

DOI 10.22363/2313-0245-2021-25-2-114-126

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Регуляция нейрогенеза и церебрального ангиогенеза продуктами протеолиза клеточных белков

Е.А. Тепляшина*, Ю.К. Комлева,
Е.В. Лычковская, А.С. Дейхина, А.Б. Салмина

Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Российская Федерация
* elenateplyashina@mail.ru

Аннотация. Развитие головного мозга представляет собой уникальный процесс, характеризующийся механизмами, определяемыми как нейропластичность (синаптогенез, элиминация синапсов, нейрогенез, церебральный ангиогенез). Многие нарушения развития головного мозга, повреждение головного мозга, а также старение проявляются неврологическим дефицитом, в основе которого — абберрантная нейропластичность. Присутствие стволовых и прогениторных клеток в нейрогенных нишах головного мозга обеспечивает образование новых нейронов, способных интегрироваться в предсуществующие синаптические ансамбли. Определяющими факторами для клеток нейрогенной ниши являются активность сосудистого скаффолда и наличие активных регуляторных молекул, формирующих оптимальное микроокружение. Установлено, что внутримембранный регулируемый протеолиз играет важную роль в контроле процессов нейрогенеза в нейрогенных нишах головного мозга. Молекулы, генерируемые за счет активности специфических протеаз, могут стимулировать или подавлять активность стволовых и прогениторных клеток, их пролиферацию и дифференцировку, миграцию и интеграцию вновь образованных нейронов в синаптические ансамбли. Локальный неангиогенез поддерживает процессы нейрогенеза в нейрогенных нишах, что гарантируется мультивалентным действием пептидов, формирующихся из трансмембранных белков. Идентификация новых молекул-регуляторов процессов нейропластичности (нейрогенез и ангиогенез) из числа ферментов, субстратов и продуктов внутримембранного протеолиза обеспечит разработку протоколов регистрации процессов нейропластичности и эффективной фармакологической модуляции.

Ключевые слова: головной мозг, нейрогенез, церебральный ангиогенез, стволовые клетки, прогениторные клетки, регулируемый внутримембранный протеолиз

Вклад авторов: Тепляшина Е.А. — анализ данных литературы по проблематике исследования, редактирование текста; Комлева Ю. К. — разработка дизайна и методологии, проведение исследования и статистический анализ, подготовка текста; Лычковская Е.В. — анализ данных литературы по проблематике исследования; Дейхина А.С. — перевод статьи на английский язык; Салмина А.Б. — разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения РФ (2018—2020 гг.).

© Тепляшина Е.А., Комлева Ю.К., Лычковская Е.В., Дейхина А.С., Салмина А.Б., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Поступила 20.01.2021. Принята 11.02.2021.

Для цитирования: Тепляшина Е.А., Комлева Ю.К., Лычковская Е.В., Дейхина А.С., Салмина А.Б. Регуляция нейrogenеза и церебрального ангиогенеза продуктами протеолиза клеточных белков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 2. С. 114—126. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-2-114-126

Regulation of neurogenesis and cerebral angiogenesis by cell protein proteolysis products

E.A. Teplyashina*, Y.K. Komleva,
E.V. Lychkovskaya, A.S. Deikhina, A.B. Salmina

Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

*Corresponding author: elenateplyashina@mail.ru

Annotation. Brain development is a unique process characterized by mechanisms defined as neuroplasticity (synaptogenesis, synapse elimination, neurogenesis, and cerebral angiogenesis). Numerous neurodevelopmental disorders brain damage, and aging are manifested by neurological deficits that are caused by aberrant neuroplasticity. The presence of stem and progenitor cells in neurogenic niches of the brain is responsible for the formation of new neurons capable of integrating into preexisting synaptic assemblies. The determining factors for the cells within the neurogenic niche are the activity of the vascular scaffold and the availability of active regulatory molecules that establish the optimal microenvironment. It has been found that regulated intramembrane proteolysis plays an important role in the control of neurogenesis in brain neurogenic niches. Molecules generated by the activity of specific proteases can stimulate or suppress the activity of neural stem and progenitor cells, their proliferation and differentiation, migration and integration of newly formed neurons into synaptic networks. Local neoangiogenesis supports the processes of neurogenesis in neurogenic niches, which is guaranteed by the multivalent action of peptides formed from transmembrane proteins. Identification of new molecules regulating the neuroplasticity (neurogenesis and angiogenesis). i. e. enzymes, substrates, and products of intramembrane proteolysis, will ensure the development of protocols for detecting the neuroplasticity markers and targets for efficient pharmacological modulation.

Key words: brain, neurogenesis, cerebral angiogenesis, stem cell, progenitor cell, regulated intramembrane proteolysis

Author contributions. E. A. Teplyashina — analysis of the literature on the subject of research, editing the text; Y.K. Komleva — design and methodology development, research and statistical analysis, text writing; E. V. Lychkovskaya — analysis of the literature on the subject of research; A. S. Deikhina — translation of the article; A.B. Salmina — development of the concept, approval of the final version of the article.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was supported by the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation (2018—2020).

Received 20.01.2021. Accepted 11.02.2021.

For citation: Teplyashina E.A., Komleva Y.K., Lychkovskaya E.V., Deikhina A.S., Salmina A.B. Regulation of neurogenesis and cerebral angiogenesis by cell protein proteolysis products. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(2):114—132. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-2-114-132

Нейрогенез и пластичность головного мозга

Развитие головного мозга сопряжено с широким спектром клеточных и молекулярных событий, определяющих феномен нейропластичности. Важную роль в пластичности мозга играют стволовые и прогениторные клетки, которые дают начало клеткам нейрональной, астроглиальной и олигодендроглиальной природы. Известно, что стволовые клетки проявляют два основных фундаментальных свойства: 1) самообновление, что необходимо для поддержания пула стволовых клеток, готовых принять сигнал из микроокружения к пролиферации; 2) мультипотентность, при которой стволовая клетка формирует прогениторные клетки, способные дифференцироваться в другие типы клеток. Эти события протекают в пределах клоногенных ниш, формирующих оптимальное микроокружение для выживания и развития стволовых и прогениторных клеток. Концепция, согласно которой стволовые клетки находятся в специализированных нишах, впервые была предложена в 1970-х годах [1], но только в 2000-х годах был достигнут существенный прогресс в описании как клеточных компонентов ниш, так и их функциональных взаимодействий в различных тканях [2].

Нейрогенез у млекопитающих определяется как процесс, который приводит к генерации функциональных нейронов из нейральных стволовых клеток (neural stem cells, NSCs). Этот процесс включает в себя поддержание пула стволовых клеток, вступление их в клеточный цикл, пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток-потомков стволовых и прогениторных клеток, интеграцию вновь образованных нейронов в предсуществующие синаптические ансамбли [3]. NSCs и клетки-предшественники (neural progenitor cells, NPCs) обладают достаточно высоким регенеративным потенциалом, так как способны дифференцироваться в три типа клеток ЦНС — нейроны, астроциты и олигодендроциты, будучи, однако, весьма уязвимой популяцией клеток при патологии головного мозга и при физиологическом старении [4—6].

