
- Lyons, M.R., Chen, L.F., Deng, J.V., Finn, C., Pfenning, A., Sabhlok, A., Wilson, K., and West, A.E. (2016) The transcription factor calcium-response factor limits NMDA receptor-dependent transcription in the developing brain, *J. Neurochem.*, **137**, 164–176.
- Wu, K., Len, G.W., McAuliffe, G., Ma, C., Tai, J.P., Xu, F., and Black, I.B. (2004) Brain-derived neurotrophic factor acutely enhances tyrosine phosphorylation of the AMPA receptor subunit GluR1 via NMDA receptor-dependent mechanisms, *Brain. Res. Mol. Brain Res.*, **130**, 178–186.
- O'Neill M., J., Bleakman, D., Zimmerman, D.M., and Nisenbaum, E.S. (2004) AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, **3**, 181–194.
- Jourdi, H., Iwakura, Y., Narisawa-Saito, M., Ibaraki, K., Xiong, H., Watanabe, M., Hayashi, Y., Takei, N., and Nawa, H. (2003) Brain-derived neurotrophic factor signal enhances and maintains the expression of AMPA receptor-associated PDZ proteins in developing cortical neurons, *Dev. Biol.*, **263**, 216–230.
- Lauterborn, J.C., Pineda, E., Chen, L.Y., Ramirez, E.A., Lynch, G., and Gall, C.M. (2009) Ampakines cause sustained increases in brain-derived neurotrophic factor signaling at excitatory synapses without changes in AMPA receptor subunit expression, *Neuroscience*, **159**, 283–295.
- Briz, V., Liu, Y., Zhu, G., Bi, X., and Baudry, M. (2015) A novel form of synaptic plasticity in field CA3 of hippocampus requires GPER1 activation and BDNF release, *J. Cell. Biol.*, **210**, 1225–1237.
- Luscher, C., and Malenka, R.C. (2012) NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD), *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **4**, pii: a005710.
- Lu, H., Park, H., and Poo, M.M. (2013) Spike-timing-dependent BDNF secretion and synaptic plasticity, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **369**, 20130132.
- Leal, G., Afonso, P.M., Salazar, I.L., and Duarte, C.B. (2015) Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF, *Brain Res.*, **1621**, 82–101.
- Ninan, I., Bath, K.G., Dagar, K., Perez-Castro, R., Plummer, M.R., Lee, F.S., and Chao, M.V. (2010) The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus, *J. Neurosci.*, **26**, 8866–8870.
- Jing, D., Lee, F.S., and Ninan, I. (2016) The BDNF Val66Met polymorphism enhances glutamatergic transmission but diminishes activity-dependent synaptic plasticity in the dorsolateral striatum, *Neuropharmacology*, pii: S0028-3908(16)30283-0.
- Nasca, C., Zelli, D., Bigio, B., Piccinin, S., Scaccianoce, S., Nistico, R., and McEwen, B.S. (2015) Stress dynamically regulates behavior and glutamatergic gene expression in hippocampus by opening a window of epigenetic plasticity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 4960–4965.
- Lu, B., Nagappan, G., and Lu, Y. (2014) BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **220**, 223–250.
- Thompson, R.M., Weickert, C.S., Wyatt, E., and Webster, M.J. (2011) Decreased BDNF, trkB-TK⁺ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders, *J. Psychiatry Neurosci.*, **36**, 195–203.
- Carvalho, A.L., Caldeira, M.V., Santos S.D., and Duarte, C.B. (2008) Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses, *Br. J. Pharmacol.*, **153**, S310–S324.
- Chang, L.C., Jamain, S., Lin, C.W., Rujescu, D., Tseng, G.C., and Sibille, E. (2014) A conserved BDNF, glutamate- and GABA-enriched gene module related to human depression identified by coexpression meta-analysis and DNA variant genome-wide association studies, *PLoS One*, **9**, e90980.
- Martinez-Turrillas, R., Del Rio, J., and Frechilla, D. (2005) Sequential changes in BDNF mRNA expression and synaptic levels of AMPA receptor subunits in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment, *Neuropharmacology*, **49**, 1178–1188.
- Legutko, B., Szewczyk, B., Pomierny-Chamiolo, L., Nowak, G., and Pilc, A. (2006) Effect of MPEP treatment on brain-derived neurotrophic factor gene expression, *Pharmacol. Rep.*, **58**, 427–430.
- Gulyaeva, N.V. (2016) Studies on stress-induced modulation of long term potentiation in rodent hippocampus: what can we learn about pathogenesis of depression? *Translat. Brain Rhythmicity*, **1**, doi: 10.15761/TBR.1000107.
- Lindholm, J.S., Autio, H., Vesa, L., Antila, H., Lindemann, L., Hoener, M.C., Skolnick, P., Rantamaki, T., and Castren, E. (2012) The antidepressant-like effects of glutamatergic drugs ketamine and AMPA receptor potentiator LY 451646 are preserved in *bdnf*^{+/−} heterozygous null mice, *Neuropharmacology*, **62**, 391–397.
- Liu, W.X., Wang, J., Xie, Z.M., Xu, N., Zhang, G.F., Jia, M., Zhou, Z.Q., Hashimoto, K., and Yang, J.J. (2016) Regulation of glutamate transporter 1 via BDNF-TrkB sig-

