

## Н-КАДГЕРИН — ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

© 2024 г. Ю. Ю. Фирстова<sup>1</sup>, \*, Г. И. Ковалёв<sup>1</sup>, \*\*

<sup>1</sup>ФГБНУ “ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий”, Москва, Россия

\*E-mail: firstovaj@mail.ru

\*\*E-mail: kovalev@academpharm.ru

Поступила в редакцию 11.09.2023 г.

После доработки 15.09.2023 г.

Принята к публикации 16.09.2023 г.

Гликопротеин N-кадгерин (нейрональный кадгерин) принадлежит к семейству кальций-зависимых молекул клеточной адгезии, представляя собой ключевой элемент, осуществляющий межклеточные контакты в нейронах мозга. Однако он задействован не только в механическом соединении нейронов, но оказывает влияние и на специфику дальнейшего развития и функционального состояния нейрона. Это происходит благодаря активному взаимодействию N-кадгерина со многими белками на пре- и постсинапсе, инициирующими каскад реакций, обеспечивающих такие процессы как долговременная потенциация (лежащая в основе обучения и памяти), морфогенез, нейрональное распознавание, активация рецепторов (NMDA- и AMPA-типов), регуляция формирования цитоскелета. Эта полифункциональность необходима для того, чтобы конкретные нейроны соединялись друг с другом определенным образом и такая адгезия приводила к координации поведения клеток посредством межклеточной сигнализации и пространственно-временного контроля дифференциальной экспрессии генов. Мутации в генах, отвечающих за экспрессию N-кадгерина, приводят к различным нарушениям функциональной активности синапса и процессов пространственной ориентации и памяти. Таким образом, вовлеченность в важные нейропластические процессы, регулирующие когнитивные функции и поведение, определяет интерес к изучению влияния на N-кадгерин лекарственных средств. В частности, N-кадгерин заслуживает более пристального рассмотрения фармакологами в качестве потенциальной мишени в механизме действия психоактивных веществ.

*Ключевые слова:* N-кадгерин, катенины, NMDA-рецепторы, AMPA-рецепторы, долговременная потенциация, синапс, адгезия

DOI: 10.31857/S1027813324020018, EDN: EUDRVE

### ВВЕДЕНИЕ

N-кадгерин (CD325) — интегральный трансмембранный гликопротеин из надсемейства кадгеринов. N-кадгерин (нервная система) вместе с E- (эпителий), P- (плацента), R- (сетчатка) и VE- (эндотелий сосудов) кадгерины относятся к 1-му типу кадгеринов, кальций-зависимых белков межклеточной адгезии. Адгезия опосредуется гомофильными взаимодействиями внеклеточных доменов кадгерина, тогда как внутриклеточные домены связываются с многочисленными адаптерами и сигнальными белками, участвующими в образовании цитоплазматического скелета [1]. Однако N-кадгерин играет не только общую для всех кадгеринов статическую структурную роль, но и имеет ряд специфических свойств. Он активно задействован в различных нейропластических процессах, лежащих в основе

механизмов памяти и мышления. N-кадгерин обеспечивает межклеточные взаимодействия как в развивающейся, так и в зрелой нервной системе и, как полагают, играет решающую роль в синаптогенезе, миграции клеток, формировании синапсов, участвует в механизмах нейронального распознавания мишеней [2].

Кроме того, N-кадгерин играет важную роль на ранних стадиях морфогенеза, регулируя пресинаптические процессы, в частности, контролирует кластеризацию пресинаптических везикул посредством трансинаптических механизмов, способствуя накоплению белков, участвующих в синаптической организации [3]. По определению, все классические кадгерины связывают катенины, которым принадлежит важная роль в процессе образования синапсов. Но N-кадгерин способен взаимодействовать не только с катенинами, но прямо

или косвенно и с другими синаптическими белками, включая глутаматные рецепторы (AMPA, NMDA и каинатного типов), строительные белки (AKAP97/150, GRIP, ABP) и сигнальные молекулы (Vangl2, p38, MAPK). Тем не менее точные сигнальные механизмы, используемые кадгеринами в процессе синаптической специфичности, остаются малоизвестными [4].

N-кадгерин активно задействован в процессах синаптической пластичности, стабилизируя связь между пре- и постсинапсом [5, 6], и эта стабилизация увеличивает вероятность того, что высвобожденный глутамат будет связываться рецепторами на постсинаптическом нейроне [7]. Приток  $Ca^{2+}$  через NMDA-рецепторы способствует димеризации N-кадгерина. В свою очередь, димеризованный постсинаптический N-кадгерин легко взаимодействует с пресинаптическим комплементарным N-кадгеринном. Ингибирование связывания N-кадгерина с помощью блокирующих антител предотвращает индукцию поздней фазы долговременной потенциации (ДП) [8]. Эти морфологические изменения помогают предотвратить дальнейшие синаптические модификации, которые могут поставить под угрозу информацию, хранящуюся в уже существующих синаптических соединениях. Активация ионных каналов достигается за счет уменьшения соотношения NMDA- и AMPA-рецепторов, создавая пропорционально меньший приток кальция, а также обеспечивая более быструю диффузию кальция [9].