В период эмбрионального развития млекопитающих нервная трубка состоит из одного слоя нейро-

эпителиальных клеток, которые могут подвергаться делению. В эмбриональном нейрогенезе нейроэпителиальные клетки могут следовать симметричному делению, формируя две дочерные клетки. При дальнейшем развитии нейроэпителиальные клетки начинают подавлять свои эпителиальные признаки и происходит постепенное приобретение глиальных свойств, чтобы в конечном итоге становится однородной популяцией радиальной глии. Клетки радиальной глии представляют собой пул NSCs с глиальным фенотипом, присутствующие в развивающемся мозге и сохраняющимися в субветрикулярной (SVZ) и субгранулярной (SGZ) зонах постнатального и взрослого мозга [7], прогениторные клетки активно пролиферируют и дифференцируются. Клетки радиальной глии подвергаются асимметричному дифференцирующему делению, генерируя новую клетку радиальной глии и базальную прогениторную клетку [8, 9]. Обнаружено, что базальная прогениторная клетка дополнительно симметрично делится для генерации двух нейробластов и в конечном итоге дифференцируется в нейроны [10].

В постнатальном периоде развития основной вклад в нейрогенез вносят популяции стволовых и прогениторных клеток, находящиеся в пределах нейрогенных ниш, где, благодаря микроокружению, формируемому клетками эндотелия, астроглии, они могут дать начало новым нейронам. И в эмбриональном, и в постнатальном периодах развития организма процессы нейрогенеза тесно сопряжены с механизмами клеточной гибели (апоптоз), особенно на стадии пролиферации прогениторных клеток.

В настоящее время общепринятой является точка зрения о том, что нейрогенез в эмбриональном периоде развития важен для формирования структур мозга, тогда как нейрогенез в постнатальном периоде актуален с точки зрения нейропластичности как таковой: появление новых нейронов важно для формирования памяти с достаточной разрешающей способностью, обучения и эмоций. Интенсивность нейрогенеза в разные стадии постнатального развития может существенно различаться, более того, до сих пор нет консенсуса по поводу интенсивности постнатального нейрогенеза у высших приматов

и человека. Вместе с тем влияние различных факторов (физических, химических, биологических, в том числе социальных) на нейрогенез, а также его нарушения при развитии широкого спектра заболеваний центральной нервной системы неоспоримы в современной нейробиологии и неврологии.

Методологические аспекты регистрации интенсивности нейрогенеза *in vitro* и *in vivo*

Изучение нейрогенеза в эмбриональном и взрослом головном мозге является одним из активно развивающихся направлений современной нейробиологии. Методологически это сопряжено с некоторыми сложностями, что обусловлено как малой доступностью методов для прижизненной визуализации событий в нейрогенных нишах, так и вариабельностью процесса нейрогенеза при действии большого числа внешних факторов, влияющих на процессы пролиферации и дифференцировки клеток.

Наиболее распространенный метод маркировки делящихся клеток подразумевает регистрацию включения молекулы-зонда в реплицирующуюся ДНК во время митоза. Раньше для этих целей использовался 3Н-тимидин, позволяющий проводить радиографическое отслеживание клеток в ткани, в 1990-х годах был впервые применен BrdU (бром-дезоксисуридин), позже — IdU и CldU (йодидный и хлоридный эквиваленты уридина соответственно), что позволило идентифицировать вновь образованные клетки иммуногистохимически [11].

Фенотипирование NSCs/NPCs в образцах ткани головного мозга или в культуре *in vitro* осуществляется по оценке экспрессии большого спектра молекул (Таблица 1).

«Молчащие» и активированные NSCs/NPCs могут быть фенотипированы по наличию следующего антигенного состава: В SVZ «молчащие» NSCs имеют экспрессионный профиль GFAP+CD133+Nestin-, активированные NSCs — GFAP+CD133+Nestin+, а также экспрессируют монокарбоксилатные транспортеры MCT1 для активного транспорта лактата. В SGZ «молчащие» NSCs имеют экспрессионный профиль GFAP+Nestin+PCNA-, активированные NSCs —

GFAP+(-)+Nestin+PCNA++ и имеют низкий уровень экспрессии MCT1 в силу уже подавленного в них (по сравнению с «молчащими» клетками) гликолиза и сниженной продукции лактата [12]. Медленно делящиеся NSCs (так называемый 1-й тип клеток, соответствующий радиальной глии и имеющий два морфологических подкласса, один из которых — клетки с горизонтальными отростками — отличается активной пролиферацией) характеризуется экспрессией Pax6 и отсутствием экспрессии NeuroD1, тогда как амплифицирующиеся прогениторные клетки (так называемый 2-й тип клеток) характеризуются одновременной экспрессией Pax6 и NeuroD1, в то же время NeuroD1 коэкспрессируется с Tbr1 на прогениторных клетках 3-го типа, которые митотически активны, но уже экспрессируют маркеры нейральной дифференцировки [13]. Примечательно, что морфологически отличающиеся NSCs могут по-разному отвечать на митогенные стимулы (например, активацию Notch-сигналинга) [14]. Считается, что супрессия нейрогенеза при старении связана с увеличением относительного количества «молчащих» NSCs и истощением их ресурсов к активации [15].

В процессе развития от клеток радиальной глии до зрелых нейронов экспрессия различных белков-маркеров, а также морфология и активность клеток существенно меняются. В частности, в SGZ гиппокампа клетки, относящиеся к группе NSCs/NPCs, характеризуются экспрессией GFAP, Sox2, NeuroD, PSA-NCAM, Nestin, Pax6, имеют округлую форму, у них отсутствует электровозбудимость. Нейробласты продолжают экспрессировать NeuroD, PSA-NCAM, в них появляется экспрессия DCX, формируются отростки, они демонстрируют высокий уровень электровозбудимости, а ГАМК вызывает в них возбуждающий эффект. В незрелых нейронах, которые демонстрируют способность к миграции, экспрессируются DCX, NeuN, Prox1, их отростки достигают других субрегионов гиппокампа, появляются электрофизиологические признаки внутригиппокампальной интеграции клеток, ГАМК начинает проявлять ингибиторную активность, а глутамат — возбуждающую, именно в этих клетках

впервые регистрируется экспрессия генов немедленного раннего ответа (*c-fos*, *jun*, *Arc*, *Homer1*), что соответствует ответу клеток на стимулирующее действие нейромедиаторов. В зрелых нейронах экспрессируются *NeuN*, *Prox1*, кальбиндин, отростки

имеют большую степень разветвленности, формируются стабильно активные синапсы, проявляются все характеристики синаптической пластичности, клетки отвечают экспрессией генов немедленного раннего ответа на стимуляцию [16].