- naling plays a role in the anti-apoptotic and antidepressant effects of ketamine in chronic unpredictable stress model of depression, *Psychopharmacology (Berl)*, **233**, 405–415.
28. Jia, N., Li, Q., Sun, H., Song, Q., Tang, G., Sun, Q., Wang, W., Chen, R., Li, H., and Zhu, Z. (2015) Alterations of Group I mGluRs and BDNF Associated with behavioral abnormality in prenatally stressed offspring rats, *Neurochem. Res.*, **40**, 1074–1082.
 29. Numakawa, T., Kumamaru, E., Adachi, N., Yagasaki, Y., Izumi, A., and Kunugi, H. (2009) Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release via a glutamate transporter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 647–652.
 30. Vasquez, C.E., Riener, R., Reynolds, E., Britton, G.B. (2014) NMDA receptor dysregulation in chronic state: a possible mechanism underlying depression with BDNF downregulation, *Neurochem. Int.*, **79**, 88–97.
 31. Alt, A., Nisenbaum, E.S., Bleakman, D., and Witkin, J.M. (2006) A role for AMPA receptors in mood disorders, *Biochem. Pharmacol.*, **71**, 1273–1288.
 32. Koike, H., Fukumoto, K., Iijima, M., and Chaki, S. (2013) Role of BDNF/TrkB signaling in antidepressant-like effects of a group II metabotropic glutamate receptor antagonist in animal models of depression, *Behav. Brain Res.*, **238**, 48–52.
 33. Liu, C.Y., Jiang, X.X., Zhu, Y.H., and Wei, D.N. (2012) Metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine produces antidepressant effects in rats: role of brain-derived neurotrophic factor, *Neuroscience*, **223**, 219–224.
 34. Henderson, T.A. (2016) Practical application of the neuroregenerative properties of ketamine: real world treatment experience, *Neural Regen. Res.*, **11**, 195–200.
 35. Kim, H.K., Nunes, P.V., Oliveira, K.C., Young, L.T., and Lafer, B. (2016) Neuropathological relationship between major depression and dementia: A hypothetical model and review, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **67**, 51–57.
 36. Kim, Y.K., and Na, K.S. (2016) Role of glutamate receptors and glial cells in the pathophysiology of treatment-resistant depression, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **70**, 117–126.
 37. Whleb, E.S., Gerhard, D., Thomas, A., and Duman, R.S. (2016) Molecular and cellular mechanisms of rapid-acting antidepressants ketamine and scopolamine, *Curr. Neuropharmacol.*, Mar. 8.
 38. Browne, C.A., and Lucki, I. (2013) Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants, *Front. Pharmacol.*, **4**, doi: 10.3389/fphar.2013.00161.
 39. Monteggia, L.M., Gideons, E., and Kavalali, E.T. (2013) The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine, *Biol. Psychiatry*, **73**, 1199–1203.
 40. Bjorkholm, C., and Monteggia, L.M. (2015) BDNF – a key transducer of antidepressant effects, *Neuropharmacology*, **102**, 72–79.
 41. Scheuing, L., Chiu, C.T., Liao, H.M., and Chuang, D.M. (2015) Antidepressant mechanism of ketamine: perspective from preclinical studies, *Front. Neurosci.*, **9**, doi: 10.3389/fnins.2015.00249.
 42. Lepack, A.E., Fuchikami, M., Dwyer, J.M., Banasr, M., and Duman, R.S. (2014) BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **18**, doi:10.1093/ijnp/pyu033.
 43. Pochwat, B., Sowa-Kucma, M., Kotarska, K., Misztak, P., Nowak, G. and, Szewczyk, B. (2015) Antidepressant-like activity of magnesium in the olfactory bulbectomy model is associated with the AMPA/BDNF pathway, *Psychopharmacology (Berl.)*, **232**, 355–367.
 44. Duman, R.S. (2014) Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections, *Dialogues Clin. Neurosci.*, **16**, 11–27.

INTERPLAY BETWEEN BRAIN BDNF AND GLUTAMATERGIC SYSTEMS: A BRIEF STATE OF THE EVIDENCE AND REVIEW OF ASSOCIATION WITH PATHOGENESIS OF DEPRESSION

N. V. Gulyaeva

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology,
Russian Academy of Sciences, 117485 Moscow, Russia;
E-mail: nata_gul@mail.ru*

Received October 25, 2016

Revision received November 11, 2016

The excitatory glutamate neurotransmitter system and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) system are principally involved in phenomena of cellular and synaptic plasticity. These systems are interacting, and disclosing mechanisms of such interactions is critically important for understanding the machinery of neuroplasticity and its modulation in normal and pathological situations. The short state of evidence reviewed addresses experimentally confirmed connections of these mechanisms and their potential relation to the pathogenesis of depression. The connections between the two systems are numerous and bidirectional, providing for mutual regulation of the glutamatergic and BDNF systems. The available data suggest that it is complex and well coordinating nature of these connections that secures optimal synaptic and cellular plasticity in the normal brain. Both systems are associated with the pathogenesis of depression, and the disturbance of tight and well-balanced associations between them results in unfavorable changes in neuronal plasticity underlying depressive disorders and other mood diseases.

Keywords: BDNF, glutamate, TrkB, glutamate receptors, neuronal plasticity, synaptic plasticity, depression