

## АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 577.151.62(048.8)

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).196-207

ГРНТИ 76.03.31

Специальность ВАК 3.3.1; 1.5.5

Научная статья

### СЕРИНОВЫЕ ПРОТЕАЗЫ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Замолодчикова Т. С.<sup>1</sup>, Толпыго С. М.<sup>1</sup>, Котов А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина  
(Москва, Россия)

<sup>2</sup>Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого  
(Великий Новгород, Россия)

**Аннотация** Сериновые протеазы, в том числе, трипсин, тромбин, активаторы плазминогена, плазмин и некоторые другие синтезируются в нервной ткани, преимущественно, головном мозге, включая кору, лимбическую систему, мозжечок. В настоящем обзоре обсуждаются вопросы, связанные с участием сериновых протеаз в нейропластичности и регуляции поведения. Эндогенные сериновые протеазы играют важную роль в формировании, развитии и поддержке жизнедеятельности нервной системы. Путём ограниченного протеолиза эти протеазы активируют рецепторы типа PAR (protease activated receptor), модифицируют другие рецепторы или их лиганды, осуществляют процессинг нейротрофических факторов, расщепляют белки межклеточного матрикса и клеточной адгезии, инициируют запуск сложных каскадов сигнальной трансдукции, необходимых для структурной модификации синапсов. Участие сериновых протеаз в морфологической и функциональной синаптической пластичности может лежать в основе когнитивных процессов, включая обучение и память у животных и человека.

**Ключевые слова:** сериновые протеазы, мозг, синаптическая пластичность, поведение

**Для цитирования:** Замолодчикова Т. С., Толпыго С. М., Котов А. В. Сериновые протеазы в функциональной активности нервной системы // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 196-207. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).196-207

Research Article

### SERINE PROTEASES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE NERVOUS SYSTEM

Zamolodchikova T. S.<sup>1</sup>, Tolpygo S. M.<sup>1</sup>, Kotov A. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Normal Physiology named after P. K. Anokhin (Moscow, Russia)

<sup>2</sup>Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

**Abstract** Serine proteases, including trypsin, thrombin, plasminogen activators, plasmin and several others, are synthesized in nervous tissue, mainly in the brain, including the cortex, limbic system and cerebellum. This review examines the involvement of serine proteases in neuroplasticity and behavioral regulation. Endogenous serine proteases play an important role in the formation, development and maintenance of the nervous system. Through limited proteolysis, these proteases activate PARs (protease-activated receptors), modify other receptors or their ligands, process neurotrophic factors, degrade intercellular matrix and cell adhesion proteins and initiate complex signal transduction cascades necessary for structural modification of synapses. The involvement of serine proteases in morphological and functional synaptic plasticity may underlie cognitive processes, including learning and memory in animals and humans.

**Keywords:** serine proteases, brain, synaptic plasticity, behavior

**For citation:** Zamolodchikova T. S., Tolpygo S. M., Kotov A. V. Serine proteases in the functional activity of the nervous system // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 196-207. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).196-207

## Введение

Протеазы – ферменты, обеспечивающие точнейший контроль биологических процессов на клеточном уровне и этот контроль достигается за счёт высокоспецифичного гидролиза пептидных связей (протеолитического процессинга) [1]. Сериновые протеазы, получившие своё название по каталитически активному остатку серина в активном центре, участвуют в регуляции практических физиологических процессов, включая пищеварение, иммунитет, гемостаз, морфогенез, ремоделирование тканей и апоптоз [2, 3]. Некоторые известные сериновые протеазы, традиционно относящиеся к пищеварительной, гемостатической и фибринолитической системам, такие как трипсин, тромбин, тканевый и активаторы плазминогена, плазмин и некоторые другие синтезируются в нервной ткани, что предполагает роль этих ферментов в регуляции функциональной активности нервной системы [4]. В тканях мозга также синтезируются специфические сериновые протеазы, такие как нейропсин и нейротрипсин [5]. Имеется достаточное количество данных относительно влияния нейрогенных сериновых протеаз на синаптическую функцию, особенно в контексте синаптической пластичности – способности синапсов к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе активности [6].

В настоящем обзоре обсуждается роль нейрогенных сериновых протеаз в функционировании нервной системы, синаптической пластичности и регуляции поведения.

### Локализация и субстраты нейрогенных сериновых протеаз

Зимогены (неактивные предшественники) сериновых протеаз экспрессируются в различных отделах головного мозга, в т. ч. коре (протромбин, tPA, плазминоген, трипсиноген 4, нейротрипсин), среднем (colliculus superior и inferior) и переднем (corpus striatum) мозге (протромбин), мозжечке (tPA, плазминоген). В значительной степени сериновые протеазы секретируются в лимбической системе, включая гиппокамп, таламус, гипоталамус, обонятельную луковицу, миндалевидное тело (протромбин, tPA, плазминоген, трипсиноген 4, нейротрипсин, нейропсин) [4, 5, 7-9]. Трипсиноген 4 человека обнаруживается также в мотонейронах и глиальных клетках (астроциты) спинного мозга.