Таблица 1

Основные маркеры, экспрессируемые нейральными стволовыми клетками

№	Маркер	Краткая характеристика	Источник
1	Nestin	Нейроэпителиальный белок стволовых клеток, который экспрессируется в NSCs и исчезает при дифференцировке. Является необходимым для выживания и самообновления NSCs.	[92]
2	Sox2	Транскрипционный фактор, имеет высокую экспрессию в эмбриональных стволовых клетках и NSCs взрослого мозга во время развития, а также в клетках, которые дифференцируются по глиальному пути.	[93]
3	Notch1	Трансмембранный рецептор, который регулирует формирование, миграцию и дифференцировку нейрональных клеток.	[3]
4	HES1 и HES3	Транскрипционные факторы, которые поддерживают симметричное деление стволовых клеток.	[94]
5	Vimentin	Белок промежуточных филаментов, который экспрессируется в глиальных клетках (радиальная глия, незрелые астроциты).	[3]
6	PAX6	Фактор транскрипции, который обладает способностью определять путь развития клеток нейрональной природы.	[95]
7	GFAP	Глиальный фибриллярный кислый белок, известный как маркер астроцитов и клеток радиальной глии.	[96]
8	Mash1	Транскрипционный фактор, необходимый для эмбриональной нейрональной дифференцировки.	[97]
9	GLAST и GLT1	Глутаматные транспортеры — маркеры клеток глиальной природы.	[98]

Оценка нейрогенеза *in vitro* может быть осуществлена с использованием технологий анализа пролиферации клеток в режиме реального времени, например, с применением технологии xCelligence [17], однако такие результаты должны сопоставляться с данными иммунофенотипирования.

Существенным лимитирующим фактором в оценке нейрогенеза является трудность в его регистрации *in vivo*. Для преодоления этого ограничения были предложены различные подходы, в частности, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография, функциональная магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [18—20].

Нейрогенные ниши головного мозга

В мозге взрослого млекопитающего нейрогенез весьма лимитирован и продолжается в течение всей жизни в нейрогенных нишах двух регионах: субвен-

трикулярной зоне (SVZ) боковых желудочков (LV) и субгранулярной зоне (SGZ) зубчатой извилины в гиппокампе [21, 22].

В SVZ взрослого мозга GFAP-экспрессирующие астроциты представляют собой популяцию NSCs (так называемые В/В1 клетки), причем В-клетки взаимодействуют с кровеносными сосудами. Сформировавшиеся нейробласты и незрелые нейроны мигрируют у млекопитающих (не у высших приматов) по роstralному миграционному тракту в обонятельные луковицы, где они дифференцируются в зрелые нейроны и остаются в пределах гранулярного и перигломерулярного слоев. Примечательно, что у высших приматов незрелые клетки тоже мигрируют из SVZ, но, вероятнее всего, они ориентированы на восполнение структурных дефектов в участках повреждения головного мозга [23].

В SGZ гиппокампа взрослого мозга GFAP+Nestin+Sox2+ клетки радиальной глии (RGL) (I тип клеток) представляют собой «молчашие»

NSCs, активация которых приводит к образованию прогениторных клеток (тип 2a, тип 2b). Стволовые и прогениторные клетки развиваются до незрелых нейронов (тип 3), мигрирующих во внутренний гранулярный слой зубчатой извилины, где они дифференцируются до зрелых гранулярных клеток. Новые нейроны, отличающиеся повышенной возбудимостью, направляют свои отростки в молекулярный слой и проецируют аксоны к СА3 субрегиону гиппокампа, что обеспечивает их полную функциональную интеграцию, что, начиная от процесса активации NSCs, может занимать, по разным данным, от 2 до 6 недель [24]. Важно отметить, что при образовании 3-го типа клеток (незрелые нейроны) значительно интенсифицируется процесс апоптоза (около 1—2 недель с момента активации NSCs), что важно для контроля популяции вновь образующихся нейронов.

Интересно отметить, что важным отличием незрелых и зрелых нейронов, образующихся в динамике нейрогенеза, является их ответ на действие ГАМК. Известно, что в пренатальном периоде ГАМК действует на нейроны головного мозга как возбуждающий нейромедиатор, однако в интранатальном периоде благодаря эффектам окситоцина, чья концентрация значительно возрастает во время родов, происходит «переключение» возбуждающего эффекта ГАМК на ингибиторный, который сохраняется на протяжении всей жизни организма. Однако ответ нейробластов и незрелых нейронов в нейрогенных нишах также демонстрирует возбуждающий эффект ГАМК, что, как и в случае пренатального развития, обусловлено особенностями экспрессии хлорных транспортеров NKCC1, KCC2 [25, 26].

В ряде экспериментальных исследований было убедительно показано, что различные факторы и сигналы регулируют образование, деление и миграцию клеток-предшественников, в частности, нейротрансмиттеры, нейропептиды, гормоны, цитокины, внешние стимулы, инициирующие процессы обучения, запоминания, выражения эмоций, а также сложные формы поведения и стресс-ответ организма [26—29]. В то же время появляется все больше свидетельств того, что мозг взрослого млекопитающего содер-

жит другие нейрогенные ниши, которые способны генерировать новые нейроны и глиальные клетки, особенно после повреждения или после некоторых индуктивных стимулов, например, в участках повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (при ишемическом повреждении головного мозга), в некоторых регионах головного мозга, где сохраняются клетки с пролиферативным потенциалом (например, в гипоталамусе, миндалевидном теле, в мозжечке) [30—33]. Не менее существенным может оказаться вклад нейронов с пролонгированной незрелостью, которые обнаруживаются в коре головного мозга на протяжении всей жизни млекопитающих и потенциально могут участвовать в формировании новых клеток нейрональной природы [34, 35], а также астроцитов паренхимы головного мозга (кора, стриатум), чья конверсия в стволовые клетки была экспериментально доказана [36, 37]. Вместе с тем нельзя игнорировать наблюдения, ставящие под сомнение значимость процессов нейрогенеза во взрослом мозге человека: не исключено, что образование новых нейронов практически полностью приостанавливается после 7—13-летнего возраста [38, 39].

Важной составляющей нейропластичности является церебральный ангиогенез, что обеспечивает образование так называемого васкулярного скаффолда для развивающихся клеток нейрональной и глиальной природы, при этом структурная и функциональная целостность эндотелиального слоя диктует особенности нейрогенеза в нейрогенных нишах: в SVZ повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера (например, вследствие меньшего покрытия эндотелия и перicyтов отростками периваскулярной астроглии) необходима для секреции в нишу факторов роста и других регуляторных молекул, тогда как в SGZ проницаемость стенки церебральных микрососудов существенно ниже, и основная часть гуморальных факторов, регулирующих нейрогенез, секретируется локально [40, 41].

Известно, что церебральный неоангиогенез индуцируется после перенесенного ишемического повреждения головного мозга [42] и при нейродегенерации [43], причем проницаемость таких вновь образованных сосудов повышена, что, вероятно, от-

ответственно за формирование новых сайтов нейрогенеза в поврежденном мозге, например, в стенке 3-го и 4-го желудочков [33]. Позже было показано, что эти события сопряжены с активностью механизмов, утилизирующих Notch-сигналинг: клетки эндотелия и перициты церебральных микрососудов начинают экспрессировать лиганд Notch-рецептора — Delta-like ligand —4 (DLL4) — в ответ на высокий уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor — VEGF) в системной циркуляции, что приводит к активации митоза NSCs и запуску процесса нейрогенеза в стенках желудочков головного мозга [44]. Очевидно, что не менее важную роль неангиогенез играет при развитии головного мозга и при реализации феномена нейропластичности: например, инсулиноподобный фактор роста-1 (insulin-like growth factor-I — IGFR-I) и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor (VEGF) стимулируют при физической и когнитивной нагрузке и нейрогенез, и церебральный ангиогенез [45—47].

