

УДК 576.5

РОЛЬ СИСТЕМЫ АКТИВАТОРОВ ПЛАЗМИНОГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭПИЛЕПСИИ

Обзор

© 2019 А.А. Шмакова¹, К.А. Рубина¹, К.В. Анохин²,
В.А. Ткачук^{1,3}, Е.В. Семина^{1,3*}

¹ *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, лаборатория генных и клеточных технологий, 119192 Москва, Россия*

² *Институт перспективных исследований мозга, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия; электронная почта: k.anokhin@gmail.com*

³ *Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, лаборатория молекулярной эндокринологии, 121552 Москва, Россия; электронная почта: e-semina@yandex.ru*

Поступила в редакцию 11.02.2019

После доработки 15.05.2019

Принята к публикации 27.05.2019

Долгое время внимание исследователей, занимающихся изучением механизмов нарушений ЦНС, было обращено на нейродегенеративные процессы и ишемические состояния, приводящие к развитию болезней Альцгеймера, Паркинсона, сосудистой деменции и др. В последние десятилетия появились сведения о том, что имеются генетические факторы риска развития этих заболеваний; благодаря современным достижениям в области биохимии и молекулярной биологии появилась возможность изучать взаимосвязи между факторами риска, способствующими развитию данных патологий, и белками-мишенями, находящимися под контролем генетического аппарата, а также выявлять нарушения в процессе формирования и функционирования головного мозга, возникающие в эмбриогенезе и раннем онтогенезе вследствие мутаций или полиморфизмов генов, регулирующих процесс прорастания аксонов, кровеносных сосудов, формирования глии и миграции нейронов. Одними из основных молекул, вовлеченных в патогенез нейродегенеративных состояний и таких патологий, как эпилепсия, шизофрения и расстройства аутистического спектра, являются навигационные рецепторы, экспрессия которых регулирует направление роста аксонов и формирование нейрональных сетей и когнитивных функций. В последнее время заметно возрос интерес к участию системы активаторов плазминогена в различных физиологических и патологических состояниях в ЦНС. Наши ранее опубликованные данные свидетельствуют о важной роли этих белков в навигационных процессах, регулирующих не только скорость роста аксонов, но и траекторию их роста и ветвление. В обзоре впервые проанализированы данные литературы о механизмах участия системы активаторов плазминогена при патологических состояниях головного мозга на примере эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: система активаторов плазминогена, урокиназа, урокиназный рецептор, тканевой активатор плазминогена, головной мозг, эпилепсия.

DOI: 10.1134/S032097251909001X

В исследованиях последнего времени растет интерес к системе активаторов плазминогена (САП) и ее участию в широком спектре физиологических процессов в ЦНС, включая эмбрио-

нальное развитие головного мозга и процессы регенерации [1–3]. САП играет не только важную роль в запуске каскада протеолитических реакций и деградации внеклеточного матрикса,

Принятые сокращения: ГАМК – γ -аминомасляная кислота; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; САП – система активаторов плазминогена; ЦНС – центральная нервная система; BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor); EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; ERK – внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; GPI – гликозилфосфатидилинозитол; HGF – фактор роста гепатоцитов; LRP-1 – белок 1, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности (low density lipoprotein receptor-related protein 1); NGF – фактор роста нервов; NMDA-рецептор – рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспаратат; p75NTR – нейротрофиновый рецептор p75; PAI – ингибитор активатора плазминогена; PDGFR- β – рецептор тромбоцитарного фактора роста β ; *Plat* – ген тканевого активатора плазминогена; *Plau* – ген урокиназы; *Plaur* – ген урокиназного рецептора; tPA – тканевой активатор плазминогена; Trk-рецептор – рецептор тирозинкиназы; uPA – урокиназа; uPAR – урокиназный рецептор.

* Адресат для корреспонденции.

но и участвует в регулировании независимых от протеолиза процессов клеточного ответа при различных физиологических и патологических состояниях головного мозга [1]. Изменения экспрессии компонентов САП были зарегистрированы при травмах головного мозга и таких заболеваниях, как инсульт, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, церебральная малярия, ВИЧ-ассоциированная лейкоэнцефалопатия и энцефалит, а также при некоторых вариантах эпилептических расстройств у человека и животных [4]. Разнородность патологических состояний, ассоциированных с дефицитом экспрессии компонентов САП, а также разнообразие участков мозга и типов клеток, вовлеченных в развитие этих патологий, указывают на широкую распространенность взаимосвязанных патофизиологических механизмов с участием этой системы. В последнее время накапливаются данные о том, что механизмы этих заболеваний могут иметь генетическую природу, а современные молекулярно-биологические и генетические подходы позволяют изучать взаимосвязи между факторами риска и белками-мишенями в эксперименте и разрабатывать подходы к терапии. В литературе имеются данные о взаимосвязи между нарушением экспрессии, мутациями и полиморфизмами генов компонентов САП и различными неврологическими патологиями: повреждением головного мозга при инсульте и травме, энцефалопатией, нарушениями речи, расстройствами аутистического спектра и эпилепсией [1, 5, 6].

Эпилепсия является второй по распространенности неврологической патологией после инсульта, около 50 млн человек во всем мире (0,8% населения Земли) в настоящее время страдают этим заболеванием, 400–450 тыс. из них проживают в России [7, 8]. Диагностика эпилепсии основана на выявлении предрасположенности к эпилептическим припадкам, для которых характерно быстрое изменение в клиническом состоянии пациента из-за чрезмерной или синхронной деполяризации нейронов в головном мозге, а также возникновение серьезных нейробиологических, когнитивных и социальных последствий таких припадков. В большинстве случаев (до 75%) этиология эпилепсии остается неясной [7]. При эпилептогенезе происходит ряд биохимических и клеточных процессов, приводящих к возникновению очага с повышенной возбудимостью и изменениям функциональной активности головного мозга [9], однако точный молекулярный механизм, лежащий в основе эпилепсии, в значительной степени неизвестен. В 30% случаев эпилепсия не поддается лечению, и припадки не удается контро-

лировать [10]. Следовательно, изучение молекулярных механизмов и процессов, протекающих в мозге при эпилепсии, может помочь понять патогенез этого заболевания и определить возможные мишени для терапевтического вмешательства. Изучение роли САП в патогенезе эпилепсии позволит существенно расширить понимание молекулярных механизмов клеточного ответа на судорожную активность в головном мозге.

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ АКТИВАТОРОВ ПЛАЗМИНОГЕНА

САП (рис. 1) включает активатор плазминогена урокиназного типа (урокиназа, uPA) и активатор плазминогена тканевого типа (tPA), uPA-рецептор (uPAR) и ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1 и PAI-2) [6].

Активаторы плазминогена. tPA и uPA (кодируются генами *Plat* и *Plau* соответственно) – сериновые протеазы, которые расщепляют неактивный плазминоген до плазмина, превращая его в протеазу с широким спектром субстратной специфичности, которая, в свою очередь, активирует матриксные металлопротеазы. Активация плазмина в головном мозге приводит к протеолизу белков внеклеточного матрикса и белков, обеспечивающих целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также способствует развитию нейровоспаления, которое является компонентом патогенеза многих заболеваний ЦНС (инсульт, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз и др.) [11]. В отличие от tPA, uPA имеет ряд особенностей: она может взаимодействовать со своим специфическим рецептором (uPAR), что локализует протеолиз внеклеточного матрикса в т.ч. по направлению движения мигрирующей клетки на ее лидирующем крае (рис. 1) [12]. Взаимодействие uPA с рецептором uPAR по принципу положительной обратной связи ускоряет каталитическую активацию uPA и может запускать передачу сигнала внутрь клетки [13].

tPA и uPA могут самостоятельно осуществлять протеолиз других субстратов независимо от плазмина, однако зачастую разграничить плазмин-зависимое и самостоятельное плазмин-независимое протеолитическое действие активаторов плазминогена в отношении определенных субстратов представляется затруднительным [14]. Кроме того, tPA и uPA способны участвовать в передаче внутриклеточного сигнала, связываясь с клеточными рецепторами. Так, было показано, что tPA может напрямую активировать NMDA-рецепторы посредством про-