Нейротрипсин экспрессируется исключительно в нейронах (пресинаптическая мембрана), тогда как протромбин, tPA, плазминоген, трипсиноген 4 производятся как в нейронах, так и глиальных клетках. Имеются также данные о локализации в мозге протеаз, активирующих протромбин и трипсиноген 4 с образованием активных тромбина и трипсина 4 – фактора X и энтеропептидазы, соответственно, также относящихся к семейству сериновых протеаз [10, 11]. Поскольку места биосинтеза tPA и плазминогена в мозговых структурах совпадают, очевидно, активный плазмин образуется в нервной ткани под действием своего классического активатора – tPA.

Среди потенциальных субстратов эндогенных сериновых протеаз мозга предполагаются различные нейроактивные пептиды, белковые структуры и

протеолитически активируемые рецепторы типа PAR, что предполагает активное участие нейрогенных сериновых протеаз в функционировании нервной системы.

### Тромбин

Помимо известной роли в тромбогенезе, тромбин, обладает гормоноподобными свойствами, участвуя в клеточной сигнализации путём протеолитической активации своего специфического рецептора, т. н. PAR1, относящегося к семейству G-белок-ассоциированных рецепторов, активируемых протеазами (protease activated receptor), которые активно экспрессируются различными клетками ЦНС, включая нейроны, микроглию, астроциты и олигодендроциты [12]. Активация PAR1 низкими концентрациями тромбина может оказывать нейропротекторное действие, в то время как при более высоких концентрациях тромбин оказывает пагубное воздействие на нейроны, индуцируя их апоптоз. Тромбин проявляет выраженные митогенные и пропротивоспалительные свойства, что позволяет рассматривать этот фермент в качестве регулятора функции нейронов. Пролиферативный эффект тромбина был продемонстрирован в культивируемых глиальных клетках, включая микроглию и астроциты [13]. Также, активация PAR1 тромбином может потенцировать нейронные эффекты, опосредованные глутаматными N-метил-D-аспартатными (NMDA) рецепторами [14]. Некоторые клеточные эффекты тромбина могут быть обусловлены активацией других видов рецепторов – PAR-3 и PAR-4 [12].

### Тканевый активатор плазминогена (tPA)

Активаторы плазминогена являются важными медиаторами внеклеточного метаболизма. В нервной системе активаторы плазминогена участвуют в процессах ремоделирования, необходимые для миграции клеток во время развития и регенерации [5]. Классическим субстратом tPA является плазминоген, активация которого в ходе протеолитического воздействия tPA приводит к образованию активного плазмина, имеющего свои протеолитические мишени в нервной ткани, речь о которых пойдёт ниже. Также, tPA может специфически расщеплять субъединицу GluN1 в рецепторе NMDA, усиливая его эффективность [15]. С другой, tPA может взаимодействовать с NMDA без участия протеолиза, способствуя фосфорилированию субъединицы GluN2B в GluN2B-содержащих NMDA рецепторах, что также приводит к активации сигнальной трансдукции [4]. В зрелых нейронах tPA синтезируется при базальных условиях и хранится в везикулах, тогда как деполяризация нейрона приводит к высвобождению tPA во внеклеточное пространство [5]. Предполагают, что катализируемый tPA протеолиз в нервных тканях может быть важным физиологическим фактором центральной нервной системы, влияя на пластичность нейронов и синаптическую реорганизацию [4, 7, 16].

### Плазмин

Плазмин осуществляет процессинг нейротрофического фактора BDNF, который регулирует развитие и дифференцировку нейронов, модулирует нейротрансмиссию в

синапсах ЦНС и может играть критическую роль в генерации долговременной потенцирования (LTP) [15, 16]. BDNF экспрессируется в центральной и периферической нервной системе и широко распространён в гиппокампе и лобной коре, играющих важную роль в регуляции эмоций, обучения и памяти. Кроме того, BDNF стимулирует экспрессию и внеклеточное высвобождение tPA [7], что в свою очередь способствует образованию плазмина.

Подобно tPA, плазминоген вызывает NMDA-опосредованное повышение внеклеточного кальция в нейронах. Было показано, что активность плазмина важна для некоторых форм долговременного потенцирования (long term potentiation, LTP). Так, было установлено, что плазмин может расщеплять N-концевой домен субъединицы GluN2A NMDA [17], что приводит к удалению высокоаффинного сайта связывания цинка в этом домене и ослаблению ингибиции цинком функции NMDA, что, в свою очередь, может повлиять на LTP.