Механизмы развития сосудов базируются на дивергенции ключевых свойств клеток церебрального эндотелия (tip-клетки, экспрессирующие DLL4, и stalk-клетки, экспрессирующие Notch-рецептор в ответ на действие VEGF), и это обеспечивает миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток с ангиогенным потенциалом в ткани головного мозга, контролируемую активностью Hes/Neu факторов транскрипции в клетках [48]. Иными словами, VEGF выступает в этом контексте как важный регулятор ангиогенного спрутинга, будучи секретлируемым клетками эндотелия, астроглии и нейронами в участках интенсивного неангиогенеза, например, за счет активности гипоксия-индуцибельного фактора-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) [48].

Не менее актуальным может быть увеличение локальной концентрации лактата как продукта метаболической активности астроцитов в пределах нейроваскулярной единицы головного мозга [49] и действие некоторых «неклассических» проангиогенных факторов, например, β -амилоида ($A\beta$) [50]. Tip-клетки эндотелия характеризуются высоким уровнем экспрессии рецепторов VEGFR (VEGFR) второго типа (VEGFR2) по сравнению с рецепторами первого типа

(VEGFR1 или Flt1), что отличает их от stalk-клеток, следующих за ними в растущем сосуде [48]. Растворимая форма VEGFR1 проявляет антиангиогенное действие, что ассоциировано с активностью Wnt-сигналинга, инициируемого взаимодействием Wnt-лиганда с трансмембранным рецептором семейства Frizzled с последующей активацией транскрипции генов через β -катенин, мигрирующий в ядро клетки [51]. В целом, вклад механизмов, связанных с активацией ангиогенеза и формированием сосудистого скаффолда в нейрогенных нишах головного мозга, настолько значим, что общепризнанной является необходимость реконструкции такого скаффолда при моделировании нейрогенной ниши *in vitro* [52], а также для формирования функционально компетентных органоидов головного мозга из индуцированных плюрипотентных клеток (induced pluripotent stem cells — iPSCs) [53]. Частично аналогичные задачи решаются при создании сфероидных моделей гематоэнцефалического барьера и нейроваскулярной единицы головного мозга [54].

Вместе с тем актуальными остаются вопросы о том, что определяет судьбу стволовых и прогениторных клеток в нейрогенной нише, как скоординированы между собой процессы нейрогенеза и церебрального ангиогенеза. Очевидно, что действие разнообразных факторов, стимулирующих (обогащенная многостимульная среда, когнитивный тренинг) и подавляющих (стресс, недостаток нутриентов) нейрогенез, в конечном счете, приводит к динамическим изменениям транскрипционной активности в NSCs/NPCs и параметрам функционирования клеток васкулярного скаффолда в нейрогенной нише.

Протеолиз клеточных белков и регуляция нейрогенеза и церебрального ангиогенеза

На протяжении последних двух десятилетий внимание исследователей привлечено к механизмам формирования и реализации эффектов продуктов протеолиза мембранных белков. В совокупности эти механизмы относятся к феномену так называемого внутримембранного регулируемого протеолиза (regulated intramembrane proteolysis — RIP), который

обеспечивает генерацию пептидов с различной биологической активностью. RIP реализуется в клетках за счет активности интрамембранных ферментов (пресенилин, протеаза S2P, ромбовидная сериновая протеаза), других протеаз (например, шеддаз, которые генерируют внеклеточные фрагменты трансмембранных белков), мишенью действия которых являются трансмембранные белки с различной топологией, а результатом действия — генерация внеклеточного и внутриклеточного фрагментов пептидов [55, 56]. Ферментный комплекс (γ -секретаза) состоит из 4-х белков (пресенилин, никастрин, Aph-1, Pen-2), результатом работы этого комплекса является образование пептидов, которые могут транслоцироваться в ядро клетки и инициировать транскрипцию генов, либо могут связываться в цитозоле с другими белками и участвовать в сигнальной трансдукции [55]. К настоящему времени роль γ -секретазы в (пато)физиологии эмбрионального и взрослого головного мозга (с точки зрения развития головного мозга, механизмов реализации синаптической пластичности) хорошо изучена [57, 58]. Например, подавление активности γ -секретазы имеет своим результатом интенсификацию дифференцировки NPCs (в β -катенин-зависимом формате) *in vitro* [59].

Субстратами для ферментов RIP могут выступать Notch-рецептор (генерируемый в клетках в результате его связывания с лигандами Delta или Jagged и активности металлопротеиназ), рецептор 1-го типа VEGF (VEGFR1), белок-предшественник амилоида (APP), рецептор IGF-I (insulin-like growth factor-I receptor — IGF-IR), рецептор эпидермального фактора роста (Erb4), кадгерин, CD44, другие разнообразные рецепторные протеинкиназы, например, VEGFR3, FGFR4, TRKA, MUSK, MER, TYRO3, ERNA2, ERNA5, ERNA7, ERNB3, ERNB4, and ERNB6, и другие молекулы [55, 60, 61]. В частности, установлено, что пресенилин катализирует интрамембранный и внутриклеточный протеолиз Notch и APP, что важно для генерации биологически активных фрагментов этих пептидов, высвобождающихся во внеклеточное пространство ($N\beta$, $A\beta$) или мигрирующих в цитозоль и ядро клетки (Notch intracellular domain — NICD, Amyloid precursor

protein intracellular domain — AICD), а также участвует в протеолитической деградации бета-катенина в Wnt-сигналинге [62, 63].

При протеолизе Notch образуется NICD, который перемещается в ядро клетки и, взаимодействуя с ДНК-связывающим белком CSL (который в отсутствие NICD находится в комплексе с гистон-деацетилазой HDAC1 и подавляет транскрипцию соответствующих ген), а также с белком Mastermind, запускает транскрипцию генов, в частности, *c-Myc*, *cyclin D1*, *p21*, *IL-4*, а также *Hes* и *Hey*, которые кодируют транскрипционные факторы, предотвращающие дифференцировку и сохраняющие пул NSCs [64]. При протеолизе APP генерируется AICD, который транслоцируется в ядро клетки и, будучи стабилизированным в клетке за счет взаимодействия с белком Fe65 или за счет образования комплекса с гистон-ацетилтрансферазой Tip60, регулирует экспрессию генов, в частности, *GSK3 β* , *p53*, *Hes1*, *LRP1* и др. [65].

Было обнаружено, что осцилляции экспрессии генов *Hes1* и *Ascl1* характеризуют конверсию «молчащих» NSCs в активные стволовые клетки, вступающие в клеточный цикл: высокая экспрессия *Hes1* и низкая экспрессия *Ascl1* характеризуют состояние «покоя» стволовых клеток головного мозга [66, 67]. С учетом того, что *Ascl1* играет важную стимулирующую роль в Wnt-сигналинге, а *Hes1* выступает в качестве молекулы-эффектора Notch, не удивительно, что Wnt/Notch-сигнальная трансдукция определяет дальнейшую судьбу NSCs/NPCs, в частности, их развитие по нейрональному или глиальному пути [68]. В целом, Notch-сигналинг является важным фактором регуляции активности процессов нейрогенеза [69]. Wnt/Notch-сигналинг актуален и для процессов ангиогенеза [70], которые сопровождают механизмы нейропластичности. В частности, установлено, что судьба клеток в составе нейрогенных ниш в значительной степени зависит от сосудистого скаффолда, а проницаемость сосудистой стенки определяет биодоступность многих молекул с регуляторной активностью в нише [41, 49]. Интересно, что между двумя путями, связанными с протеолизом Notch и APP, вероятно, существуют

антагонистические отношения: в частности, образующийся AICD подавляет транскрипционную активность NICD [71]. Такой тип взаимодействий находит свое отражение, например, в реализации проангиогенной активности APP и A β , что ассоциировано с подавлением Notch-сигналинга в клетках церебрального эндотелия и перицитах [50].