#### СИНАПТИЧЕСКИЕ БЕЛКИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С N-КАДГЕРИНОМ

N-кадгерин встречается в большинстве синапсов ЦНС [10]. N-кадгерин чаще всего экспрессируется как в пресинаптической активной зоне, так и в областях постсинаптической плотности (PSD) и содержат как внеклеточные  $Ca^{2+}$ -связывающие домены, так и внутриклеточные домены для связывания с различными внутриклеточными белками. N-кадгерин взаимодействует с рядом важных синаптических молекул, тем самым опосредуя связь между синаптической передачей сигналов и межклеточной адгезией. Кроме того, N-кадгерин связывает многие другие цитозольные и мембранные белки в синапсе, которые могут играть роль в развитии, заболевании и синаптической пластичности. Здесь можно выделить два основных компонента, связывающих N-кадгерин в синапсе: катенины, а также AMPA- и NMDA-рецепторы — ионотропные глутаматные рецепторы, которые критически важны для синаптической пластичности и ДП [11].

Различают три основных подтипа катенинов:  $\alpha$ -катенины,  $\beta$ -катенины и катенины семейства p120ctn.  $\beta$ -катенины и p120ctns связывают внутриклеточный домен кадгерина в дистальной

и проксимальной областях соответственно [12].  $\alpha$ -катенины, находясь в мономерной форме, связываются с комплексом кадгерин-катенин через  $\beta$ -катенины. В гомодимерной форме  $\alpha$ -катенины не связывают  $\beta$ -катенины, но преимущественно взаимодействуют с F-актином и другими белками, способствующими его полимеризации [13]. Каждый подтип катенина и его взаимодействие с N-кадгеринном играет определенную роль в опосредовании синаптической пластичности и структуре цитоскелета.  $\beta$ -катенин, основной внутриклеточный партнер кадгерина, связывается с цитоплазматическим доменом кадгерина и с  $\alpha$ -катенином, который, в свою очередь, опосредует взаимодействие с актиновым цитоскелетом. Этот комплекс белков, связывающих N-кадгерин с актиновым цитоскелетом, необходим для регуляции и синхронизации пре- и постсинаптических изменений в структуре [5] (рис. 1). Murase и соавторы [14] показали, что локализация и функция  $\beta$ -катенина динамически регулируются синаптической активностью. Регулируемое деполяризацией перераспределение  $\beta$ -катенина вызывает повышенную ассоциацию  $\beta$ -катенина с N-кадгеринном, предполагающую, что транслокация  $\beta$ -катенина в шипики (постсинаптические терминалы возбуждающих нейронов) может увеличивать опосредованную кадгеринном адгезию. У мутантных линий мышей сверхэкспрессия фосфорилированной формы  $\beta$ -катенина, обладающей более высоким сродством к кадгерину в постсинаптических нейронах, инициировала запуск синхронных пост- и пресинаптических изменений.

AMPA-рецепторы являются еще одним важным игроком в механизме ДП, поскольку опосредуют большую часть быстрой возбуждающей синаптической передачи в мозге. N-кадгерин способен стабилизировать AMPA-рецепторы в синапсе посредством прямого взаимодействия или посредством образования белковых комплексов, способствуя тем самым контактам между постсинаптической передачей сигналов и адгезией [15]. Следствием ингибирования начального расщепления N-кадгерина, вызванного белком ADAM10, является увеличение уровня полноразмерного N-кадгерина, а также активация AMPA-рецепторов в постсинапсе [16].

Были продемонстрированы прямые внеклеточные взаимодействия между N-кадгеринном и субъединицей GluR2 [17]. Они опосредуются связыванием с внутриклеточными белками — с нейрональным плакофилином (NPRAP), белком, связывающим AMPA-рецептор (ABP), и с белком, взаимодействующим с глутаматными рецепторами (GRIP) [11] (см. рис. 1). Нейрональный плакофин также взаимодействует с белком PSD-95, еще одной важной молекулой в постсинапсе, которая прикрепляет этот комплекс к постсинаптическому