Плазмин может активировать PAR-1 и PAR-2 и, в ходе дальнейшего протеолиза, прекращать сигнализацию, удаляя т.н. связанный лиганд, образующегося при активации PAR. Показано, что активация плазмином PAR1 в астроцитах стимулировала потенцирование NMDA рецепторов в пирамидальных клетках CA1, что указывает, по мнению авторов на роль плазмина в контроле синаптической функции и пластичности [17]. Плазмин может модулировать долговременную синаптическую пластичность, расщепляя рецептор-подобную протеин-тиrozинфосфатазу типа Z в мозге мыши [18].

#### Трипсин 4

Трипсин 4 человека (продукт альтернативного сплайсинга мезотрипсина), как и вышеупомянутые нейрогенные протеазы, является потенциальным агонистом рецепторов типа PAR и может активировать рецепторы PAR1, PAR-2 и PAR-4, участвуя, таким образом, в процессах, связанных с защитой, деградацией и пластичностью в ЦНС [5]. Области экспрессии трипсиногена 4 и PAR-1 в мозговых структурах в значительной степени совпадают, что даёт основания предполагать сигнальную роль трипсина 4 в ЦНС, которая осуществляется, преимущественно, путём активации PAR-1. Трипсин 4 может выполнять нейропротекторную функцию, поскольку активация PAR-1 или PAR-2 этим ферментом защищает астроциты и кортикальные нейроны от токсического воздействия. Трипсин 4 человека избирательно расщепляет основной белок миелина (MBP) по пептидным связям Arg79-Thr80 и Arg97-Thr98, образуя пептидный фрагмент, который распознается антителами, выделенными от пациентов с рассеянным склерозом [19]. Эти результаты указывают на то, что трипсин 4 человека может быть одной из протеаз, участвующих в патогенезе этого нейродегенеративного заболевания.

#### Нейропсин

Среди потенциальных белковых субстратов нейропсина наиболее вероятными являются основной белок межклеточного матрикса мозга – фибронектин и

пресинаптический адгезионный белок NCAM-L1 [5]. Поскольку эти белки играют важную роль в клеточной адгезии и миграции, нейропсин, расщепляя их, участвует в перестройке межклеточного матрикса и оказывает влияние на синаптическую пластичность, изменяя взаимодействие между нейронами и фибронектином. Нейропсин также участвует в функционировании протеолитической сигнальной системы нейропсин/нейрорегулин-1 (NRG-1), специфически расщепляя белок нейрорегулин-1 в гиппокампе [20]. Расщеплённый нейропсином нейрорегулин-1 активирует рецептор эпидермального фактора роста ErbB4, принадлежащий семейству рецепторных тирозиновых протеинкиназ, что способствует модуляции синаптической пластичности путём регуляции ГАМК-рецепторов. Эта сигнальная система может быть вовлечена в когнитивные процессы. Нейропсин играет важную роль в индуцированной стрессом пластичности, расщепляя рецептор EphB2 и регулируя, таким образом, его взаимодействие с NMDA рецептором [21].

### **Нейротрипсин**

Уникальным субстратом нейротрипсина является протеогликан агрин [22]. Нейротрипсин расщепляет в агрине две пептидные связи – Arg995-Ala996 и Lys1754-Ser1755. Нейротрипсин-зависимое расщепление агрина более характерно для развивающегося мозга в период активного синаптогенеза и уменьшается во взрослом мозге. Расщеплённый нейротрипсином агрин связывается с а3 субъединицей  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы и ингибирует функции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насоса в кортикальных нейронах, что приводит к деполяризации мембраны и увеличению частоты потенциалов действия нейронов. Таким образом, нейротрипсин играет важную роль в формировании и реорганизации синапсов.

### **Роль сериновых протеаз в синаптической пластичности и поведении**

В процессе развития мозга синаптическая пластичность необходима для образования сложных мультимодульных нейросетей, способных осуществлять высшие психические функции, обеспечивает приспособление организма к внешней и внутренней среде, участвует в реактивной, адаптационной и репаративной функциях нервной системы. Синаптическая пластичность лежит в основе обработки информации в нейронных сетях и, будучи основой когнитивной функции нервной системы, обеспечивает различные формы обучения и памяти, а также поведение [6].

В модуляции синаптической пластичности и поведения предполагается ключевая роль рецепторов типа PAR (PARs), активируемых протеазами [5,7]. Высокий уровень экспрессии PARs характерен как для центральной, так и периферической нервной системы, где эти рецепторы участвуют в механизмах, обеспечивающих нормальное функционирование клеток, и могут быть задействованы в критических ситуациях, связанных с выживанием и гибелью клеток. Агонистами PARs в той или иной степени являются обсуждаемые тромбин, tPA, плазмин и трипсин 4, что указывает на сигнальную роль этих протеаз в нервной системе [22].

Важность PAR1 для формирования памяти была продемонстрирована в работе [23] в эксперименте с грызунами, нокаутированными по гену PAR1. Оказалось, что такие животные демонстрировали значительный дефицит в двух тестах поведенческого обучения – пассивном и активном избегании.