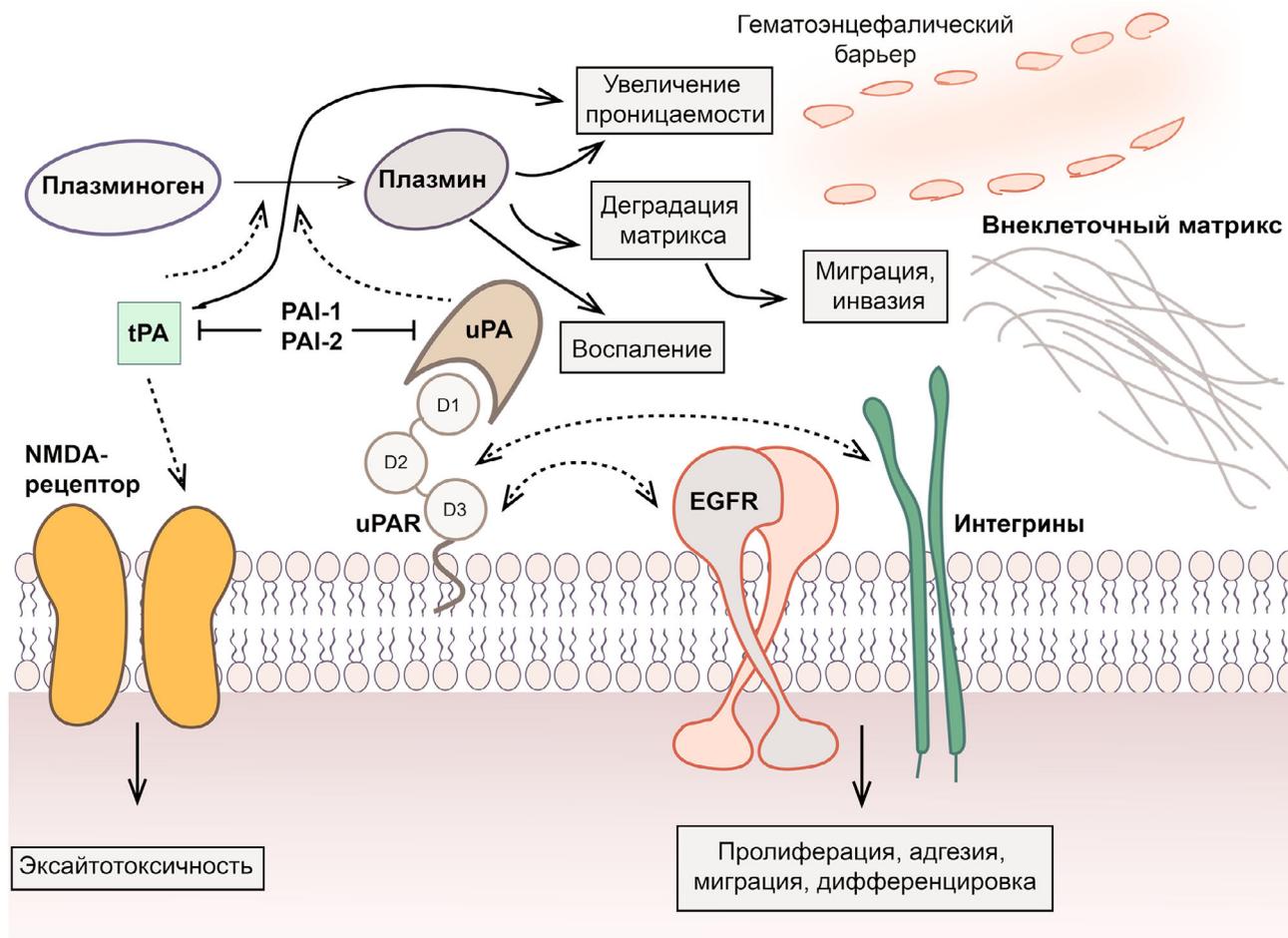


Рис. 1. Система активаторов плазминогена и ее функции, ассоциированные с протеолизом и передачей сигнала внутрь клетки. tPA и uPA расщепляют неактивный плазминоген до плазмина, последний является протеазой с широкой субстратной специфичностью. Активный плазмин расщепляет белки внеклеточного матрикса в головном мозге, способствуя миграции и инвазии клеток; белки гематоэнцефалического барьера, увеличивая его проницаемость, способствуют развитию нейровоспаления. tPA способен напрямую расщеплять белки гематоэнцефалического барьера и протеолитически активировать NMDA-рецепторы, что приводит к развитию эксайтотоксичности. uPA взаимодействует со своим специфическим рецептором uPAR, что локализует протеолиз внеклеточного матрикса на лидирующем крае мигрирующей клетки по направлению ее движения. Активность tPA и uPA регулируется ингибиторами активаторов плазминогена PAI-1 и PAI-2. Помимо участия uPAR во внеклеточном протеолизе, GPI-заякоренный uPAR способен к передаче внутриклеточного сигнала путем латерального взаимодействия с другими корецепторами на поверхности клетки. За счет взаимодействия с интегринами комплекс uPA/uPAR может влиять на организацию цитоскелета, адгезивные контакты и миграцию клеток. Латеральное взаимодействие uPAR с EGFR регулирует процессы клеточной адгезии, миграции, пролиферации и дифференцировки.

С цветным вариантом рис. 1 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohsm/>

теолиза, приводя к развитию эксайтотоксичности и к гибели нейронов [15]; опосредованно, независимо от плазмина, за счет активации внутриклеточной сигнализации приводит к увеличению проницаемости ГЭБ, расщепляя такие субстраты, как PDGF-CC (тромбоцитарный фактор роста CC), LRP1 (белок 1, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности), участвующие в регуляции целостности ГЭБ (рис. 2) [16]. Помимо этого, было показано, что

взаимодействие tPA с LRP1 приводит к трансактивации нейротрофиновых рецепторов и способствует нейритогенезу (рис. 2) [17]. uPA может подвергать uPAR частичному расщеплению, тем самым регулируя локальный протеолиз, взаимодействие uPAR с белками-партнерами и передачу внутриклеточного сигнала [18].

В настоящее время активно изучаются функции tPA и uPA, непосредственно не связанные с классическими процессами активации плазми-