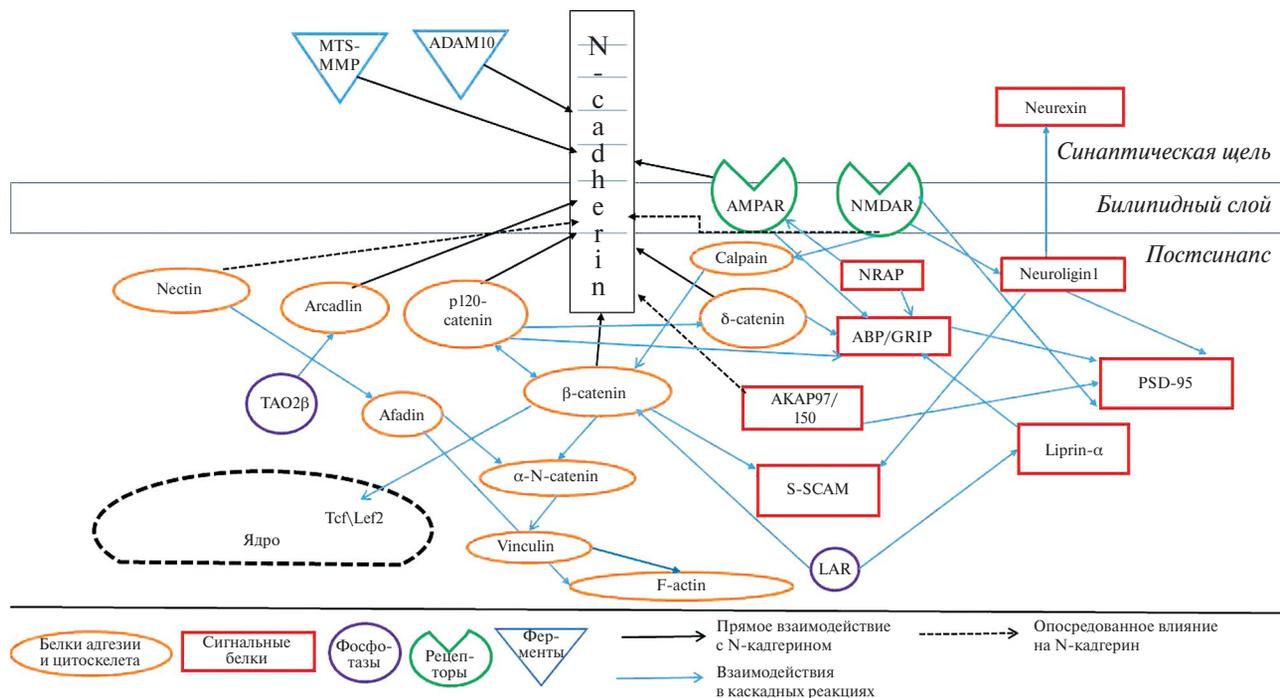


Рис. 1. Взаимодействие N-кадгерина с различными синаптическими белками (по данным, представленным [3, 4, 15, 39]).

каркасу и, в конечном счете, связывает NMDA-рецепторы. Таким образом, N-кадгерин может образовывать с NMDA-рецепторами крупные мультибелковые комплексы (см. рис. 1). Этот комплекс обеспечивает возможность перекрестного взаимодействия между постсинаптической сигнализацией и молекулами адгезии [18]. Синаптические контакты очень динамичны, и адгезия, опосредованная N-кадгеринами, вероятно, жестко регулирует активность нейронов и влияет на процессы синаптической пластичности [19].

### УЧАСТИЕ N-КАДГЕРИНА В СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Обнаружено, что функциональная активность N-кадгерина может регулироваться процессом быстрого эндоцитоза, с помощью которого N-кадгерин временно удаляется с поверхности, уменьшая адгезию [20]. Многие ключевые синаптические молекулы, такие как AMPA-рецепторы, также используют эту стратегию для быстрого ответа в процессе синаптической пластичности [21].

Другой тип регулируемого эндоцитоза для N-кадгерина опосредуется аркадином, членом семейства протокадгерина. Здесь передача сигналов аркадина через путь MAPK практически не играет роли в адгезии, а скорее способствует медленному эндоцитозу N-кадгерина через 4 ч после индукции химической ДП (стойкое повышения уровня

цАМФ вследствие фармакологического воздействия). При этом авторы исследования предполагают, что позднее начало интернализации N-кадгерина является частью гомеостатического ответа [15]. Интернализация зависит от синтеза катенина p120 (p120ctn), который вовлечен в оборот, деградацию и “кластеризацию” кадгерина в адгезивных соединениях в синапсе [6].

Считается, что белки p120 ctn либо ингибируют эндоцитоз N-кадгерина, либо действуют на поверхности клеток, контролируя оборот N-кадгерина [22, 23]. Протокадгерин-альфа и протокадгерин-гамма, взаимодействуя, образуют белковый комплекс, который усиливает поверхностную экспрессию кадгерина [24].

Поверхностная популяция молекул кадгерина может регулироваться протеолитическим расщеплением во внеклеточном матриксе или внутриклеточной среде. Интересно, что активация NMDA-рецептора приводит к усилению регуляции активности пресенилин-1 (PS1)/g-секретазы, которая расщепляет и высвобождает цитоплазматический хвост N-кадгерина, способствуя протеасомно-зависимой деградации CREB-связывающего белка (СВР) [25]. Эта последовательная редукция уменьшает адгезию и приводит к глобальным изменениям внутри клетки. Активация NMDAR снижает фосфорилирование β-катенина, тем самым ингибируя эндоцитоз N-кадгерина и способствуя удержанию и экспрессии его на поверхности [6].

По-видимому, замедление интернализации N-кадгерина, опосредованное NMDA-рецептором, и регуляция его активности необходимы для структурной стабилизации как в процессах адгезии, так и в глобальных сигнальных событиях [15].

### РОЛЬ N-КАДГЕРИНА В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

Специфика участия N-кадгерина в процессах межклеточного взаимодействия определяется его молекулярной структурой. В структуре классических кадгеринов выделяют две части — внеклеточную и цитоплазматическую. Внеклеточная часть N-кадгерина опосредует  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимую клеточную адгезию, и распознавание происходит через цис- и транс- взаимодействия благодаря высококонсервативным кадгерин-специфическим эктодоменам, tandemно расположенным в их внеклеточных областях [26]. Как транс-, так и цис-контакты между кадгеринами необходимы для их адгезивной функции [27].

N-кадгерин по строению принадлежит к 1-му типу кадгеринов. Его внеклеточная часть состоит из пяти повторяющихся доменов, которые обозначаются как EC-1-5, в зависимости от удаленности домена от N-конца. Домен EC-1 (повторяющийся домен, который максимально удален от клетки) отвечает за специфичность образования контактов, т.е. клетки могут вступать в контакт только с клетками, экспрессирующими идентичный тип кадгерина [1].