В работе [24] было показано, что активация рецепторов типа PAR2 в мозге вызывает временный дефицит в формировании и/или вспоминании зависимого от опыта обучения как в лабиринте «приподнятый плюс», так и в водном лабиринте Морриса.

Тромбиновая сигнализация может быть важна для развития нейронов и поддержания их жизнедеятельности [7]. Как было упомянуто выше, активация тромбином PAR-1 может влиять на экспрессию глутаматного NMDA рецептора, функция которого связана с регуляцией синаптической активности и долгосрочной пластичности [14]. Кратковременное воздействие тромбина способно вызвать медленное и длительное усиление возбуждающих постсинаптических потенциалов в области CA1 гиппокампа, индуцирующее NMDA-зависимое LTP [26]. Показано, что высокий внутримозговой уровень тромбина снижает когнитивные функции. Так, крысы, которым внутрицеребровентрикулярно вводили тромбин, при выполнении задания в восьмирукавном радиальном лабиринте совершили значительно больше ошибок, связанных с нарушением референтной памяти [27].

Синтезирующийся в ЦНС tPA также обладает свойствами модулятора синаптической активности. Ингибиование активности tPA снижало позднюю фазу LTP в срезах гиппокампа мышей, дефицитных по гену tPA. В срезах гиппокампа мышей с мутацией гена tPA, сопровождающейся гиперэкспрессией этого белка, происходило увеличение нейронной поддержки, также известной как облегчение парных импульсов (PPF), являющейся формой кратковременной пластичности. Кроме того, в условиях повышенного синтеза tPA происходило усиление LTP по сравнению со срезами гиппокампа мышей дикого типа, что является дополнительным свидетельством в пользу роли tPA в нейропластичности [28]. Активность tPA, по-видимому, также играет важную роль в различных реакциях на стресс. В модели острого иммобилизационного стресса на мышах, повышение активности tPA в миндалине предшествовало началу стресс-индуцированного усиления тревожно-подобного поведения в приподнятом лабиринте у мышей дикого типа [29].

Плазмин оказывает влияние на работу мозга и участвует в синаптической пластичности, расщепляя предшественник про-мозгового нейротрофического фактора (proBDNF) с образованием зрелого BDNF, что является критическим для поздней фазы LTP [15]. Было также показано, что инкубация с плазмином органотипической культуры клеток гиппокампа приводит к ухудшению поддержания LTP, что связано с деградацией плазмином ламинина, который участвует во взаимодействии клеток и внеклеточного матрикса [30]. На поведенческом уровне плазмин может участвовать в формировании наркотической зависимости. Так, микроинъекция плазмина в прилежащее ядро (nucleus accumbens) может усиливать вызванное морфином

высвобождение дофамина и сопровождаться двигательной гиперактивностью у мышей [31]. Активность любой протеазы, как правило, контролируется специфическими ингибиторами. Нарушение баланса протеаза-ингибитор приводит к патологическим нарушениям, что было показано в работе [32], где отсутствие гена нейрогенного специфического ингибитора плазмина –  $\alpha$ 2-антiplазмина в модифицированном геноме мышей приводило к ухудшению двигательной функции, нарушениям в моторном обучении, рабочей и пространственной памяти и вызывало тревожно-подобное поведение, а также депрессивный эффект. Таким образом, неконтролируемая активность плазмина в мозге негативно сказывается на моторной и когнитивной функциях, вызывая тревогу и депрессию.

Выраженная экспрессия нейропсина в гиппокампе и миндалине позволяет рассматривать эту протеазу как потенциальный регулятор физиологии нейронов в указанных областях мозга. Действительно, дефицит или ингибирование нейропсина сильно нарушает раннюю фазу, но не позднюю фазу LTP в коллатеральном пути Шаффера в гиппокампе [33], что указывает на важность этой протеазы в процессах обучения, зависящих от гиппокампа и миндалины. Так, мыши с дефицитом нейропсина хуже справляются с тестом Y-лабиринта (тест на рабочую память) и демонстрируют ухудшенное обучение в водном лабиринте Морриса (тест на пространственную память). Синтез нейропсина повышается при стрессе, фермент участвует в протеолитической модификации рецепторной тирозинкиназы EphB2, что вызывает экспрессию анксиогенного белка Fkbp51, вызывающего тревожность [33].

Нейротрипсин из пресинапсов гиппокампа и коры головного мозга, под действием возбуждения выбрасывается в синаптическую щель, где расщепляет белок агрин, что в конечном итоге способствует формированию дендритных филоподий и зависящей от опыта структурной пластичности путём образования новых синапсов. Отсутствие протеолитической активности нейротрипсина приводит к тяжелой умственной отсталости, что подчеркивает важность локального регулируемого протеолиза для высших когнитивных функций, таких как обучение и память [16, 22].