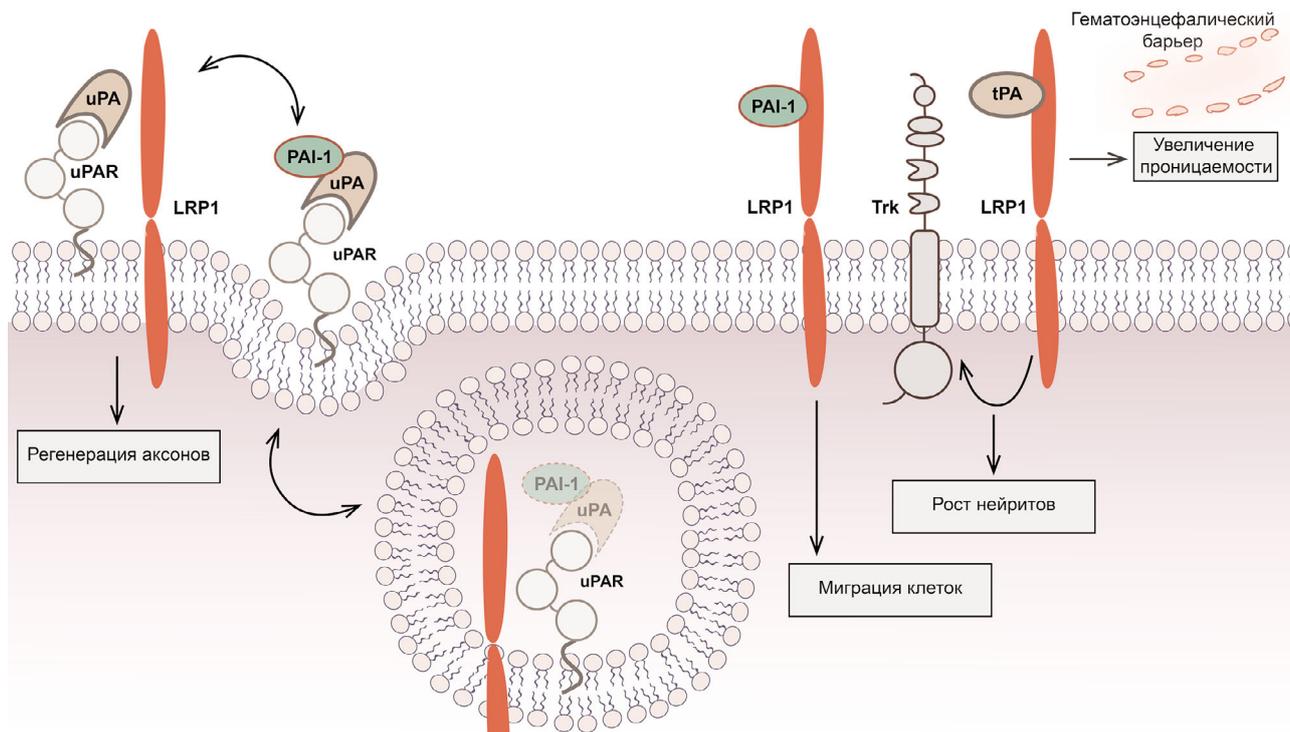


Рис. 2. Роль LRP1 в интернализации и сигналинге в ЦНС. LRP1 регулирует мембранную представленность uPAR за счет его эндоцитоза совместно с комплексом uPA/PAI-1. При эндоцитозе PAI-1 и uPA подвергаются внутриклеточному протеолизу, а uPAR и LRP-1 возвращаются на мембрану. В поврежденных аксонах комплекс uPA/uPAR/LRP1 не интернализируется, а запускает внутриклеточный сигнальный каскад, направленный на регенерацию аксонов. PAI-1 может связываться с LRP1 независимо от uPA и uPAR, активировать внутриклеточную сигнализацию, приводящую к миграции клеток. Ассоциация tPA с LRP1 запускает внутриклеточный сигналинг, который может приводить к росту нейритов за счет трансактивации Trk. Также комплекс tPA/LRP1 может вызывать увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

С цветным вариантом рис. 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohksm/>

ногена, фибринолиза и протеолиза. Qian et al. обнаружили, что экспрессия мРНК tPA в головном мозге может быстро индуцироваться при генерализованной активации нейронов на модели пентилентетразол-индуцированных судорог [19]. Дальнейшее изучение функции tPA в ЦНС показало, что в норме tPA участвует в регуляции синаптической пластичности и вовлечен в процессы обучения и формирования памяти [1, 14], а при различных патологических состояниях (таких как судороги, ишемия головного мозга, нейродегенеративные процессы) его экспрессия, вероятно, усиливает повреждение нейронов [20, 21]. tPA синтезируется и высвобождается нейронами, глиальными клетками и эндотелиальными клетками и конститутивно экспрессируется в различных областях мозга, таких как мшистые волокна гиппокампа, медиальная и центральная миндалины, гипоталамус и мозжечок [1]. В зрелом головном мозге уровень экспрессии uPA достаточно низкий, однако он значительно повышается при различных

повреждениях, например, при ишемическом инсульте [22].

В целом как tPA, так и uPA могут оказывать существенное влияние на активность нейронов головного мозга, регулировать воспалительный ответ, участвовать в процессах, связанных с гибелью и выживаемостью нейронов, в эпиптогенезе и эпилепсии, о чем пойдет речь в следующих разделах обзора.

Ингибиторы активаторов плазминогена. Активность tPA и uPA четко регулируется ингибиторами сериновых протеаз – серпинами. Ингибиторы активаторов плазминогена PAI-1 и PAI-2 подавляют протеолитическую активность tPA и uPA с различной специфичностью. Относительно недавно была обнаружена интересная функциональная особенность комплекса tPA–PAI-1, который не просто представляет собой инактивированную протеазу, но обладает способностью вызывать увеличение проницаемости ГЭБ и усугублять течение травматического повреждения головного мозга [23]. Вероятно,

как и в случае комплекса tPA–LRP1, это обусловлено активацией внутриклеточного сигналинга с участием белков, подобных рецептору липопротеинов низкой плотности, и увеличением экспрессии матриксных металлопротеаз [23]. Причем сформированный комплекс tPA–PAI-1 имеет большую аффинность к рецепторам, чем свободный tPA [23]. Помимо этого было показано, что PAI-1 может связываться с LRP1 независимо от uPA, tPA, uPAR и активировать внутриклеточную сигнализацию, приводящую к миграции клеток (рис. 2) [24].

В ЦНС существует специфичный ингибитор активности tPA – нейросерпин. Нейросерпин оказывает нейропротективное действие, ограничивая нейротоксическую активность tPA в головном мозге [25]: введение нейросерпина при моделировании ишемии головного мозга уменьшает зону инсульта [26], экзогенный нейросерпин задерживает распространение судорожной активности и снижает нейрональную гибель при моделировании судорог [20], также показано,

что нейросерпин участвует в регуляции синаптической пластичности [27]. Мутация в гене нейросерпина у человека вызывает генетическое заболевание – семейную энцефалопатию, которая, помимо непосредственно деменции, характеризуется возникновением судорог. Для семейной энцефалопатии характерно присутствие морфологически выявляемых включений – телец, содержащих нейросерпин [28]. В целом нарушения экспрессии или активности ингибиторов активаторов плазминогена могут приводить к возрастанию или уменьшению активности активаторов плазминогена в головном мозге, что может оказывать негативное воздействие на физиологическое состояние головного мозга [29]. Так, было показано, что прогрессивное увеличение активности PAI-1 при болезни Альцгеймера снижает активность системы tPA/плазмин, способствуя накоплению нерастворимых отложений амилоида [30], уменьшает созревание нейротрофинов под действием плазмина (рис. 3) и является нейротоксичным [31].