В дополнение к внеклеточному, N-кадгерин обладает трансмембранным доменом и высококонсервативной внутриклеточной областью, содержащей различные цитоплазматические домены, включая окружающие домены (JMD) и катенинсвязывающий домен (CBD), которые усиливают межклеточную адгезию и определяют влияние на поведение клеток [28, 29]. Цитоплазматический домен соединяется с  $\alpha$ - и  $\beta$ -катенином, образуя стабильный кадгерин-катениновый комплекс, необходимый для опосредованной кадгерином межклеточной адгезии [27]. Кроме того, к данному комплексу может присоединяться белок p-120 и винкулин, задействованные в косвенной ассоциации с актиновым скелетом. Однако комплекс кадгерин—катенин может также связываться непосредственно с актином без помощи винкулина. При этом сила адгезии кадгерина может увеличиваться за счет дефосфорилирования комплекса  $\alpha$ -катенин-p120 и связывания  $\{\displaystyle \alpha\}$ -катенина с винкулином [3] (см. рис. 1).

Комплексы адгезии N-кадгерина локализованы на пре- и постсинаптических мембранах, где они модифицируют адгезивные контакты, активируют пути передачи сигнала через рецепторы и регулируют образование синапсов и нейрональную пластичность [30]. Данные свидетельствуют о том, что

комплексы адгезии кадгерина играют центральную роль в локализации синаптических везикул в пресинапсе. Показано, в частности, что локализация везикул частично зависит от ассоциации кадгерина с  $\beta$ -катенином [23].

N-кадгерин и связанный с ними катенин являются ключевыми медиаторами постсинаптического ответа. Индукция ДП способствует кластеризации N-кадгерина внутри дендритных шипиков и приводит к их избирательному росту и стабилизации [31]. N-кадгерин играет решающую роль в регуляции формирования и зрелости дендритных шипиков, возбуждающих постсинаптических нейронов. Так, нарушения межклеточных взаимодействий кадгерина в культурах гиппокампа приводят к уменьшению кластеризации везикул, образованию незрелых дендритных шипиков и снижению концентрации связывающего рецепторы белка PSD95 [32].

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ КАДГЕРИН-КАТЕНИНОВЫМ КОМПЛЕКСОМ И NMDA-РЕЦЕПТОРАМИ — ВЛИЯНИЕ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ

Долговременное потенцирование, считающееся клеточной основой обучения и памяти, включает в себя специфический процесс передачи сигналов, лежащий в основе синаптической пластичности [15]. Среди многих механизмов, ответственных за поддержание синаптической пластичности, важную роль играет комплекс кадгерин—катенин [8]. Образуя комплексы с внутриклеточными белками катенина, N-кадгерин служит связующим звеном между синаптической активностью и синаптической пластичностью и играют важную роль в процессах обучения и памяти.

Изменения в синаптической активности вызывают ремоделирование синапсов. Комплексы кадгерин—катенин также динамически регулируются синаптической активностью. Повышенная нейронная активность увеличивает накопление кадгеринов и катенинов в синапсах [33]. Напротив, блокирование нейронной активности тетродотоксином уменьшает количество антикатенина в синапсах [34]. Возможно, что нейронная активность, зависящая от NMDA-рецептора, одновременно регулирует межклеточную адгезию и экспрессию генов посредством расщепления  $\beta$ -катенина [6, 15, 35].

Известно, что  $\beta$ -катенин является сигнальным медиатором классического пути Wnt. В отсутствие Wnt N-концевая область цитоплазматического  $\beta$ -катенина фосфорилируется GSK3 $\beta$ . Это фосфорилирование вызывает убиквитин-зависимый протеолиз  $\beta$ -катенина. Однако в присутствии белка Wnt фосфорилирование  $\beta$ -катенина не происходит и его количество в цитоплазме увеличивается.

Следовательно,  $\beta$ -катенин транслоцируется в ядро, где он затем активирует экспрессию гена, образуя комплекс с факторами транскрипции Tcf/lef-1 (см. рис. 1) [36].

Активация NMDA-рецепторов инициирует расщепление N-концевая область  $\beta$ -катенина с помощью кальпаина. Поскольку редуцированный  $\beta$ -катенин устойчив к убиквитин-зависимому протеолизу, инициируемому GSK3 $\beta$ -зависимым фосфорилированием, он транслоцируется в ядро и инициирует там экспрессию гена Fos11, ответственного за регуляцию клеточной пролиферации и дифференциации [35]. Кроме того, кальпаин может расщеплять  $\beta$ -катенин, уже образовавший комплекс с кадгерином, и затем редуцированный  $\beta$ -катенин отсоединяется от этого комплекса. Существует вероятность того, что нейронная активность, опосредуемая NMDA-рецепторами, может модулировать межклеточную адгезию, а также экспрессию генов посредством расщепления  $\beta$ -катенина кальпаином. При этом активация NMDA-рецепторов закрепляет N-кадгерин на поверхности нейронов [20].