### **Заключение**

Суммируя вышесказанное, можно утверждать, что эндогенные сериновые протеазы играют весьма важную роль в функционировании нервной системы, участвуя в её формировании, развитии и поддержке жизнедеятельности. Путём ограниченного протеолиза эти протеазы активируют рецепторы типа PAR, модифицируют другие рецепторы или их лиганды, осуществляют процессинг нейротрофических факторов, расщепляют белки межклеточного матрикса и клеточной адгезии, тем самым инициируя запуск сложных каскадов сигнальной трансдукции, необходимых для структурной модификации синапсов. Участие сериновых протеаз в морфологической и функциональной синаптической пластичности может лежать в основе когнитивных процессов, включая обучение и память у животных и человека.

### Список литературы

1. Антонов В. К. Химия протеолиза / 2-е изд., доп. Москва, Наука, 1991. 503 с.
2. López-Otín C., Overall C. M. Protease degradomics: a new challenge for proteomics // *Nature Reviews Molecular Cell Biology* Nat. 2002. 3(7). 509-519. DOI: 10.1038/nrm858
3. Замолодчикова Т. С. Сериновые протеазы слизистой тонкого кишечника – локализация, функциональные свойства, физиологическая роль // *Биохимия*. 2012. 77(8). 989-1001. DOI: 10.1134/S0006297912080032
4. Almonte A. G., Sweatt J. D. Serine proteases, serine protease inhibitors, and protease-activated receptors: roles in synaptic function and behavior // *Brain Research*. 2011. 1407. 107-122. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.06.042
5. Wang Y., Luo W., Reiser G. Trypsin and trypsin-like proteases in the brain: proteolysis and cellular functions // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008. 65(2). 237-252. DOI: 10.1007/s00018-007-7288-3
6. Семченко В. В., Степанов С. С., Боголепов Н. Н. Синаптическая пластичность головного мозга: (фундаментальные и прикладные аспекты): монография. Москва, Директ-Медиа, 2014. 498 с.
7. Shiosaka S. Serine proteases regulating synaptic plasticity // *Anatomical Science International*. 2004. 79(3). 137-144. DOI: 10.1111/j.1447-073x.2004.00080.x
8. Dihanich M., Kaser M., Reinhard E., Cunningham D., Monard D. Prothrombin mRNA is expressed by cells of the nervous system // *Neuron*. 1991. 6(4). 575-581. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90060-d
9. Teesalu T., Kulla A., Simisker A., Sirén V., Lawrence D. A., Asser T., Vaheri A. Tissue plasminogen activator and neuroserpin are widely expressed in the human central nervous system // *Thrombosis and Haemostasis*. 2004. 92(2). 358-368. DOI: 10.1160/TH02-12-0310
10. Shikamoto Y., Morita T. Expression of factor X in both the rat brain and cells of the central nervous system // *FEBS Letters*. 1999. 463(3). 387-389. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)01657-9
11. Yahagi N., Ichinose M., Matsushima M., Matsubara Y., Miki K., Kurokawa K., Fukamachi H., Tashiro K., Shiokawa K., Kageyama T., Takahashi T., Inoue H., Takahashi R. Complementary DNA cloning and sequencing of rat enteropeptidase and tissue distribution of its mRNA // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996. 219(3). 806-812. DOI: 10.1006/bbrc.1996.0315
12. Sokolova E., Reiser G. Prothrombin/thrombin and the thrombin receptors PAR-1 and PAR-4 in the brain: localization, expression and participation in neurodegenerative diseases // *Thrombosis and Haemostasis*. 2008. 100(4). 576-581. DOI: 10.1160/th08-03-0131
13. Grabham P., Cunningham D. D. Thrombin receptor activation stimulates astrocyte proliferation and reversal of stellation by distinct pathways: involvement of tyrosine phosphorylation // *Journal of Neurochemistry*. 1995. 64(2). 583-591. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.64020583.x
14. Gingrich M. B., Junge C. E., Lyuboslavsky P., Traynelis S. F. Potentiation of NMDA receptor function by the serine protease thrombin // *Journal of Neuroscience*. 2000. 20(12). 4582-4595. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04582.2000
15. Pang P. T., Teng H. K., Zaitsev E., Woo N. T., Sakata K., Zhen S., Teng K. K., Yung W.-H., Hempstead B. L., Lu B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity // *Science*. 2004. 306(5695). 487-491. DOI: 10.1126/science.1100135
16. Tsilibary E., Tzinia A., Radenovic L., Stamenkovic V., Lebitko T., Mucha M., Pawlak R., Frischknecht R., Kaczmarek L. Neural ECM proteases in learning and synaptic