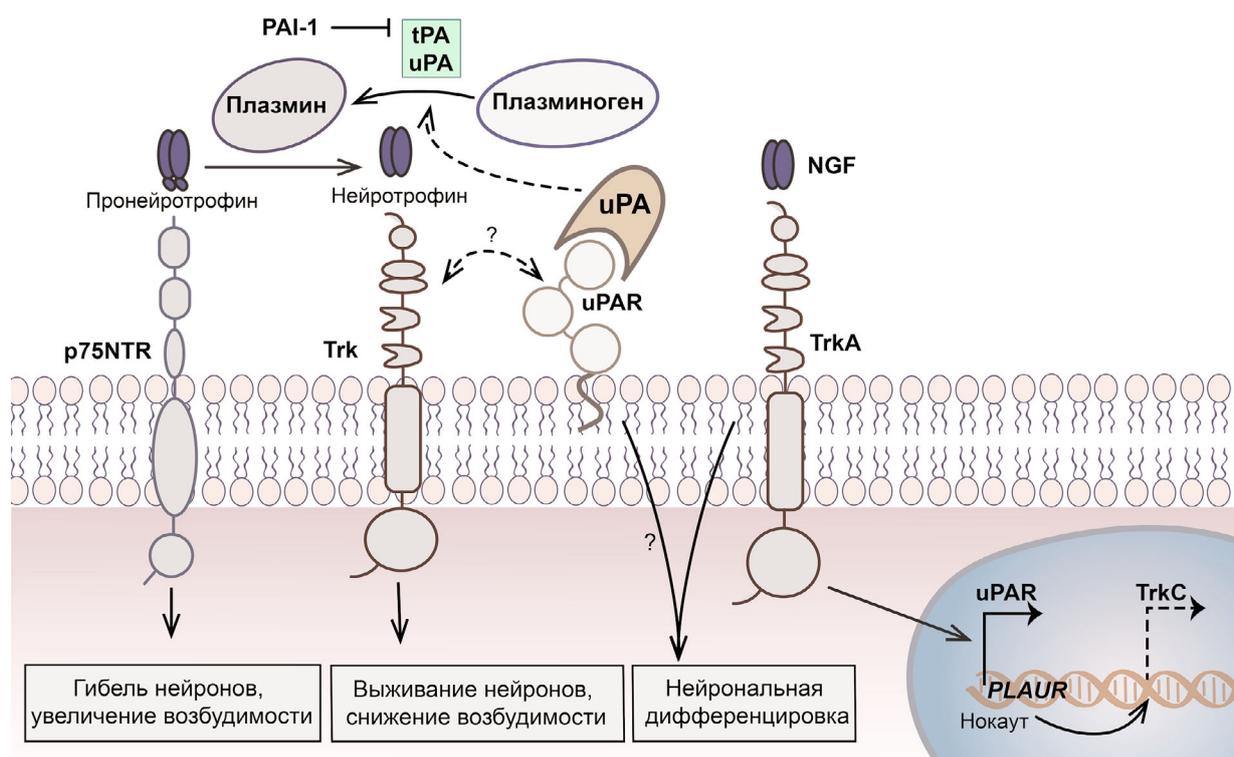


Рис. 3. Связь САП-интерактома с системой нейротрофинов и нейротрофиновых рецепторов. Созревание пронейротрофинов и превращение их в нейротрофины происходит под действием плазмينا. Зрелые нейротрофины связываются преимущественно с рецепторами из семейства Trk, передавая внутриклеточный сигнал выживания и снижения возбудимости нейрона, а пронейротрофины в основном образуют комплекс с p75NTR, запускающий гибель нейронов и способствующий увеличению их возбудимости. Существует взаимосвязь между экспрессией и функционированием uPAR и рецепторами нейротрофинов. NGF может индуцировать экспрессию uPAR, а uPAR важен для осуществления NGF-индуцируемой нейрональной дифференцировки. Нокаут по гену *Plaur* вызывает снижение экспрессии мРНК рецептора TrkC. С цветным вариантом рис. 3 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

Нокаут PAI-1, напротив, ассоциирован со снижением количества амилоидных бляшек [32].

Рецептор урокиназы. Рецептор урокиназы uPAR состоит из трех гомологичных доменов (D1, D2 и D3), соединенных двумя короткими линкерными областями, расположенными между D1–D2 (линкер-1) и D2–D3 (линкер-2), и кодируется геном *Plaur*. Он является гликозилфосфатидилинозитол-заякоренным (GPI-якорь) белком и не содержит трансмембранных и цитозольных доменов (рис. 1). Такая структура обуславливает высокую латеральную подвижность рецептора. Связываясь с урокиназой, uPAR способен локализовать протеолитический каскад и регулировать целостность внеклеточного матрикса, что влияет на процессы адгезии, миграции и инвазии клеток, восстановления тканей после повреждения и их ремоделирования, воспаления и ангиогенеза [33, 34]. В дополнение к известной роли uPAR во внеклеточном протеолизе была обнаружена его функция, которая связана с активацией передачи внутриклеточного сигнала путем латерального взаимодействия uPAR с другими рецепторами на поверхности клетки [12]. Необходимость такого взаимодействия объясняется строением рецептора – отсутствием трансмембранной и внутриклеточной части и наличием GPI-якоря. Взаимодействие uPA с uPAR вызывает его конформационное изменение, облегчающее латеральные взаимодействия рецептора с партнерами и приводящее к запуску внутриклеточной сигнализации [35]. Роль uPAR во внутриклеточной сигнализации остается малоизученной, но известно, что он способен влиять на организацию цитоскелета, миграцию клеток, пролиферацию и ремоделирование тканей [36]. В нервной системе комплекс uPA/uPAR участвует в регуляции синаптогенеза, нейритогенеза и регенерации аксонов за счет механизмов, независимых от протеолиза [3, 37]. Существует предположение об участии uPAR в процессах дифференцировки клеток за счет активации внутриклеточной сигнализации, т.к. блокирование uPAR тормозит нейрональную дифференцировку клеток [38].

Урокиназа является не единственным лигандом uPAR. Появился термин «uPAR-интерактом», который объединяет uPAR с его лигандами: uPA, SRPX2 (sushi repeat protein X-linked 2), витронектином и кининогеном [39, 40]. Кроме того, uPAR может латерально взаимодействовать с другими рецепторами, такими как FPRL1 (рецептор формил пептида, сопряженный с G-белком), LRP-1, PDGFR- β (рецептор тромбоцитарного фактора роста β), интегрин, EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) [39, 40].

За счет взаимодействия с интегринными и запуска через них внутриклеточных сигнальных каскадов киназ, таких как внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (ERK) или киназа фокальных контактов (FAK), комплекс uPA/uPAR может влиять на организацию и функционирование цитоскелета, адгезивных контактов и миграцию клеток [2]. Было показано, что формирование комплекса uPA/uPAR с интегринными играет важную роль в процессах миграции нейронов, нейритогенеза [37] и регенерации нервов после повреждения [22]. Латеральное взаимодействие uPAR с EGFR также запускает сигнальный каскад внеклеточных сигнал-регулируемых киназ ERK, приводящий к изменению клеточной адгезии, миграции, пролиферации и дифференцировки [41] (рис. 1).

LRP-1 может взаимодействовать с комплексом PAI-1/uPA/uPAR и вызывать его интернализацию, регулируя таким образом САП-опосредованный протеолиз и клеточную миграцию [42]. При эндоцитозе PAI-1 и uPA подвергаются внутриклеточному протеолизу, а uPAR и LRP-1 рециркулируют на мембрану [24]. Кроме того, в поврежденных аксонах комплекс uPA/uPAR/LRP1 не интернализируется, а запускает внутриклеточный сигнальный каскад, стимулирующий регенерацию аксонов (рис. 2) [3].

В целом совокупность свидетельств того, что компоненты САП, взаимодействуя между собой и с другими регуляторными белками и рецепторами, контролируют разнообразные клеточные процессы, включая внеклеточный протеолиз и внутриклеточную сигнализацию, позволяет использовать более широкий термин «САП-интерактом», говоря о молекулярной сети, которая оказывает влияние на функциональную активность нейронов.

РОЛЬ САП В ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Эмбриональное развитие и созревание головного мозга представляет собой организованную последовательность морфогенетических процессов, запрограммированных во времени и пространстве. Нарушение формирования нейрональных структур может быть причиной возникновения неврологических расстройств. САП играет важную роль в нейрогенезе при эмбриональном развитии головного мозга [37]. Функции uPA и tPA в развитии мозга, по-видимому, во многом связаны с протеолитическим каскадом, обеспечивающим миграцию нейронов, глиальных клеток [43, 44] и рост нейритов [45]. Однако функционирование uPAR не ограничи-

вается его участием во внеклеточном протеолизе. Изучение роли uPAR в процессах эмбрионального развития головного мозга с использованием нокаутных по гену *Plaur* мышей показало, что одной из множества функций этого рецептора является регулирование миграции и дифференцировки интернейронов. Было обнаружено, что блокирование экспрессии uPAR у таких мышей приводит к потере до 50% ГАМКергических интернейронов в неокортексе, что, однако, не сопровождается никакими явными морфологическими изменениями головного мозга [46, 47]. Утраченные интернейроны относятся к субпопуляции парвальбумин-экспрессирующих нейронов. В нормальном зрелом мозге парвальбумин-экспрессирующие нейроны являются основным источником экспрессии uPAR [48], что указывает на определенную специфику в распределении рецептора между различными группами нейронов и его функциональную роль во взрослом мозге. Кроме того, парвальбумин-экспрессирующие нейроны обеспечивают большую часть специфичной пластичности нейронов гиппокампа, необходимой для формирования памяти и процессов обучения [49].

Точный механизм, с помощью которого uPAR регулирует миграцию интернейронов, еще предстоит расшифровать. Возможно, он связан с действием фактора роста гепатоцитов (HGF). Известно, что HGF является ключевым регулятором движения интернейронов в эмбриональном развитии головного мозга, он экспрессируется преимущественно в области, служащей источником ГАМКергических нейронов, и, связываясь со своим рецептором, передает интернейронам сигналы миграции [50]. Экспрессия HGF необходима для нормального развития головного мозга, нокаут по гену *HGF* или его рецептору оказывается летальным на этапе миграции интернейронов, в то время как нокаут по гену *Plaur* связан лишь со снижением активности HGF и его рецептора [50]. Существует предположение о том, что uPAR участвует в регуляции экспрессии HGF и/или его протеолитической активации [50, 51].