Кроме того, NICD выступает в качестве «интегратора» нескольких важных сигнальных путей (Wnt, HIF-1), что во многом определяется NICD-контролируемой экспрессией транскрипционного фактора Hes [72]. Так, например, объектом Notch-опосредованной регуляции выступает метаболизм стволовых или прогениторных клеток. Известно, что активация NSCs/NPCs сопровождается значимыми изменениями их метаболического статуса. В частности, «молчащие» стволовые клетки SVZ демонстрируют зависимость от продукции лактата и окисления жирных кислот, тогда как стимуляция их пролиферативной активности приводит к увеличению вклада митохондриального дыхания, интенсификации митохондриального биогенеза, снижению утилизации жирных кислот [73—75]. Гены, кодирующие белки-ферменты гликолиза, транспортеры глюкозы, а также репрессоры цикла Кребса, находятся под позитивным контролем Notch, иными словами, активность Notch-сигналинга способствует развитию в тканях эффекта Варбурга [76], что, очевидно, необходимо для поддержания популяции «молчащих» стволовых клеток и их плюрипотентности. Это, в частности, было показано при активации Notch-Hes1 сигнальной трансдукции и соответствовало активации транскрипционного фактора HIF-1 [77]. Если Notch-сигналинг подавлен, то NSCs в нейрогенных нишах взрослого мозга быстро вступают в митоз, нейрогенез интенсифицируется, однако очень скоро пул стволовых клеток полностью истощается [78]. Таким образом, метаболические изменения, диктуемые, в числе прочих факторов, активностью Notch-опосредованных механизмов, необходимы для поддержания адекватного уровня «молчащих» NSCs, которые потенциально смогут дать начало новым нейронам в течение всей жизни организма. В соответствии с теорией гиппокампального клиренса истощение процесса нейрогенеза

приведет к неэффективной экстрагиппокампальной консолидации новых воспоминаний, но не затронет (или даже улучшит) сохранение старых воспоминаний [79].

Примечательно, что нейрогенез в стриатуме и в коре головного мозга из постмитотических дифференцированных астроцитов может быть инициирован подавлением в этих клетках Notch-сигналинга (например, после ишемического повреждения), причем полноценное прохождение всех этапов нейрогенеза из астроглии паренхимы мозга требует (на стадии амплифицирующихся нейробластов) дополнительного действия эпидермального фактора роста [37, 80].

Известно, что еще один продукт RIP — AICD — выступает в качестве супрессора пролиферации NPCс и индуктора апоптоза нейронов, хотя есть и данные, свидетельствующие о противоположных эффектах. Внеклеточный A β стимулирует пролиферацию NPCс и миграцию нейробластов, способствует их дифференцировке в нейроны, но проявляет такие эффекты только в физиологических (пикомолярных), но не супрафизиологических (нанолярных) концентрациях [81, 82]. Кроме того, показано, что подавление активности γ -секретазного комплекса нарушает процессы ангиогенеза и барьерогенеза в развивающемся головном мозге, тогда как присутствие в среде культивирования церебральных эндотелиоцитов A β в низких концентрациях оказывает проангиогенный эффект [83, 84]. Действуя в высоких концентрациях, A β провоцирует развитие aberrантного ангиогенеза, характеризующегося избыточным образованием сосудистой сети с патологически увеличенной проницаемостью [43], вероятно, через взаимодействие с RAGE-рецепторами [85].

Контролируемому интрамембранному протеолизу подвергаются и рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF (VEGFR1, VEGFR3), который является мощным регулятором процессов нейрогенеза и ангиогенеза. VEGFR1 с большей аффинностью связывает VEGF-A, а опосредованное активностью γ -секретазы образование внутриклеточного пептида из VEGFR1 приводит к подавлению ангиогенеза и является, таким образом, антагонистическим по отно-

шению к эффектам активации VEGFR2 [86]. Действуя через VEGFR1, VEGF-A выступает в качестве пронейрогенного фактора, стимулирующего пролиферацию и миграцию NPCs и, вероятно, нейробластов [87—89]. Еще один субстрат RIP — VEGFR3 — экспрессируется на клетках радиальной глии в SVZ и необходим как для процессов нейрогенеза, так и церебрального ангиогенеза [90]. В SGZ гиппокампа активация VEGFR3 актуальна для конверсии «молчащих» NSCs в NPCs и реализацию последующих этапов нейрогенеза [91].

Выводы

Продукты регулируемого интрамембранного протеолиза играют важную роль в регуляции нейрогенеза. Молекулы, генерируемые за счет активности протеаз RIP, могут стимулировать или подавлять активность стволовых и прогениторных клеток, их пролиферацию и дифференцировку, миграцию и интеграцию вновь образованных нейронов в предсуществующие синаптические ансамбли. Локальный неангиогенез поддерживает процессы нейрогенеза в нейрогенных нишах, что гарантируется мультивалентным действием пептидов, формирующихся из трансмембранных белков (например, NICD, AICD). Реципрокные влияния NSCs/NPCs и клеток микрососудов, а также присутствие в составе ниши других клеток-продуцентов факторов, контролируемых нейрогенез (астроциты, микроглия) позволяют сделать вывод о том, что нейрогенная ниша является уникальной моделью, сочетающей в себе активность васкулярного скаффолда, пула клеток с высоким пролиферативным и дифференцировочным потенциалом (NSCs/NPCs), а также иных клеток и гуморальных факторов, регулирующих процессы развития. Идентификация новых молекул-регуляторов процессов нейропластичности из числа ферментов, субстратов и продуктов RIP обеспечит разработку новых протоколов регистрации нейрогенеза, ангиогенеза и их направленной фармакологической модуляции.