- plasticity // *Progress in Brain Research*. 2014. 214. 135-157. DOI: 10.1016/B978-0-444-63486-3.00006-2
17. Yuan H., Vance K. M., Junge C. E., Geballe M. T., Snyder J. P., Hepler J. R., Yepes M., Low C. M., Traynelis S. F. The serine protease plasmin cleaves the amino-terminal domain of the NR2A subunit to relieve zinc inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptors // *Journal of Biological Chemistry*. 2009. 284(19). 2862-12873. DOI: 10.1074/jbc.M805123200
18. Nagai K., Fujii M., Kitazume S. Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type Z in Central Nervous System Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(4). 4414. DOI: 10.3390/ijms23084414
19. Medveczky P., Antal J., Pathy A., Kekesi K., Juhasz G., Szilagyi L., Graf L. Myelin basic protein, an autoantigen in multiple sclerosis, is selectively processed by human trypsin 4 // *FEBS Letters*. 2006. 580(2). 545-552. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.12.067
20. Tamura H., Kawata M., Hamaguchi S., Ishikawa Y., Shiosaka S. Processing of neuregulin-1 by neuropsin regulates GABAergic neuron to control neural plasticity of the mouse hippocampus // *Journal Neuroscience*. 2012. 32(37). 12657-12672. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2542-12.2012
21. Attwood B. K., Bourgognon J. M., Patel S., Mucha M., Schiavon E., Skrzypiec A. E., Young K. W., Shiosaka S., Korostynski M., Piechota M., Przewelocki R., Pawlak R. Neuropsin cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety // *Nature*. 2011. 473. 372-375. DOI: 10.1038/nature09938
22. Reif R., Sales S., Hettwer S., Dreier B., Gisler C., Wölfel J., Lüscher D., Zurlinden A., Stephan A., Ahmed S., Baici A., Ledermann B., Kunz B., Sonderegger P. Specific cleavage of agrin by neurotrypsin, a synaptic protease linked to mental retardation // *FASEB Journal*. 2007. 21(13). 3468-3478. DOI: 10.1096/fj.07-8800com
23. Turgeon V. L., Houenou L. J. The role of thrombin-like (serine) proteases in the development, plasticity and pathology of the nervous system // *Brain Research Reviews*. 1997. 25(1). 85-95. DOI: 10.1016/s0165-0173(97)00015-5
24. Almonte A. G., Hamill C. E., Chhatwal J. P., Wingo T. S., Barber J. A., Lyuboslavsky P. N., Sweatt D. J., Ressler K. J., White D. A., Traynelis S. F. Learning and memory deficits in mice lacking protease activated receptor-1 // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2007. 88(3). 295-304. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.04.004
25. Ohman R. J., Jones N. C., O'Brien T. J., Cocks T. M. A regulatory role for protease-activated receptor-2 in motivational learning in rats. *Neurobiology of Learning and Memory* // 2009. 92(3). 301-309. DOI: 10.1016/j.nlm.2009.03.010
26. Maggio N., Shavit E., Chapman J., Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults // *Journal of Neuroscience*. 2008. 28(3). 32-36. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3665-07.2008
27. Mhatre M., Nguyen A., Kashani S., Pham T., Adesina A., Grammas P. Thrombin, a mediator of neurotoxicity and memory impairment // *Neurobiology of Aging*. 2004. 25(6). 783-793. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.07.007
28. Calabresi P., Napolitano M., Centonze D., Marfia G. A., Gubellini P., Teule M. A., Berretta N., Bernardi G., Frati L., Tolu M., Gulino A. Tissue plasminogen activator controls multiple forms of plasticity and memory // *European Journal of Neuroscience*. 2000. 12(3). 1002-1012. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00991.x
29. Pawlak R., Magarinos A. M., Melchor J., McEwen B., Strickland S. Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior // *Nature Neuroscience*. 2003. 6(3). 168-174. DOI: 10.1038/nn998

30. Nakagami Y., Abe K., Nishiyama N., Matsuke N. Laminin degradation by plasmin regulates long-term potentiation // *Journal of Neuroscience*. 2000. 20(5). 2003-2010. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-05-02003.2000
31. Nagai T., Kamei H., Ito M., Hashimoto K., Takuma K., Nabeshima T., Yamada K. Modification by the tissue plasminogen activator-plasmin system of morphine-induced dopamine release and hyperlocomotion, but not anti-nociceptive effect in mice // *Journal of Neurochemistry*. 2005. 93(5). 1272-1279. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03117.x
32. Kawashita E., Kanno Y., Ikeda K., Kuretake H., Matsuo O., Matsuno H. Altered behavior in mice with deletion of the alpha2-antiplasmin gene // *PLoS One*. 2014. 9(5). e97947. DOI: 10.1371/journal.pone.0097947
33. Tamura H., Ishikawa Y., Shiosaka S. Does extracellular proteolysis control mammalian cognition? // *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. 24(4). 365-374. DOI: 10.1515/revneuro-2013-0007