У мышей, нокаутных по гену *Plaur*, наблюдается повышенный уровень тревожности, нарушенное социальное поведение, тенденция к развитию спонтанных миоклонических приступов, а также повышенная восприимчивость к судорогам, вызванным пентилентетразолом [46, 51]. Последнее исследование показало, что мыши uPAR^{-/-} не имеют спонтанных судорог [52]. Однако химически индуцированные судороги у мышей с нокаутом *Plaur* продолжаются дольше и протекают тяжелее, чем у мышей дикого типа,

вызывают большую нейродегенерацию и отсроченный увеличенный воспалительный ответ [53]. Экзогенное введение HGF в постнатальном периоде способствует уменьшению судорожного фенотипа у *Plaur*-дефицитных мышей и предотвращает утрату интернейронов, что подтверждает вышеупомянутый механизм возникновения неврологического дефицита при нокауте *Plaur* [54].

Следует отметить, что мыши с дефицитом uPA не отличаются по подверженности судорогам, тяжести приступов, по связанным с эпилепсией процессам ремоделирования тканей (миграция клеток, ангиогенез) от мышей дикого типа, но имеют большие повреждения нейронов после эпилептического приступа, что позволяет предположить нейропротективную роль урокиназы в эпилепсии [55, 56]. Напротив, мыши tPA^{-/-} менее восприимчивы к судорогам [55, 57], что, вероятно, обусловлено отсутствием стимуляции NMDA-рецепторов со стороны tPA и подтверждает патологическую роль tPA в эпилептогенезе [58, 59].

В настоящее время специфический фенотип, который возникает из-за мутации или дефицита uPAR, у человека не описан. Однако показано, что несколько полиморфизмов гена *PLAUR* ассоциированы с заболеваниями ЦНС: расстройствами аутистического спектра [60], мигренью без ауры [61]. Мутация одного из возможных uPAR-лигандов, SRPX2, вызывает роландическую эпилепсию и речевую диспраксию [62].

РОЛЬ САП В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

На сегодняшний день функционирование tPA в ЦНС исследовано подробнее других компонентов САП. В норме tPA участвует в целом ряде физиологических процессов: захвате глюкозы нейронами, проницаемости ГЭБ, регулировании синаптической пластичности и активности нейронов, важных для обучения, формирования памяти и эмоций [16, 63]. tPA-дефицитные мыши имеют различные когнитивные нарушения [21, 64], в то время как гиперэкспрессия tPA приводит к тому, что мыши легче справляются с задачами на обучение [65]. Также было обнаружено, что система tPA/плазмин влияет на образование дендритных шипиков, структур, ответственных за формирование синапсов и распознавание сигналов от аксонов, и синаптогенез [58, 66]. Однако при различных патологических состояниях, таких как нейроде-

генеративные процессы, ишемия головного мозга и эпилепсия, tPA оказывает нейротоксическое действие [20, 21, 67].

Экспрессия компонентов САП индуцируется после повреждения головного мозга, что позволяет предположить их особую роль в патологических событиях в ЦНС. Группа Beschoner показала, что после черепно-мозговой травмы и очагового церебрального инфаркта значительно увеличивается количество uPAR⁺-клеток (главным образом, представленных гранулоцитами, активированной микроглией, макрофагами и эндотелиальными клетками) [68]. При моделировании ишемических повреждений головного мозга у мышей экспрессия uPAR была детектирована преимущественно в сосудах на границе с поврежденной областью [46]. У пациентов с болезнью Альцгеймера и рассеянным склерозом гиперэкспрессия uPAR наблюдается в активированной микроглии [69, 70]. В более поздних работах с использованием моделей на мышах было подтверждено, что экспрессия uPAR индуцируется в клетках микроглии в ответ на нейровоспаление и нейродегенерацию [71]. В эпилептогенезе активация микроглии приводит к повреждению нейронов и подавляет нейрогенез [72]. Таким образом, гиперэкспрессия uPAR ассоциирована с воспалением, активацией лейкоцитов и макрофагов в головном мозге, проницаемостью ГЭБ, но остается неясным, усугубляет ли это повреждение головного мозга [73] или предотвращает его [74].

Индукция uPAR в поврежденном мозге не ограничивается процессами, связанными с инфльтрацией лейкоцитами и активацией микроглии. Было отмечено, что при постмортальном иммуногистохимическом исследовании у пациентов со спорадической болезнью Крейтцфельда–Якоба обнаруживается больше uPAR-позитивных кортикальных нейронов по сравнению с пациентами, умершими от причин, не связанных с неврологическими заболеваниями [75]. В двух исследованиях показано, что аутопсийные образцы головного мозга пациентов с эпилептогенными поражениями характеризовались повышенной экспрессией компонентов САП (uPA, uPAR, tPA, PAI-1) в нейронах, глиальных клетках и кровеносных сосудах по сравнению с аутопсийным материалом от пациентов без эпилепсии [76, 77]. Уровень сывороточного uPAR у пациентов с эпилепсией оказывается повышенным и последовательно нормализуется только после хирургического удаления эпилептогенной области мозга [78]. Химически и электрически индуцированные приступы эпилептических судорог у грызунов приводят к значительному увеличению экспрессии uPA [79–81], uPAR

[48] и tPA [80, 81]. Резкое увеличение экспрессии uPAR отмечалось, в частности, в интернейронах, в т.ч. в ранее упомянутых интернейронах, экспрессирующих парвальбумин [48].

Эти данные свидетельствуют о том, что САП задействована в эпилепсии и может критически влиять на активность нейронов, воспалительный ответ, а также на реорганизацию нейрональной ткани во время эпилептогенного процесса.

РОЛЬ САП В МОЛЕКУЛЯРНОМ ОТВЕТЕ НА СУДОРОГИ И СВЯЗЬ САП С РЕЦЕПТОРАМИ НЕЙРОТРОФИНОВ

Изучение экспрессии компонентов САП при индукции судорог. В работах последнего времени активно исследуется вопрос об участии и роли САП в молекулярном ответе на эпилептические судороги. Упомянутый ранее факт, что нокаут по гену *Plaur* [46, 50, 51] и нокаут по гену *Plat* [55, 57] (но не по гену *Plau* [55, 57]) влияют на подверженность судорогам, указывает на важную роль uPAR и tPA в регуляции постэпилептических процессов.

В разных моделях эпилепсии была обнаружена значительная ранняя индукция tPA (1–4 ч после судорог) [19, 82, 83], и было доказано, что она не зависит от синтеза белка *de novo* [19]. Более того, в работах Gorter et al. была продемонстрирована более отсроченная индукция tPA – от 1 до 7 дней после эпилептического статуса у крыс [23]. Упомянутое выше участие tPA в регулировании синаптической пластичности напрямую связано с возможностью ранней индукции его экспрессии [19]. Доподлинно не ясно, какую роль играет активация экспрессии tPA в ответ на судороги. Несмотря на работы, посвященные нейропротективной роли tPA [84, 85], большинство исследователей склоняется к тому, что индукция tPA усугубляет нейродегенерацию после эпилептиформной активности по различным механизмам: активация микроглии, эксайтотоксичность, опосредованная стимуляцией NMDA-рецепторов, активация матриксных металлопротеаз [14, 20, 21, 67]. Вероятно, активация экспрессии tPA имеет патологическое значение, и снижение активности tPA с использованием его специфических ингибиторов (таких как нейросерпин) в коротком промежутке после наступления судорог может быть рассмотрено в качестве варианта лечения для уменьшения нейродегенерации, как это уже было показано на некоторых животных моделях [14, 20].

Профиль экспрессии uPAR при эпилепсии менее изучен, чем tPA. Ранее было показано, что

уровень мРНК uPAR повышается через 24 и 48 ч в гиппокампе крысы после эпилептического статуса как в нейронах, так и в глии, однако более ранние временные точки не изучались [48]. Какова роль uPAR в эпилептогенезе и эпилепсии (неродегенеративная или нейропротективная) еще предстоит изучить, т.к. предыдущие исследования являются противоречивыми: в одних было установлено, что индукция uPAR усугубляет повреждение головного мозга [69], в других — что она, напротив, имеет нейропротективное значение [74].