Библиографический список / References

- Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells*. 1978;4:7-25.
- Trentesaux C, Striediner K, Pomerants J, et al. From gut to glutes: The critical role of niche signals in the maintenance and renewal of adult stem cells. *Curr Opin Cell Biol*. 2020;63:88-101. doi: 10.1016/j.ceb.2020.01.004.
- Obernier K, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: origin, heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain. *Development*. 2019;146(4). doi: 10.1242/dev.156059.
- Nicaise AM, Willis C, Crocker S, et al. Stem Cells of the Aging Brain. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:247. doi: 10.3389/fnagi.2020.00247.
- Moyse E, Segure S, Lierd O, et al. Microenvironmental determinants of adult neural stem cell proliferation and lineage commitment in the healthy and injured central nervous system. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008;3(3):163-84. doi:10.2174/157488808785740334.
- Shetty AK, Hattiangady B. Grafted Subventricular Zone Neural Stem Cells Display Robust Engraftment and Similar Differentiation Properties and Form New Neurogenic Niches in the Young and Aged Hippocampus. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(9):1204-15. doi: 10.5966/sctm.2015-0270.
- Beattie R, Hippenmeyer S. Mechanisms of radial glia progenitor cell lineage progression. *FEBS letters*. 2017;591(24):3993-4008. doi:10.1002/1873-3468.12906.
- Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annual review of neuroscience*. 2009;32:149-184. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135600.
- Doetsch F. The glial identity of neural stem cells. *Nat Neurosci*. 2003;6(11):1127-34. doi:10.1038/mm1144.
- Kriegstein AR, Götz M. Radial glia diversity: a matter of cell fate. *Glia*. 2003;43(1):37-43. doi:10.1002/glia.10250.
- Taupin P. BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: Paradigms, pitfalls, limitations, and validation. *Brain Research Reviews*. 2007;53(1):198-214. doi:https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.08.002.
- Wang YZ, Plane JM, Jiang P, et al. Concise review: Quiescent and active states of endogenous adult neural stem cells: identification and characterization. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2011;29(6):907-912. doi:10.1002/stem.644.
- Hodge RD, Hevner RF. Expression and actions of transcription factors in adult hippocampal neurogenesis. *Developmental neurobiology*. 2011;71(8):680-689. doi:10.1002/dneu.20882.
- Lugert S, Basak O, Knuckles P, et al. Quiescent and Active Hippocampal Neural Stem Cells with Distinct Morphologies Respond Selectively to Physiological and Pathological Stimuli and Aging. *Cell Stem Cell*. 2010;6(5):445-456. doi:https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.03.017.
- Encinas JM, Sierra A. Neural stem cell deforestation as the main force driving the age-related decline in adult hippocampal neurogenesis. *Behavioural Brain Research*. 2012;227(2):433-439. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.010.
- Aguilar-Arredondo A, Arias C, Zepeda A. Evaluating the functional state of adult-born neurons in the adult dentate gyrus of the hippocampus: from birth to functional integration. *Reviews in the Neurosciences*. 2015;26(3):269. doi:https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0071.
- Salmin VV, Komleva YK, Kuvacheva NV, et al. Differential Roles of Environmental Enrichment in Alzheimer's Type of Neurodegeneration and Physiological Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9(245). doi:10.3389/fnagi.2017.00245.
- Ho NF, Amar S, Holt DJ, et al. In vivo imaging of adult human hippocampal neurogenesis: progress, pitfalls and promise. *Molecular Psychiatry*. 2013;18(4):404-416. doi:10.1038/mp.2013.8.
- Couillard-Despres S, Vreys R, Aigner L, et al. In vivo monitoring of adult neurogenesis in health and disease. *Frontiers in*

Neuroscience. 2011;5:67. doi:10.3389/fnins.2011.00067.

20. Tamura Y, Kataoka Y. PET imaging of neurogenic activity in the adult brain: Toward in vivo imaging of human neurogenesis. *Neurogenesis*. 2017;4(1). e1281861. doi:10.1080/23262133.2017.1281861.

21. Komleva Y, Kuvacheva NV, Malinovskaya NA, et al. Regenerative potential of the brain: Composition and forming of regulatory microenvironment in neurogenic niches. *Human Physiology*. 2016;42:865-873. doi:10.1134/s0362119716080077.

22. Fuentealba LC, Obermier K, Alvarez-Buylla A. Adult Neural Stem Cells Bridge Their Niche. *Cell Stem Cell*. 2012; 10(6):698-708. doi:https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.05.012.

23. Falcão AM, Margues F, Novais A, et al. The path from the choroid plexus to the subventricular zone: go with the flow! *Front Cell Neurosci*. 2012;6:34. doi:10.3389/fncel.2012.00034.

24. Bernstock J, Verheyen J, Huang B, et al. Typical and Atypical Stem Cell Niches of the Adult Nervous System in Health and Inflammatory Brain and Spinal Cord Diseases. in: *Adult Stem Cell Niches*. Edited by Sabine Wislet. IntechOpen. 2014. doi: 10.5772/58599

25. Pontes A, Zhang Y, Hu W. Novel functions of GABA signaling in adult neurogenesis. *Frontiers in Biology*. 2013;8(5). doi: 10.1007/s11515-013-1270-2.

26. Lopatina OL, Malinovskaya N, Komleva YK, et al. Excitation/inhibition imbalance and impaired neurogenesis in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Rev Neurosci*. 2019;30(8):807-820. doi: 10.1515/revneuro-2019-0014.

27. Morgun A, Osipova ED, Shuvaev A, et al. Astroglia-mediated regulation of cell development in the model of neurogenic niche in vitro treated with A β 1-42. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2019;65:366-373. doi: 10.18097/pbmc20196505366.

28. Berdugo-Vega G, Arias-Gil G, Lopez-Fernandes A, et al. Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life. *Nature communications*. 2020;11(1):135. doi: 10.1038/s41467-019-14026-z.

29. Berg DA, Kirkham M, Beljajeva A, et al. Efficient regeneration by activation of neurogenesis in homeostatically quiescent regions of the adult vertebrate brain. *Development*. 2010;137(24):4127-4134. doi: 10.1242/dev.055541.

30. Jurkowski MP, Bettio L, Woo EK, et al. Beyond the Hippocampus and the SVZ: Adult Neurogenesis Throughout the Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020;14(293). doi: 10.3389/fncel.2020.576444.

31. Mooney SJ, Shan K, Yeung S, et al. Focused Ultrasound-Induced Neurogenesis Requires an Increase in Blood-Brain Barrier Permeability. *PLoS One*. 2016; 11(7). e0159892-e0159892. doi: 10.1371/journal.pone.0159892.

32. Feliciano DM, Bordey A, Bonfanti L. Noncanonical Sites of Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2015; 7(10). doi: 10.1101/cshperspect.a018846.

33. Lin R, Cai J, Nathan C, et al. Neurogenesis is enhanced by stroke in multiple new stem cell niches along the ventricular system at sites of high BBB permeability. *Neurobiology of Disease*. 2015;74:229-239. doi: https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.11.016.

34. Varea E, Bellas M, Videira S, et al. PSA-NCAM is Expressed in Immature, but not Recently Generated, Neurons in the Adult Cat Cerebral Cortex Layer II. *Frontiers in Neuroscience*. 2011;5(17). doi: 10.3389/fnins.2011.00017.

35. La Rosa C, Ghibaudi M, Bonfanti L. Newly Generated and Non-Newly Generated "Immature" Neurons in the Mammalian Brain: A Possible Reservoir of Young Cells to Prevent Brain Aging and Disease? *Journal of clinical medicine*. 2019;8(5):685. doi: 10.3390/jcm8050685.

36. Péron S, Berninger B. Reawakening the sleeping beauty in the adult brain: neurogenesis from parenchymal glia. *Curr Opin Genet Dev*. 2015;34:46-53. doi: 10.1016/j.gde.2015.07.004.

37. Magnusson JP, Zamboni M, Santopolo G, et al. Activation of a neural stem cell transcriptional program in parenchymal astrocytes. *eLife*. 2020;9. doi: 10.7554/eLife.59733.

38. Sorrells SF, Paredes M, Cebrian-Silla A, et al. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018;555(7696):377-381. doi: 10.1038/nature25975.

39. Prolisi R, Cozzi B, Bonfanti L. Humans and Dolphins: Decline and Fall of Adult Neurogenesis. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12(497). doi: 10.3389/fnins.2018.00497.