### References

1. Antonov V. K. *Himiya proteoliza* [Chemistry of proteolysis]. 2nd ed., rev. and add. Moscow, Nauka Publ., 1991. 503 p.
2. López-Otín C., Overall C. M. Protease degradomics: a new challenge for proteomics // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2002. 3(7). 509-519. DOI: 10.1038/nrm858
3. Zamolodchikova T. S. *Serinovye proteazy slizistoj tonkogo kishechnika — lokalizaciya, funkcional'nye svojstva, fiziologicheskaya rol'* [Serine proteases of the small intestine mucosa – localization, functional properties, physiological role] // *Biochemistry*. 2012. 77(8). 989-1001. DOI: 10.1134/S0006297912080032
4. Almonte A. G., Sweatt J. D. Serine proteases, serine protease inhibitors, and protease-activated receptors: roles in synaptic function and behavior // *Brain Research*. 2011. 1407. 107-122. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.06.042
5. Wang Y., Luo W., Reiser G. Trypsin and trypsin-like proteases in the brain: proteolysis and cellular functions // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008. 65(2). 237-252. DOI: 10.1007/s00018-007-7288-3
6. Semchenko V. V., Stepanov S. S., Bogolepov N. N. *Sinapticheskaya plastichnost' golovnogo mozga: (fundamental'nye i prikladnye aspekty): monografiya* [Synaptic plasticity of the brain: (fundamental and adjacentable aspects): monograph]. Moscow, Direct-Media Publ., 2014. 498 p7. Shiosaka S. Serine proteases regulating synaptic plasticity // *Anatomical Science International*. 2004. 79(3). 137-144. DOI: 10.1111/j.1447-073x.2004.00080.x
8. Dihanich M., Kaser M., Reinhard E., Cunningham D., Monard D. Prothrombin mRNA is expressed by cells of the nervous system // *Neuron*. 1991. 6(4). 575-581. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90060-d
9. Teesalu T., Kulla A., Simisker A., Sirén V., Lawrence D. A., Aser T., Vaheri A. Tissue plasminogen activator and neuroserpin are widely expressed in the human central nervous system // *Thrombosis and Haemostasis*. 2004. 92(2). 358-368. DOI: 10.1160/TH02-12-0310
10. Shikamoto Y., Morita T. Expression of factor X in both the rat brain and cells of the central nervous system // *FEBS Letters*. 1999. 463(3). 387-389. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)01657-9
11. Yahagi N., Ichinose M., Matsushima M., Matsubara Y., Miki K., Kurokawa K., Fukamachi H., Tashiro K., Shiokawa K., Kageyama T., Takahashi T., Inoue H., Takahashi R. Complementary DNA cloning and sequencing of rat enteropeptidase and tissue distribution of its mRNA // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1996. 219(3). 806-812. DOI: 10.1006/bbrc.1996.0315