Связывание глутамата с NMDA усиливает выработку пептида STF2, связанного с внутриклеточным доменом N-кадгерина. Взаимодействие N-кадгерина с STF2 блокируется APV — антагонистом NMDA-рецептора. Трансфекция N-cad/STF2 снижает ядерный СВР (CREB-связывающий белок) и увеличивает цитозольный СВР. Трансфекция комплекса N-cad/STF2 снижает уровни СВР в равновесном состоянии, следовательно, нарушая образование комплекса ДНК, содержащего CREB [25]. Следовательно, роль N-кадгерина в регуляции экспрессии генов, важном процессе синаптической пластичности, происходит через взаимодействие кадгерин-катенинового комплекса и NMDA-рецепторов.

Экспрессия фактора, связывающего лимфоидный усилитель 1 (LEF-1), запускает транслокацию  $\beta$ -катенина в ядро, где он усиливает регуляцию транскрипции, а трансфекция N-кадгерина или  $\alpha$ -катенина устраняет этот эффект [37]. Кроме того, обработка нейронов агонистом NMDAR вызывает расщепление N-конца  $\beta$ -катенина, и C-концевые фрагменты перемещаются в ядро, где, как показывают эксперименты по трансфекции,  $\beta$ -катенин увеличивает транскрипцию, зависимую от T-клеточного фактора (TCF) [35].

Считается, что N-кадгерин участвует в ДП и синаптических изменениях, лежащих в основе обучения и памяти. Во время эмбрионального развития кадгерин первоначально широко распространены, но постепенно они становятся более локализованными в пре- и постсинаптических участках по мере формирования синапсов [2]. Блокирование функции N-кадгерина специфическими

белками не влияет на базальные синаптические свойства, но может ухудшить индукцию ДП [30].

### УЧАСТИЕ N-КАДГЕРИНА В ФОРМИРОВАНИИ ЦИТОСКЕЛЕТА

N-кадгерин одновременно стабилизирует мембрану и способствует образованию цитоскелета [14]. Активация NMDA-рецепторов снижает эндцитоз N-кадгерина. Это опосредуется ингибированием фосфорилирования,  $\beta$ -катенина, приводящим к усилению ассоциации кадгерин— $\beta$ -катенин и, тем самым, к стабилизации кадгерина на плазматической мембране [20]. При активации N-кадгерин образует цис-димерную конформацию внутриклеточного домена, благодаря которому происходит стабилизация кадгерина на поверхности мембраны. Однако это не зависит от связывания с  $\beta$ -катенином и позволяет предположить, что стабилизация кадгерина внутри синаптической мембраны происходит через  $\beta$ -катенин-зависимые и независимые механизмы [33]. Транссинаптический контакт, опосредованный комплексом N-кадгерин—катенин, является определяющим фактором нейротрансмиссии и морфологии цитоскелета, и наоборот, синаптическая активность модулирует экспрессию, конформацию, нацеливание, деградацию и протеолитическое расщепление самого N-кадгерина [4, 32].

Однако N-кадгерин может регулировать формирование цитоскелета независимо от катенинов, посредством его прямой ассоциации с субъединицей AMPA-рецептора, GluR2 [11]. Кроме того, N-кадгерин может участвовать в морфогенезе цитоскелета посредством взаимодействия с NMDA-рецепторами, что приводит к стабилизации самого N-кадгерина в мембране и увеличению размера цитоскелета [20].

Противоположные данные свидетельствуют, что активация NMDA-рецептора способна снижать адгезию на основе N-кадгерина. Стимуляция NMDA-рецептора может увеличить активность трансмембранного белка пресенилина-1 (PS1) и усилить способность PS1 расщеплять N-кадгерин в пределах его трансмембранного домена. Повышенная активность нейронов также увеличивает экспрессию протокадгерина, аркадина, который связывается с трансмембранным доменом кадгерина и индуцирует эндцитоз всего комплекса N-кадгерин—аркадин [38] (см. рис. 1). Кадгерин также может регулировать морфологию цитоскелета посредством его ассоциации с p120ctn и d-катенином. d-катенин связывает несколько белков, содержащих домен PDZ, таких как белки ABP, GRIP и PSD-95, связывающих рецепторы типа AMPA. Потеря p120ctn в пирамидных нейронах гиппокампа уменьшает плотность цитоскелета [39]. Совместная локализация p120ctn с PSD-95 предполагает, что комплексы кадгерин—p120ctn—ABP/

GRIP закрепляют AMPAR в постсинаптической плотности, но неясно, происходит ли закрепление также в перисинаптических участках [11].

### РОЛЬ N-КАДГЕРИНА В СИНАПТОГЕНЕЗЕ

N-кадгерин задействован в стабилизации синапсов, формировании дендритов и направления аксонов в период синаптогенеза [40, 41]. N-кадгерин содержится в большом количестве в активных зонах незрелых и на периферии зрелых синапсов [42]. В процессе синаптогенеза N-кадгерин может изменять свое местоположение и дифференцироваться между функционально различными синаптическими участками, тем самым изменяя морфологию нейрона [2]. Зависящее от активности рецепторов и независимое от рецепторов протеолитическое расщепление надмембранной части N-кадгерина ослабляет трансинаптическую адгезионную силу, облегчая синаптическое ремоделирование [43]. В исследованиях Tang [30] было обнаружено, что нарушения адгезии на основе N-кадгерина ослабляет индукцию ДП. Авторы объясняют это тем, что изменение клеточной адгезии связано с дифференциацией функциональных свойств синапсов. Результаты Venson [2] показывают, что в культивируемых нейронах гиппокампа N-кадгерин первоначально экспрессируется во всех синаптических отделах, возбуждающих и тормозящих. N-кадгерин обнаруживается в больших количествах в глутаматергических нейронах гиппокампа, но быстро исчезает по мере созревания системы. N-кадгерин может стабилизировать самые ранние синаптические контакты и, что более важно, способен различать функционально и морфологически разные типы синапсов (возбуждающие и тормозящие).