40. Salmina AB, Morgun A, Kuvacheva NA, et al. Establishment of neurogenic microenvironment in the neurovascular unit: the connexin 43 story. *Rev Neurosci*. 2014;25(1):97-111. doi: 10.1515/revneuro-2013-0044.

41. Pozhilenkova EA, Lopatina OL, Komleva YK, et al. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Rev Neurosci*. 2017;28(4):397-415. doi: 10.1515/revneuro-2016-0071.

42. Font MA, Arboix A, Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):238-244. doi: 10.2174/157340310791658802.

43. Biron KE, Dickstein DL, Gopaul R, et al. Amyloid triggers extensive cerebral angiogenesis causing blood brain barrier permeability and hypervascularization in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2011;6(8). e23789. doi: 10.1371/journal.pone.0023789.

44. Lin R, Cal J, Kenyon L, et al. Systemic Factors Trigger Vasculature Cells to Drive Notch Signaling and Neurogenesis in Neural Stem Cells in the Adult Brain. *STEM CELLS*. 2019;37(3):395-406. doi: https://doi.org/10.1002/stem.2947.

45. Cotman C, Berchtold N, Christie LA. Exercise Builds Brain Health: Key Roles of Growth Factor Cascades and Inflammation. *Trends in neurosciences*. 2007;30:464-72. doi: 10.1016/j.tins.2007.06.011.

46. Louissaint A, Rao S, Leventhal C, et al. Coordinated Interaction of Neurogenesis and Angiogenesis in the Adult Songbird Brain. *Neuron*. 2002;34(6):945-960. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00722-5.

47. Kerr AL, Steuer EL, Pochtarev V, et al. Angiogenesis but not neurogenesis is critical for normal learning and memory acquisition. *Neuroscience*. 2010; 171(1):214-26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.008.

48. Tata M, Ruhrberg C, Fantin A. Vascularisation of the central nervous system. *Mechanisms of development*. 2015;138:1:26-36. doi: 10.1016/j.mod.2015.07.001.

49. Salmina AB, Kuvacheva NV, Morgun AV, et al. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 64:174-84. doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.005.

50. Durrant CS, Ruscher K, Sheppard O, et al. Beta secretase 1-dependent amyloid precursor protein processing promotes excessive vascular sprouting through NOTCH3 signalling. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):98. doi: 10.1038/s41419-020-2288-4.

51. Stefater JA, Lewkowich I, Rao S, et al. Regulation of angiogenesis by a non-canonical Wnt-Flt1 pathway in myeloid cells. *Nature*. 2011;474(7352):511-5. doi: 10.1038/nature10085.

52. Shin Y, Yang K, Han S, et al. Reconstituting vascular microenvironment of neural stem cell niche in three-dimensional extracellular matrix. *Adv Healthc Mater*. 2014;3(9):1457-64. doi: 10.1002/adhm.201300569.

53. Cakir B, Xiang Y, Tanaka Y, et al. Engineering of human brain organoids with a functional vascular-like system. *Nature Methods*. 2019;16(11):1169-1175. doi: 10.1038/s41592-019-0586-5.

54. Nzou G, Wicks RT, Wicks CC, et al. Human Cortex

- Spheroid with a Functional Blood Brain Barrier for High-Throughput Neurotoxicity Screening and Disease Modeling. *Scientific Reports*. 2018;8(1):7413. doi: 10.1038/s41598-018-25603-5.
55. Boulton ME, Cai J, Grant MB. gamma-Secretase: a multifaceted regulator of angiogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(3):781-795. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00274.x.
56. Lal M, Caplan M. Regulated intramembrane proteolysis: signaling pathways and biological functions. *Physiology (Bethesda)*. 2011;26(1):34-44. doi: 10.1152/physiol.00028.2010.
57. Jurisch-Yaksi N, Sannerud R, Annaert W. A fast growing spectrum of biological functions of γ -secretase in development and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2013;1828(12):2815-2827. doi: 10.1016/j.bbame.2013.04.016.
58. Maia MA, Sousa E. BACE-1 and γ -secretase as therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*. 2019;12(1). doi: 10.3390/ph12010041.
59. Gadadhar A, Marr R, Lazarov O. Presenilin-1 regulates neural progenitor cell differentiation in the adult brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(7):2615-2623. doi: 10.1523/jneurosci.4767-10.2011.
60. Müller S, Scilabra S, Lichtenthaler S, et al. Proteomic Substrate Identification for Membrane Proteases in the Brain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2016;9. doi: 10.3389/fnmol.2016.00096.
61. Merilahti JAM, Ojala VK, Knittle A, et al. Genome-wide screen of gamma-secretase-mediated intramembrane cleavage of receptor tyrosine kinases. *Molecular Biology of the Cell*. 2017;28(22):3123-3131. doi: 10.1091/mbc.e17-04-0261.
62. De Strooper B, Annaert W. Where Notch and Wnt signaling meet. The presenilin hub. *The Journal of cell biology*. 2001;152(4):F17-F20. doi: 10.1083/jcb.152.4.f17.
63. Tarassishin L, Yin Ye I, Bassit B, et al. Processing of Notch and amyloid precursor protein by γ -secretase is spatially distinct. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(49):17050-17055. doi: 10.1073/pnas.0408007101.
64. Kopan R, Ilagan MXG. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell*. 2009;137(2):216-233. doi: 10.1016/j.cell.2009.03.045.
65. Müller T, Scilabra S, Lichtenthaler S, et al. The amyloid precursor protein intracellular domain (AICD) as modulator of gene expression, apoptosis, and cytoskeletal dynamics - Relevance for Alzheimer's disease. *Progress in neurobiology*. 2008;85:393-406. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.05.002.
66. Kageyama R, Ochi S, Sueda R, et al. The significance of gene expression dynamics in neural stem cell regulation. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2020;96(8):351-363. doi: 10.2183/pjab.96.026.
67. Sueda R, Imayoshi I, Harima Y, et al. High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent vs. active neural stem cells in the adult mouse brain. *Genes Dev*. 2019;33(9-10):511-523. doi: 10.1101/gad.323196.118.
68. Bejoy J, Bijonowski B, Marzano M, et al. Wnt-Notch Signaling Interactions During Neural and Astroglial Patterning of Human Stem Cells. *Tissue Engineering Part A*. 2019;26(7-8):419-431. doi: 10.1089/ten.tea.2019.0202.
69. Contreras EG, Egger B, Gold KS, et al. Dynamic Notch signalling regulates neural stem cell state progression in the Drosophila optic lobe. *Neural Development*. 2018;13(1):25. D doi: 10.1186/s13064-018-0123-8.
70. Olsen JJ, Other-Gee Pohl S, Deshmukh A, et al. The Role of Wnt Signalling in Angiogenesis. *The Clinical biochemist. Reviews*. 2017;38(3):131-142.
71. Roncarati R, Sesyan N, Scheinfeld MN, et al. The gamma-secretase-generated intracellular domain of beta-amyloid precursor protein binds Numb and inhibits Notch signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(10):7102-7. doi: 10.1073/pnas.102192599.
72. Borggrete T, Lauth M, Zwijsen A, et al. The Notch intracellular domain integrates signals from Wnt, Hedgehog, TGF β /BMP and hypoxia pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2016; 1863(2):303-313. doi: https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.11.020.
73. Stoll EA, Makin R, Sweet IR, et al. Neural Stem Cells in the Adult Subventricular Zone Oxidize Fatty Acids to Produce Energy and Support Neurogenic Activity. *STEM CELLS*. 2015;33(7):2306-19. doi: 10.1002/stem.2042.
74. Knobloch M, Pilz G-A, Ghesguiere B, et al. A Fatty Acid Oxidation-Dependent Metabolic Shift Regulates Adult Neural Stem Cell Activity. *Cell Rep*. 2017;20(9):2144-2155. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.029.
75. Álvarez Z, Hyrossova P, Perales JC, et al. Neuronal Progenitor Maintenance Requires Lactate Metabolism and PEPCK-M-Directed Catepterosis. *Cereb Cortex*. 2016;26(3):1046-58. doi: 10.1093/cercor/bhu281.
76. Slaninova V, Krafcikova M, Perez-Gomes R, et al. Notch stimulates growth by direct regulation of genes involved in the control of glycolysis and the tricarboxylic acid cycle. *Open Biol*. 2016;6(2):150155. doi: 10.1098/rsob.150155.
77. Moriyama H, Moriyama M, Ozawa T, et al. Notch Signaling Enhances Stemness by Regulating Metabolic Pathways Through Modifying p53, NF- κ B, and HIF-1 α . *Stem Cells and Development*. 2018;27(13):935-947. doi: 10.1089/scd.2017.0260.
78. Imayoshi I, Sakamoto M, Yamaguchi M, et al. Essential Roles of Notch Signaling in Maintenance of Neural Stem Cells in Developing and Adult Brains. *The Journal of Neuroscience*. 2010;30(9):3489-3498. doi: 10.1523/jneurosci.4987-09.2010.
79. Yau SY, Li A, So KF. Involvement of Adult Hippocampal Neurogenesis in Learning and Forgetting. *Neural Plast*. 2015;717958. doi: 10.1155/2015/717958.
80. Magnusson JP, Goritz C, Tatarishvili J, et al. A latent neurogenic program in astrocytes regulated by Notch signaling in the mouse. *Science*. 2014;346(6206):237-41. doi: 10.1126/science.1246206.237.
81. Lazarov O, Demars MP. All in the Family: How the APPs Regulate Neurogenesis. *Frontiers in Neuroscience*. 2012;6:81-81. doi: 10.3389/fnins.2012.00081.
82. Kent SA, Spires-Jones TL, Durrant CS. The physiological roles of tau and A β : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta neuropathologica*. 2020;140(4):417-447. doi: 10.1007/s00401-020-02196-w.
83. Ruzaeva VA, Morgun AV, Khilazheva ED, et al. [Development of blood-brain barrier under the modulation of HIF activity in astroglial and neuronal cells in vitro]. *Biomed Khim*. 2016;62(6):664-669. doi: 10.18097/pbmc20166206664.
84. Boscolo E, Folini M, Nico B, et al. Beta amyloid angiogenic activity in vitro and in vivo. *Int J Mol Med*. 2007;19(4):581-7.
85. Kook SY, Hong HS, Moon M, et al. A β ₁₋₄₂-RAGE interaction disrupts tight junctions of the blood-brain barrier via Ca²⁺-calcineurin signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012; 32(26):8845-54. doi: 10.1523/jneurosci.6102-11.2012.
86. Cai J, Jiang WG, Grant MB, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits angiogenesis via regulated intracellular proteolysis of vascular endothelial growth factor receptor 1. *J Biol Chem*. 2006;281(6):3604-13. doi:10.1074/jbc.M507401200.
87. Jin K, Zhu Y, Sun Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(18): 11946-50. doi:10.1073/pnas.182296499.