12. Sokolova E., Reiser G. Prothrombin/thrombin and the thrombin receptors PAR-1 and PAR-4 in the brain: localization, expression and participation in neurodegenerative diseases // *Thrombosis and Haemostasis*. 2008. 100(4). 576-581. DOI: 10.1160/th08-03-0131
13. Grabham P., Cunningham D. D. Thrombin receptor activation stimulates astrocyte proliferation and reversal of stellation by distinct pathways: involvement of tyrosine phosphorylation // *Journal of Neurochemistry*. 1995. 64(2). 583-591. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.64020583.x
14. Gingrich M. B., Junge C. E., Lyuboslavsky P., Traynelis S. F. Potentiation of NMDA receptor function by the serine protease thrombin // *Journal of Neuroscience*. 2000. 20(12). 4582-4595. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04582.2000
15. Pang P. T., Teng H. K., Zaitsev E., Woo N. T., Sakata K., Zhen S., Teng K. K., Yung W.-H., Hempstead B. L., Lu B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity // *Science*. 2004. 306(5695). 487-491. DOI: 10.1126/science.1100135
16. Tsilibary E., Tzinia A., Radenovic L., Stamenkovic V., Lebitko T., Mucha M., Pawlak R., Frischknecht R., Kaczmarek L. Neural ECM proteases in learning and synaptic plasticity // *Progress in Brain Research*. 2014. 214. 135-157. DOI: 10.1016/B978-0-444-63486-3.00006-2
17. Yuan H., Vance K. M., Junge C. E., Geballe M. T., Snyder J. P., Hepler J. R., Yepes M., Low C. M., Traynelis S. F. The serine protease plasmin cleaves the amino-terminal domain of the NR2A subunit to relieve zinc inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptors // *Journal of Biological Chemistry*. 2009. 284(19). 2862-12873. DOI: 10.1074/jbc.M805123200
18. Nagai K., Fujii M., Kitazume S. Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type Z in Central Nervous System Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(4). 4414. DOI: 10.3390/ijms23084414
19. Medveczky P., Antal J., Pathy A., Kekesi K., Juhasz G., Szilagyi L., Graf L. Myelin basic protein, an autoantigen in multiple sclerosis, is selectively processed by human trypsin 4 // *FEBS Letters*. 2006. 580(2). 545-552. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.12.067
20. Tamura H., Kawata M., Hamaguchi S., Ishikawa Y., Shiosaka S. Processing of neuregulin-1 by neuropsin regulates GABAergic neuron to control neural plasticity of the mouse hippocampus // *Journal Neuroscience*. 2012. 32(37). 12657-12672. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2542-12.2012
21. Attwood B. K., Bourgognon J. M., Patel S., Mucha M., Schiavon E., Skrzypiec A. E., Young K. W., Shiosaka S., Korostynski M., Piechota M., Przewlocki R., Pawlak R. Neuropsin cleaves EphB2 in the amygdala to control anxiety // *Nature*. 2011. 473. 372-375. DOI: 10.1038/nature09938
22. Reif R., Sales S., Hettwer S., Dreier B., Gisler C., Wölfel J., Lüscher D., Zurlinden A., Stephan A., Ahmed S., Baici A., Ledermann B., Kunz B., Sonderegger P. Specific cleavage of agrin by neurotrypsin, a synaptic protease linked to mental retardation // *FASEB Journal*. 2007. 21(13). 3468-3478. DOI: 10.1096/fj.07-8800com
23. Turgeon V. L., Houenou L. J. The role of thrombin-like (serine) proteases in the development, plasticity and pathology of the nervous system // *Brain Research Reviews*. 1997. 25(1). 85-95. DOI: 10.1016/s0165-0173(97)00015-5
24. Almonte A. G., Hamill C. E., Chhatwal J. P., Wingo T. S., Barber J. A., Lyuboslavsky P. N., Sweatt D. J., Ressler K. J., White D. A., Traynelis S. F. Learning and memory deficits in mice lacking protease activated receptor-1 // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2007. 88(3). 295-304. DOI: 10.1016/j.nlm.2007.04.004
25. ohman R. J., Jones N. C., O'Brien T. J., Cocks T. M. A regulatory role for protease-activated receptor-2 in motivational learning in rats. *Neurobiology of Learning and memory* // 2009. 92(3). 301-309. DOI: 10.1016/j.nlm.2009.03.010

26. Maggio N., Shavit E., Chapman J., Segal M. Thrombin induces long-term potentiation of reactivity to afferent stimulation and facilitates epileptic seizures in rat hippocampal slices: toward understanding the functional consequences of cerebrovascular insults // *Journal of Neuroscience*. 2008. 28(3). 32-36. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3665-07.2008
27. Mhatre M., Nguyen A., Kashani S., Pham T., Adesina A., Grammas P. Thrombin, a mediator of neurotoxicity and memory impairment // *Neurobiology of Aging*. 2004. 25(6). 783-793. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.07.007
28. Calabresi P., Napolitano M., Centonze D., Marfia G. A., Gubellini P., Teule M. A., Berretta N., Bernardi G., Frati L., Tolu M., Gulino A. Tissue plasminogen activator controls multiple forms of plasticity and memory // *European Journal of Neuroscience*. 2000. 12(3). 1002-1012. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00991.x
29. Pawlak R., Magarinos A.M., Melchor J., McEwen B., Strickland S. Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior // *Nature Neuroscience*. 2003. 6(3). 168-174. DOI: 10.1038/nn998
30. Nakagami Y., Abe K., Nishiyama N., Matsuke N. Laminin degradation by plasmin regulates long-term potentiation // *Journal of Neuroscience*. 2000. 20(5). 2003-2010. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-05-02003.2000
31. Nagai T., Kamei H., Ito M., Hashimoto K., Takuma K., Nabeshima T., Yamada K. Modification by the tissue plasminogen activator-plasmin system of morphine-induced dopamine release and hyperlocomotion, but not anti-nociceptive effect in mice // *Journal of Neurochemistry*. 2005. 93(5). 1272-1279. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03117.x
32. Kawashita E., Kanno Y., Ikeda K., Kuretake H., Matsuo O., Matsuno H. Altered behavior in mice with deletion of the alpha2-antiplasmin gene // *PLoS One*. 2014. 9(5). e97947. DOI: 10.1371/journal.pone.0097947
33. Tamura H., Ishikawa Y., Shiosaka S. Does extracellular proteolysis control mammalian cognition? // *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. 24(4). 365-374. DOI: 10.1515/revneuro-2013-0007

#### Информация об авторе

*Замолдчикова Татьяна Степановна* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3042-8123, tatyana.zam@yandex.ru

*Толпиго Светлана Михайловна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6457-6725, stolpygo@mail.ru

*Котов Александр Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7111-7762, lab\_motiv@mail.ru