Вероятно, для uPA в целом характерна более отсроченная индукция после судорог, чем для tPA и uPAR. Так, было показано, что уровень экспрессии мРНК uPA повышается после эпилептического статуса у крыс через 1, 4 и 7 дней [81, 86]. Экспрессия белка uPA значительно повышается в основном в астроцитах и пирамидальных нейронах в гиппокампе через 1 день и 4 дня после эпилептического статуса у крыс, где, вероятно, uPA участвует в активации пролиферации астроцитов в участках повреждения нейронов [34]. У мышей после индукции судорог путем введения каиновой кислоты было обнаружено повышение уровня экспрессии мРНК урокиназы в гиппокампе, миндалинах и коре головного мозга в течение длительного времени (от 3 ч до 3 дней) [87]. Lahtinen et al. предположили, что существует взаимная регуляция экспрессии uPA и uPAR, т.к. ими были обнаружены идентичные временные паттерны активации экспрессии обоих белков после эпилептического статуса у крыс [48]. Однако в других работах было описано временное несоответствие между экспрессией рецептора и его лиганда — раннее увеличение экспрессии uPAR и отсроченная индукция uPA — в сенсорных нейронах при регенерации седалищного нерва после повреждения у мышей [88]. Роль uPA в эпилептогенезе, эпилепсии и повреждениях головного мозга остается неясной, но большинство авторов предполагают, что гиперэкспрессия uPA после повреждения в головном мозге оказывает нейропротективный эффект [5, 57, 74]. Урокиназа, секретируемая нейронами, способна связываться с uPAR на поверхности астроцитов и вызывать в них ERK-опосредованную активацию внутриклеточной сигнализации, что в дальнейшем оказывает нейропротективный эффект и способствует восстановлению синапсов [89]. В то же время Thornton et al. показали, что нейрональная uPA может участвовать в IL-1 β -опосредованной нейротоксичности и гибели нейронов за счет активации астроцитов. Под действием IL-1 β активированные астроциты высвобождают предшественников матриксных металлопро-

теаз, оказывающих нейротоксическое действие. При связывании урокиназы с uPAR на поверхности астроцитов активируется локальный протеолиз, необходимый для созревания матриксных металлопротеаз [90]. Однако высказываются также предположения о том, что uPA и вовсе не влияет на нейродегенерацию, т.к. при индукции эпилепсии или ишемического инсульта мыши, нокаутные по *Plau*, имели сходные повреждения головного мозга в сравнении с мышами дикого типа [55]. К возможным причинам различий можно отнести использование разных моделей (клеточные культуры, животные) и нокаутных мышей, т.к. известно, что генетический нокаут в качестве модели имеет свои ограничения [91].

В отношении ингибиторов активаторов плазминогена было показано, что их экспрессия повышается вместе с индукцией экспрессии активаторов плазминогена после эпилептического статуса [81]. Гиперэкспрессия мРНК PAI-1 после индукции судорог введением каиновой кислоты у мышей регистрировалась в основном в больших кровеносных сосудах головного мозга и в гипоталамусе через 2–6 ч после судорог. Гиперэкспрессия PAI-1 также наблюдалась в коре, гиппокампе и миндалинах с временным паттерном, характерным для активации uPA [87]. Эти сходства позволяют предположить синхронную активацию экспрессии урокиназы и ее ингибитора для балансирования протеолиза. Кроме того, индукция экспрессии PAI-1 в нейронах стимулирует антиапоптотический ответ. Следовательно, PAI-1 способен оказывать нейропротективный эффект, не зависящий от его прямого действия как ингибитора активаторов плазминогена [92].

Связь САП с рецепторами нейротрофинов. Рецепторы нейротрофинов играют критическую роль в регуляции выживаемости нейронов и синаптической передачи при эпилепсии. Согласно полученным нами ранее данным о регуляции экспрессии рецепторов нейротрофинов в зависимости от изменения уровня экспрессии uPAR [93], мы предположили их функциональную взаимосвязь в нервной системе. Нами было обнаружено, что нокаут гена *Plaur* вызывает снижение экспрессии полноразмерной формы рецептора TrkC в клетках нейробластомы [93]. В исследовании Farias-Eisner et al. было показано, что при обработке клеток феохромоцитомы PC12 экзогенным NGF (фактор роста нервов) экспрессия uPAR увеличивается [38].

Экспрессия рецепторов нейротрофинов в ответ на судороги у животных и в эпилептогенных очагах у больных с эпилепсией активно изучается. Функциональная роль гиперэксп-

прессии низкоафинного рецептора нейротрофинов p75NTR при физиологических и патологических состояниях в ЦНС заключается в активации апоптотической гибели нейронов. Экспрессия p75NTR может быть также ассоциирована со снижением пролиферации астроцитов, элонгацией аксонов и регуляцией синаптической передачи [94, 95]. Напротив, активация рецепторов Trk связана с выживаемостью нейронов, их дифференцировкой [96]. В то же время нокаут гена *TrkC* не влияет на течение судорог [97].

Кроме вышеупомянутой связи tPA с трансактивацией рецепторов Trk, САП участвует в созревании нейротрофинов. Известно, что зрелые нейротрофины связываются преимущественно с рецепторами из семейства Trk, в то время как пронеуротрофины – их предшественники – преимущественно образуют комплекс с p75NTR [96]. Апоптотическая гибель нейронов при эпилептических судорогах вызвана взаимодействием пронеуротрофинов с рецептором p75NTR [98]. Регистрируемое многими исследователями увеличение экспрессии p75NTR и его лигандов после судорог может отражать переключение нейропротективного сигнала нейротрофинов на нейротоксический сигнал пронеуротрофинов как сигнал, связанный с гибелью нейронов [99]. Помимо гибели нейронов, сигналинг пронеуротрофины/p75NTR может сам по себе вызывать гипервозбудимость нейронов и приводить к предрасположенности к судорогам, купируемым введением антител к p75NTR [100]. Таким образом, вокруг системы пронеуротрофины/p75NTR возможно возникновение так называемого «замкнутого круга», в котором судороги приводят к появлению эпилептогенного очага и прогрессированию эпилепсии [101]. Напротив, при взаимодействии с Trk-рецепторами нейротрофины способны снижать возбудимость клеток [102].

Созревание пронеуротрофинов происходит под действием плазмина (рис. 3) [103], что связывает систему активаторов плазминогена с системой нейротрофинов. Высокочастотная стимуляция нейронов может вызывать совместную секрецию пронеуротрофинов и tPA, необходимого для их созревания и превращения в нейротрофины [104]. Наоборот, снижение активности tPA и увеличение активности PAI-1 в этой системе вызывают сдвиг соотношения зрелых и незрелых форм нейротрофинов в сторону последних, что было зарегистрировано на мышцах через 3 ч после индукции эпилептического статуса [105].

Молекулярный механизм, регулирующий взаимную координацию экспрессии системы активаторов плазминогена и системы нейротрофинов/нейротрофиновых рецепторов, еще предстоит изучить. На данный момент известно, что один из нейротрофинов, NGF, может вызывать индукцию экспрессии uPAR. Было показано, что блокирование uPAR тормозит вызываемую NGF нейрональную клеточную дифференцировку в клетках феохромоцитомы PC12 [106] (рис. 3), причем индукция экспрессии мРНК uPAR под действием NGF происходила на ранних сроках (2 ч) и не зависела от синтеза белка *de novo* [38]. Другой нейротрофин – нейротрофический фактор мозга (BDNF) – индуцирует экспрессию сортирующего рецептора типа A (SorLA) [107], вовлеченного в регуляцию эндоцитоза и эндосомального трафика и способного солокализироваться на мембране с uPAR, что снижает скорость его интернализации [108].