Таким образом, в дополнение к нейротрансмиттерам и рецепторам, синапсы можно отличать по различным наборам строительных белков. Эти данные свидетельствуют о том, что в гиппокампе адгезия N-кадгерина может представлять собой критический этап в формировании синапса, после которого ряд кадгеринов может стать дифференцированно нацеленным на конкретные участки синапса и служить для улучшения и ограничения синаптической связи. Следовательно, дифференциальная экспрессия N-кадгерина может влиять на специализацию синапса в процессе синаптогенеза.

### N-КАДГЕРИН И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ СИНАПСА

Изучение функции N-кадгерина в отдельных синапсах дает возможность понять их роль в обучении и памяти. При активации глутаматом NMDA-рецепторов проксимальные к мембране домены N-кадгерина последовательно

расщепляются  $\alpha$ -дезинтеграрином и металлопротеазой 10 (ADAM10), а затем — пресенилином-1. Одним из методов исследований является разрушение N-кадгерина этими специфическими пептидами в синапсах [16]. При таком роде манипуляций может изменяться даже морфология нейронов [44] и поведение животных [45]. При краткосрочной обработке металлопротеазой и пресенилином культуры нейронов гиппокампа происходит значительное снижение подвижности цитоскелета и числа дендритных шипиков. Было показано, что результат потери подвижности цитоскелета снижает частоту спонтанной возбуждающей синаптической передачи [44]. В срезах гиппокампа разрушение N-кадгерина этими пептидами также выявило нарушение ДП [30]. При применении пептидов *in vivo* в области дорсального гиппокампа головного мозга крыс отмечалось нарушение долговременной памяти, но кратковременная память не изменялась [45].

Для того чтобы оценить физиологическое значение последовательного расщепления N-кадгерина, была создана линия мышей (GD), экспрессирующих N-кадгерин с мутацией, придающей устойчивость к протеолизу белка ADAM10. Мыши линии GD показали в тесте радиального лабиринта более высокую точность в выполнении задач, зависящих от рабочей памяти, чем мыши дикого типа. При этом изменения поведения сопровождалось более сложной структурой дендритных шипиков в области CA3 поля гиппокампа. Точная морфометрия с последовательной просвечивающей электронной микроскопией и трехмерной реконструкцией (3D) продемонстрировала значительно более высокую синаптическую плотность и меньший размер синаптической щели у мышей линии GD [46]. Эти исследования указывают, что расщепление N-кадгерина нарушает синаптическую пластичность и формирование памяти, при том что ингибирование расщепления N-кадгерина положительно отражается на функциональном состоянии синапсов гиппокампа и памяти в целом.

### АССОЦИАЦИЯ N-КАДГЕРИНА С НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Кадгерин активно участвует во внутриклеточных сигнальных путях, связанных с нервно-психическими заболеваниями. Было показано, что N-кадгерин регулирует формирование нервной трубки, миграцию нейронов, дифференцировку серого вещества, формирование синапсов и синаптическое ремоделирование. Дисфункция адгезивной системы на основе кадгерина может изменять функциональную связность и когерентную обработку информации в человеческом мозге при нейропсихиатрических заболеваниях [47]. Гены,

кодирующие члены суперсемейства кадгеринов, представляют особый интерес в патогенезе нейрорпсихиатрических заболеваний, поскольку кадгерини играют ключевую роль в развитии нейронной сети, а также в зрелой синаптической функции.

Мутации в генах, отвечающих за экспрессию N-кадгерина, приводят к различным нарушениям функциональной активности синапса. Дефицит этих молекул вызывает поведенческие отклонения, свойственные различным нервно-психическим расстройствам [48]. Аномалии в доменах кадгерина были ассоциированы с помощью общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) с различными психическими деформациями. Так, нарушение экспрессии генов CDH5, CDH8, CDH9, CDH10, CDH11, CDH13, CDH15, PCDH10, PCDH19 и PCDHb4 связывают с заболеваниями аутистического спектра [47, 49], CDH15 и PCDH19 связаны с когнитивными расстройствами [47]; CDH8, CDH23, CDH12/18 — с шизофренией, CDH13, CDH18, CDH28 — с депрессией, CDH7 — с биполярным расстройством [49], CDH11, CDH12 и CDH13 — с метамфетаминовой и алкогольной зависимостью [47]. Дефекты в гене CDH2 приводят к гиперактивности и снижению внимания [50].