88. Zhang H, Vutskits L, Pepper M, et al. VEGF is a chemoattractant for FGF-2-stimulated neural progenitors. *J Cell Biol.* 2003;163(6):1375-84. doi: 10.1083/jcb.200308040.
89. Wittko IM, Schanzer A, Kuzmichev A, et al. VEGFR-1 regulates adult olfactory bulb neurogenesis and migration of neural progenitors in the rostral migratory stream in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2009;29(27):8704-8714. doi:10.1523/jneurosci.5527-08.2009.
90. Calvo CF, Fontaine RH, Soueild J, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 directly regulates murine neurogenesis. *Genes Dev.* 2011;25(8):831-44. doi:10.1101/gad.615311.
91. Han J, Calvo CF, Kang TH, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3 Controls Neural Stem Cell Activation in Mice and Humans. *Cell Reports.* 2015;10(7):1158-1172. doi:10.1016/j.celrep.2015.01.049.
92. Park D, Xiang AP, Mao FF, et al. Nestin Is Required for the Proper Self-Renewal of Neural Stem Cells. *STEM CELLS.* 2010;28(12):2162-2171. doi:10.1002/stem.541.
93. Rizzino A. Sox2 and Oct-3/4: a versatile pair of master regulators that orchestrate the self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. *Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine.* 2009;1(2):228-236. doi:10.1002/wsbm.12.
94. Hirata H, Tomita K, Bessho Y, et al. Hes1 and Hes3 regulate maintenance of the isthmic organizer and development of the mid/hindbrain. *EMBO J.* 2001;20(16): 4454-66. doi:10.1093/emboj/20.16.4454.
95. Thakurela S, Tiwari N, Schick S, et al. Mapping gene regulatory circuitry of Pax6 during neurogenesis. *Cell Discovery.* 2016;2(1):15045. doi:10.1038/celldisc.2015.45.
96. Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, et al. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: A systems biology perspective. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174(1):93-112. doi:10.1002/ajmg.b.32429.
97. Wende CZ, Zoubaa S, Blak A, et al. Hairy/Enhancer-of-Split MEGANE and Proneural MASH1 Factors Cooperate Synergistically in Midbrain GABAergic Neurogenesis. *PLoS One.* 2015;10(5): e0127681. doi:10.1371/journal.pone.0127681.
98. Zhang J, Jiao J. Molecular Biomarkers for Embryonic and Adult Neural Stem Cell and Neurogenesis. *Biomed Res Int.* 2015;727542. doi:10.1155/2015/727542.

Corresponding author: Teplyashina Elena Anatolievna, Ph.D., Associate Professor, Department of Biological Chemistry with a course in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, research assistant of the Research Institute molecular medicine and pathobiochemistry Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, 660022, Partizan Zheleznyak str., 1, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: elenateplyashina@mail.ru

Teplyashina E.A. ORCID: 0000-0001-7544-3779
Komleva Yu.K. ORCID: 0000-0001-5742-8356
Lychkovskaya E.V. ORCID: 0000-0002-4017-1125
Salmina A.B. ORCID: 0000-0003-4012-6348

Ответственный за переписку: Тепляшина Елена Анатольевна, к.б.н., доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, старший научный сотрудник научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: elenateplyashina@mail.ru

Тепляшина Е.А. SPIN: 2753-7970; ORCID: 0000-0001-7544-3779
Комлева Ю.К. SPIN: 1585-8130; ORCID: 0000-0001-5742-8356
Лычковская Е.В. SPIN: 1875-5439; ORCID: 0000-0002-4017-1125
Салмина А.Б. SPIN: 6504-7657; ORCID: 0000-0003-4012-6348