Таким образом, на данный момент представляется очевидным, что система активаторов плазминогена направлена не только на удаление отложений фибрина и внеклеточный протеолиз. Она активно участвует в модуляции воспалительных и иммунных реакций, вовлечена в регуляцию многих процессов, связанных с нормальным и патологическим функционированием ЦНС. Известны особенности молекулярных механизмов участия системы активаторов плазминогена в развитии судорог, и мы предполагаем существование взаимосвязи между системой активаторов плазминогена и активацией рецепторов нейротрофинов. Дальнейшее установление роли компонентов этой системы в регуляции состояния головного мозга после генерализованной активации нейронов является перспективным в свете понимания патогенеза и лечения эпилепсии.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-30007; поиск и анализ данных литературы, написание и оформление обзора) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-04-00386; оформление рисунков в программе Adobe Illustrator CC 2017).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pitkanen, A., Ndode-Ekane, X.E., Lukasiuk, K., Wilczynski, G.M., Dityatev, A., Walker, M.C., Chabrol, E., Dedeurwaerdere, S., Vazquez, N., and Powell, E.M. (2014) Neural ECM and epilepsy, *Prog. Brain Res.*, **214**, 229–262, doi: 10.1016/B978-0-444-63486-3.00011-6.
- Semina, E., Rubina, K., Sysoeva, V., Rysenkova, K., Klimovich, P., Plekhanova, O., and Tkachuk, V. (2016) Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching, *Eur. J. Cell Biol.*, **95**, 295–310, doi: 10.1016/j.ejcb.2016.05.003.
- Merino, P., Diaz, A., Jeanneret, V., Wu, F., Torre, E., Cheng, L., and Yepes, M. (2017) Urokinase-type plasminogen activator (uPA) binding to the uPA receptor (uPAR) promotes axonal regeneration in the central nervous system, *J. Biol. Chem.*, **292**, 2741–2753, doi: 10.1074/jbc.M116.761650.
- Bruneau, N., and Szeptowski, P. (2011) The role of the urokinase receptor in epilepsy, in disorders of language, cognition, communication and behavior, and in the central nervous system, *Curr. Pharm. Des.*, **17**, 1914–1923, doi: 10.2174/138161211796718198.
- Morales, D., McIntosh, T., Conte, V., Fujimoto, S., Graham, D., Grady, M.S., and Stein, S.C. (2006) Impaired fibrinolysis and traumatic brain injury in mice, *J. Neurotrauma*, **23**, 976–984, doi: 10.1089/neu.2006.23.976.
- Yepes, M. (2018) The plasminogen activation system promotes neurorepair in the ischemic brain, *Curr. Drug Targets*, **20**, 953–959, doi: 10.2174/138945012066618121144550.
- Abramovici, S., and Bagic, A. (2016) Epidemiology of epilepsy, *Handb. Clin. Neurol.*, **138**, 159–171, doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00010-0.
- Авакян Г.Н. (2014) Эпидемиология эпилепсии и оптимизация медикаментозной терапии фокальных эпилепсий, *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, **6**, 3–5.
- Карлов В.А. (2005) Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы, *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, **9**, 76–85.
- Калинина Д.С., Ганина О.Р., Вольнова А.Б., Журавин И.А. (2014) Патологические состояния мозга: использование животных моделей для исследования эпилепсии, *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*, **1**, 127–130.
- Mehra, A., Ali, C., Parcq, J., Vivien, D., and Docagne, F. (2016) The plasminogen activation system in neuroinflammation, *Biochim. Biophys. Acta*, **1862**, 395–402, doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.011.
- Smith, H.W., and Marshall, C.J. (2010) Regulation of cell signalling by uPAR, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **11**, 23–36, doi: 10.1038/nrm2821.
- Blasi, F., and Carmeliet, P. (2002) uPAR: a versatile signalling orchestrator, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **3**, 932–943, doi: 10.1038/nrm977.
- Medcalf, R.L. (2017) Fibrinolysis: from blood to the brain, *J. Thromb. Haemost.*, **15**, 2089–2098, doi: 10.1111/jth.13849.
- Baron, A., Montagne, A., Casse, F., Launay, S., Maubert, E., Ali, C., and Vivien, D. (2010) NR2D-containing NMDA receptors mediate tissue plasminogen activator-promoted neuronal excitotoxicity, *Cell Death Differ.*, **17**, 860–871, doi: 10.1038/cdd.2009.172.
- Fredriksson, L., Lawrence, D.A., and Medcalf, R.L. (2017) tPA modulation of the blood-brain barrier: a unifying explanation for the pleiotropic effects of tPA in the CNS, *Semin. Thromb. Hemost.*, **43**, 154–168, doi: 10.1055/s-0036-1586229.
- Shi, Y., Mantuano, E., Inoue, G., Campana, W.M., and Gonias, S.L. (2009) Ligand binding to LRP1 transactivates Trk receptors by a Src family kinase-dependent pathway, *Sci. Signal.*, **2**, ra18, doi: 10.1126/scisignal.2000188.
- Montuori, N., Carriero, M.V., Salzano, S., Rossi, G., and Ragno, P. (2002) The cleavage of the urokinase receptor regulates its multiple functions, *J. Biol. Chem.*, **277**, 46932–46939, doi: 10.1074/jbc.M207494200.
- Qian, Z., Gilbert, M.E., Colicos, M.A., Kandel, E.R., and Kuhl, D. (1993) Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation, *Nature*, **361**, 453–457, doi: 10.1038/361453a0.
- Yepes, M., Sandkvist, M., Coleman, T.A., Moore, E., Wu, J.Y., Mitola, D., Bugge, T.H., and Lawrence, D.A. (2002) Regulation of seizure spreading by neuroserpin and tissue-type plasminogen activator is plasminogen-independent, *J. Clin. Invest.*, **109**, 1571–1578, doi: 10.1172/JCI14308.
- Benarroch, E.E. (2007) Tissue plasminogen activator, *Neurology*, **69**, 799–802, doi: 10.1212/01.wnl.0000269668.08747.78.
- Merino, P., Diaz, A., and Yepes, M. (2017) Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR) promote neurorepair in the ischemic brain, *Receptors Clin. Investig.*, **4**, e1552.
- Sashindranath, M., Sales, E., Daglas, M., Freeman, R., Samson, A.L., Cops, E.J., Beckham, S., Galle, A., McLean, C., Morganti-Kossmann, C., Rosenfeld, J.V., Madani, R., Vassalli, J.D., Su, E.J., Lawrence, D.A., and Medcalf, R.L. (2012) The tissue-type plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor 1 complex promotes neurovascular injury in brain trauma: evidence from mice and humans, *Brain*, **135**, 3251–3264, doi: 10.1093/brain/aw178.
- Czekay, R.P., Wilkins-Port, C.E., Higgins, S.P., Freytag, J., Overstreet, J.M., Klein, R.M., Higgins, C.E., Samarakoon, R., and Higgins, P.J. (2011) PAI-1: an integrator of cell signaling and migration, *Int. J. Cell Biol.*, **2011**, 1–9, doi: 10.1155/2011/562481.
- Lee, T.W., Tsang, V.W.K., Loef, E.J., and Birch, N.P. (2017) Physiological and pathological functions of neuroserpin: regulation of cellular responses through multiple mechanisms, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **62**, 152–159, doi: 10.1016/j.semcdb.2016.09.007.
- Yepes, M., Sandkvist, M., Wong, M.K., Coleman, T.A., Smith, E., Cohan, S.L., and Lawrence, D.A. (2000) Neuroserpin reduces cerebral infarct volume and protects neurons from ischemia-induced apoptosis, *Blood*, **96**, 569–576.
- Reumann, R., Vierk, R., Zhou, L., Gries, F., Kraus, V., Mienert, J., Romswinkel, E., Morellini, F., Ferrer, I., Nicolini, C., Fahnstock, M., Rune, G., Glatzel, M., and Galliciotti, G. (2017) The serine protease inhibitor neuroserpin is required for normal synaptic plasticity and regulates learning and social behavior, *Learn. Mem.*, **24**, 650–659, doi: 10.1101/lm.045864.117.
- Yepes, M., and Lawrence, D.A. (2004) Neuroserpin: a selective inhibitor of tissue-type plasminogen activator in the central nervous system, *Thromb. Haemost.*, **91**, 457–464, doi: 10.1160/TH03-12-0766.
- Ortolano, S., and Spuch, C. (2013) tPA in the central nervous system: relations between tPA and cell surface LRP5, *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*, **7**, 65–76, doi: 10.2174/1872214811307010065.
- Bi Oh, S., Suh, N., Kim, I., and Lee, J.Y. (2015) Impacts of aging and amyloid- β deposition on plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease, *Brain Res.*, **1597**, 159–167, doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.042.