На сегодняшний день установлены болезнетворные мутации для PCDH19 у пациентов с эпилепсией, когнитивными расстройствами и/или аутистическими особенностями. В нейронах гиппокампа и префронтальной коры мышей с мутацией гена CDH2, отвечающего за экспрессию N-кадгерина, были обнаружены функциональные нарушения, выражающиеся в снижении синтеза пресинаптических везикул и их высвобождения в синаптическую щель, и одновременным уменьшением в ней концентрации дофамина [50]. У мышей, нокаутных по гену CDH13, отвечающего за экспрессию T-кадгерина и участвующего в росте нейронов и аксонов во время раннего развития мозга, избирательно увеличивается плотность 5НТ-нейронов в префронтальной коре. На поведенческом уровне взрослые мыши CDH13 с КО демонстрируют замедленное обучение наряду с дефицитом зрительно-пространственной памяти [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекула клеточной адгезии N-кадгерин задействована во многих нейропластических процессах, лежащих в основе обучения и памяти. N-кадгерин не только играет ключевую роль в распознавании, адгезии и синаптогенезе нейронов мозга, но и участвует в активации таких важных звеньев долговременной потенциации как NMDA- и AMPA-рецепторы. Нарушения в экспрессии N-кадгерина приводят к изменениям функциональной активности синапса и отражаются на поведенческом уровне.

Изучение количественных показателей содержания N-кадгерина в различных структурах мозга в норме и патологии могли бы расширить представления о нейрохимии когнитивно-психических расстройств. Таким образом, N-кадгерин может стать потенциальной мишенью для исследований нейрохимических механизмов действия различных психотропных препаратов, в особенности затрагивающих различные когнитивные процессы.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Государственного задания FGFG-2022-0006 “Фармакологическая коррекция церебро-васкулярных и сопряженных когнитивных расстройств с их нейрорецепторным анализом .

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

*Этическое одобрение.* Данная работа не содержит каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hulpiau P., van Roy F.* // International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2009. V. 41. P. 349—369.
2. *Benson D.L., Tanaka H.* // The Journal of Neuroscience. 1998. V. 18. № 17. P. 6892—6904.
3. *Vae Priest A., Koirala R., Sivasankar S.* // Current Opinion in Biomedical Engineering. 2019. V. 12. P. 43—50.
4. *Basu R., Taylor M., Williams M.* // Cell Adhesion & Migration. 2015. V. 9. № 3. P. 193—201.
5. *Arikkath J.* // Open Neurosci. J., 2009. № 3. P. 134—147.
6. *Arikkath J., Reichardt L.F.* // Trends in Neurosciences. 2008. V. 31. № 9. P. 487—494.
7. *Rudy W.J.* // Sinauer Associates, Inc. Publishers. 2008. P. 500.
8. *Bozdago O., Shan W., Tanaka H., Benson D.L., Huntley G.W.* // Neuron. 2000. V. 28. № 1. P. 245—259.
9. *Hayashi Y., Majewska A.K.* // Neuron. 2005. V. 46. № 4. P. 529—532.
10. *Yagi T., Takeichi M.* // Genes & Development. 2000. V. 14. № 10. P. 1169-80.
11. *Silverman J.B., Restituto S., Lu W., Lee-Edwards L., Khatri L., Ziff E.B.* // J. Neuroscience. 2007. V. 27. № 32. P. 8505—8516.
12. *Sharpio L., Love J., Colman D.R.* // Annu. Rev. Neuroscience. 2007. V. 30. P. 451—474.
13. *Yamada S., Pokutta S., Drees F., Weis W.I., Nelson W.J.* // Cell. 2005. V. 123. № 5. P. 889—901.

14. *Murase S., Mosser E., Schuman E.M.* // *Neuron*. V. 35. № 1. P. 91—105.
15. *Tai C-Y., Kim S-A., Schuman E.* // *Current Opinion in Cell Biology*. 2008. V. 20. № 5. P. 567—575.
16. *Malinverno M., Carta M., Epis R., Marcello E., Verpelli C., Cattabeni F.* // *J. Neuroscience*. 2010. P. 30. № 48. P. 16343—16355.
17. *Saglietti L., Dequidt C., Kamieniarz K., Rousset M.C., Valnegri P., Thoumine O., Beretta F., Fagni L., Choquet D., Sala C.* // *Neuron*. 2007. V. 54. № 3. P. 461—477.
18. *Husi H., Ward M.A., Choudhary J.S., Blackstock W.P., Grant S.G.* // *Nat. Neurosci.* 2000. V. 3. № 7. P. 661—669.
19. *Segal M.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. V. 6. № 4. P. 277—284.
20. *Tai C.Y., Mysore S.P., Chiu C., Schuman E.M.* // *Neuron*. 2007. V. 54. № 5. P. 771—785.
21. *Shepherd J.D., Huganir R.L.* // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007. V. 23. P. 613—643.
22. *Jump R., Albert B., Carnahan R.H.* // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2004. V. 15. № 6. P. 657—663.
23. *Bamji S.X., Shimazu K., Kimes N., Huelsken J., Birchmeier W., Lu B., Reichardt L.F.* // *Neuron*. 2003. V. 40. № 4. P. 719—731.
24. *Murata Y., Hamada S., Morishita H., Mutoh T., Yagi T.* // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 47. P. 49508-16.
25. *Marambaud P., Wen P.H., Dutt A., Shioi J., Takashima A., Siman R., Robakis N.K.* // *Cell*. 2003. V. 114. № 5. P. 635—645.
26. *Leckband D.E., de Rooij J.* // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2014. V. 30. P. 291—315.
27. *Agustín-Durán D., Mateos-White I., Fabra-Beser J., Gil-Sanz C.* // *Cells*. 2021. V. 10. № 1. P. 118.
28. *Gul I.S., Hulpiau P., Saeys Y., van Roy F.* // *Exp. Cell Res.* 2017. V. 358. № 1. P. 3—9.
29. *McCrea P.D., Maher M.T., Gottardi C.J.* // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2015. V. 112. P. 129—196.
30. *Tang L., Hung C.P., Schuman E.M.* // *Neuron*. 1998. V. 20. № 6. P. 1165—1175.
31. *Mendez P., De Roo M., Poglia L., Klauser P., Muller D.* // *J. Cell Biol.* 2010. V. 189. № 3. P. 589—600.
32. *Togashi H., Mizoguchi A., Takaoka K., Chisaka O., Takeichi M.* // *Neuron*. 2002. V. 35. № 1. P. 77—89.
33. *Takeichi M., Abe K.* // *Trends Cell Biol.* 2005. V. 15. № 4. P. 216—221.
34. *Abe K., Chisaka O., Van Roy F., Takeichi M.* // *Nat. Neurosci.* 2004. V. 7. P. 357—363.
35. *Abe K., Takeichi M.* // *Neuron*. 2007. V. 53. № 3. P. 387—397.
36. *Moon R.T., Kohn A.D., De Ferrari G.V., Kaykas A.* // *Nat. Rev. Genet.* 2004. V. 5. P. 691—701.
37. *Simcha I., Shtutman M., Salomon D., Zhurinsky J., Sadot E., Geiger B., Ben-Ze'ev A.* // *J. Cell Biol.* 1998. V. 141. № 6. P. 1433—1448.
38. *Yasuda S., Tanaka H., Sugiura H., Okamura K., Sakaguchi T., Tran U., Takemiya T., Mizoguchi A., Yagita Y., Sakurai T.* // *Neuron*. 2007. V. 56. № 3. P. 456—471.
39. *Brigidi G., Bamji S.* // *Current Opinion in Neurobiology*. 2011. V. 21. № 2. P. 208—214.
40. *Hirano S., Takeichi M.* // *Physiol Rev.* 2012. V. 92. № 2. P. 597—634.
41. *Nikiteczuk J.S., Patil S.B., Matikainen-Ankney B.A., Scarpa J., Shapiro M.L., Benson D.L., Huntley G.W.* // *Hippocampus*. 2014. V. 24. № 8. P. 943—962.
42. *Uchida N., Honjo Y., Johnson K.R., Wheelock M.J., Takeichi M.* // *J. Cell Biol.* 1996. V. 135. № 3. P. 767—779.
43. *Shinoe T., Goda Y.* // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. V. 35. P. 148—155.
44. *Mysore S.P., Tai C-Y., Schuman E.M.* // *Front Cell Neurosci.* 2007. V. 31. P. 1—14.
45. *Schrack C., Fischer A., Srivastava D.P., Tronson N.C., Penzes P., Radulovic J.* // *Neuron*. 2007. V. 55. № 5. P. 786—798.
46. *Asada M., Utsugi I., Uemura K., Kubota M., Noda Y.* // *Mol Brain*. 2021. V. 14. № 1. P. 23.
47. *Redies C., Hertela N., Hu C.A.* // *Brain Research*. 2012. V. 1470. P. 130—144.
48. *Sakurai T.* // *Mol. Cell. Neurosci.* 2017. V. 81. P. 4—11.
49. *Hawi Z.* // *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2018. V. 177. № 2. P. 168—180.
50. *Halperin D., Stavsky A., Kadir A., Drabkin M., Wormser O.* // *Nature Communications*. 2021. V. 12. № 1. P. 6187.
51. *Forero A., Ku H.P., Malpartida A.B., Wäldchen S., Alhama-Riba J.* // *Neuropharmacology*. 2020. V. 15. P. 168.

## **N-Cadherin — A Potential Target for Psychopharmacology**

**Yu. Yu. Firstova and G. I. Kovalev**

*Federal Research Center for Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies,  
Moscow, Russia*

Glycoprotein N-cadherin (Neuronal cadherin) belongs to the family of calcium-dependent cell adhesion molecules, representing a key element that carries out intercellular contacts in brain neurons. However, it is involved not only in the mechanical connection of neurons, but also influences the specifics of the further development and functional state of the neuron. This is due to the active interaction of N-cadherin with many proteins at the pre- and post-synapse, initiating a cascade of reactions that provide such processes as long-term potentiation (underlying learning and memory), morphogenesis, neuronal recognition, activation of receptors (NMDA and AMPA types), regulation of cytoskeleton formation. This polyfunctionality is necessary for specific neurons to connect to each other in a certain way, and such adhesion leads to the coordination of cell behavior through intercellular signaling and spatio-temporal control of differential gene expression. Mutations in the genes responsible for the expression of N-cadherin lead to various disorders of the functional activity of the synapse and the processes of spatial orientation and memory. Thus, involvement in important neuroplastic processes regulating cognitive functions and behavior determines interest in studying the effect of drugs on N-cadherin. In particular, N-cadherin deserves closer consideration by pharmacologists as a potential target in the mechanism of action of various psychoactive substances.

*Keywords: N-cadherin, catenins, NMDA receptors, AMPA receptors, long-term potentiation, synapse, adhesion*