31. Gerenu, G., Martisova, E., Ferrero, H., Carracedo, M., Rantamaki, T., Ramirez, M.J., and Gil-Bea, F.J. (2017) Modulation of BDNF cleavage by plasminogen-activator inhibitor-1 contributes to Alzheimer's neuropathology and cognitive deficits, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1863**, 991–1001, doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.023.
32. Liu, R.M., van Groen, T., Katre, A., Cao, D., Kadisha, I., Ballinger, C., Wang, L., Carroll, S.L., and Li, L. (2011) Knockout of plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces amyloid beta peptide burden in a mouse model of Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, **32**, 1079–1089, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.06.003.
33. Семина Е.В., Рубина К.А., Степанова В.В., Ткачук В.А. (2016) Участие рецептора урокиназы и его эндогенных лигандов в развитии головного мозга и формировании когнитивных функций, *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, **102**, 881–903.
34. Рубина К.А., Семина Е.А., Балацкая М.Н., Плеханова О.С., Ткачук В.А. (2018) Механизмы регуляции направленного роста нервов и сосудов компонентами фибринолитической системы и GPI-заякоренными навигационными рецепторами, *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, **104**, 1001–1026, doi: 10.7868/S0869813918090010.
35. Barinka, C., Parry, G., Callahan, J., Shaw, D.E., Kuo, A., Bdeir, K., Cines, D.B., Mazar, A., and Lubkowski, J. (2006) Structural basis of interaction between urokinase-type plasminogen activator and its receptor, *J. Mol. Biol.*, **363**, 482–495, doi: 10.1016/j.jmb.2006.08.063.
36. Sharonov, G.V., Balatskaya, M.N., and Tkachuk, V.A. (2016) Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins as regulators of cortical cytoskeleton, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 844–859, doi: 10.1134/S0006297916060110.
37. Lino, N., Fiore, L., Rapacioli, M., Teruel, L., Flores, V., Scicolone, G., and Sanchez, V. (2014) uPA-uPAR molecular complex is involved in cell signaling during neuronal migration and neuritogenesis, *Dev. Dyn.*, **243**, 676–689, doi: 10.1002/dvdy.24114.
38. Farias-Eisner, R., Vician, L., Silver, A., Reddy, S., Rabbani, S.A., and Herschman, H.R. (2000) The urokinase plasminogen activator receptor (UPAR) is preferentially induced by nerve growth factor in PC12 pheochromocytoma cells and is required for NGF-driven differentiation, *J. Neurosci.*, **20**, 230–239, doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-01-00230.2000.
39. Eden, G., Archinti, M., Furlan, F., Murphy, R., and Degryse, B. (2011) The urokinase receptor interactome, *Curr. Pharm. Des.*, **17**, 1874–1889, doi: 10.2174/138161211796718215.
40. Jo, M., Thomas, K.S., O'Donnell, D.M., and Gonias, S.L. (2003) Epidermal growth factor receptor-dependent and -independent cell-signaling pathways originating from the urokinase receptor, *J. Biol. Chem.*, **278**, 1642–1646, doi: 10.1074/jbc.M210877200.
41. D'Alessio, S., and Blasi, F. (2009) The urokinase receptor as an entertainer of signal transduction, *Front. Biosci.*, **14**, 4575–4587, doi: 10.2741/3550.
42. Nykjar, A., Conese, M., Christensen, E.I., Olson, D., Cremona, O., Gliemann, J., and Blasi, F. (1997) Recycling of the urokinase receptor upon internalization of the uPA:serpin complexes, *EMBO J.*, **16**, 2610–2620, doi: 10.1093/emboj/16.10.2610.
43. Seeds, N.W., Basham, M.E., and Haffke, S.P. (1999) Neuronal migration is retarded in mice lacking the tissue plasminogen activator gene, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 14118–14123, doi: 10.1073/pnas.96.24.14118.
44. Shin, S.M., Cho, K.S., Choi, M.S., Lee, S.H., Han, S.-H., Kang, Y.S., Kim, H.J., Cheong, J.H., Shin, C.Y., and Ko, K.H. (2010) Urokinase-type plasminogen activator induces BV-2 microglial cell migration through activation of matrix metalloproteinase-9, *Neurochem. Res.*, **35**, 976–985, doi: 10.1007/s11064-010-0141-3.
45. Lee, S.H., Ko, H.M., Kwon, K.J., Lee, J., Han, S.H., Han, D.W., Cheong, J.H., Ryu, J.H., and Shin, C.Y. (2014) tPA regulates neurite outgrowth by phosphorylation of LRP5/6 in neural progenitor cells, *Mol. Neurobiol.*, **49**, 199–215, doi: 10.1007/s12035-013-8511-x.
46. Powell, E.M., Campbell, D.B., Stanwood, G.D., Davis, C., Noebels, J.L., and Levitt, P. (2003) Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction, *J. Neurosci.*, **23**, 622–631, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-02-00622.2003.
47. Eagleson, K.L., Bonnin, A., and Levitt, P. (2005) Region- and age-specific deficits in γ -aminobutyric acidergic neuron development in the telencephalon of the uPAR^{-/-} mouse, *J. Comp. Neurol.*, **489**, 449–466, doi: 10.1002/cne.20647.
48. Lahtinen, L., Huusko, N., Myohanen, H., Lehtivarjo, A.K., Pellinen, R., Turunen, M.P., Yla-Herttuala, S., Pirinen, E., and Pitkanen, A. (2009) Expression of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased during epileptogenesis in the rat hippocampus, *Neuroscience*, **163**, 316–328, doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.06.019.
49. Zarnadze, S., Bauerle, P., Santos-Torres, J., Bohm, C., Schmitz, D., Geiger, J.R., Dugladze, T., and Gloveli, T. (2016) Cell-specific synaptic plasticity induced by network oscillations, *Elife*, **5**, e14912, doi: 10.7554/eLife.14912.
50. Levitt, P. (2005) Disruption of interneuron development, *Epilepsia*, **46**, 22–28, doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00305.x.
51. Powell, E.M., Mars, W.M., and Levitt, P. (2001) Hepatocyte growth factor/scatter factor is a motogen for interneurons migrating from the ventral to dorsal telencephalon, *Neuron*, **30**, 79–89, doi: 10.1016/S0896-6273(01)00264-1.
52. Bolkvadze, T., Puhakka, N., and Pitkanen, A. (2016) Epileptogenesis after traumatic brain injury in *Plaur*-deficient mice, *Epilepsy Behav.*, **60**, 187–196, doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.038.
53. Nnode-Ekane, X.E., and Pitkanen, A. (2013) Urokinase-type plasminogen activator receptor modulates epileptogenesis in mouse model of temporal lobe epilepsy, *Mol. Neurobiol.*, **47**, 914–937, doi: 10.1007/s12035-012-8386-2.
54. Bae, M.H., Bissonette, G.B., Mars, W.M., Michalopoulos, G.K., Achim, C.L., Depireux, D.A., and Powell, E.M. (2010) Hepatocyte growth factor (HGF) modulates GABAergic inhibition and seizure susceptibility, *Exp. Neurol.*, **221**, 129–135, doi: 10.1016/j.expneurol.2009.10.011.
55. Bolkvadze, T., Rantala, J., Puhakka, N., Andrade, P., and Pitkanen, A. (2015) Epileptogenesis after traumatic brain injury in *Plau*-deficient mice, *Epilepsy Behav.*, **51**, 19–27, doi: 10.1016/j.yebeh.2015.06.037.
56. Rantala, J., Kemppainen, S., Nnode-Ekane, X.E., Lahtinen, L., Bolkvadze, T., Gurevicius, K., Tanila, H., and Pitkanen, A. (2015) Urokinase-type plasminogen activator deficiency has little effect on seizure susceptibility and acquired epilepsy phenotype but reduces spontaneous exploration in mice, *Epilepsy Behav.*, **42**, 117–128, doi: 10.1016/j.yebeh.2014.11.001.
57. Lahtinen, L., Nnode-Ekane, X.E., Barinka, F., Akamine, Y., Esmaeili, M.H., Rantala, J., and Pitkanen, A. (2010) Urokinase-type plasminogen activator regulates neurodegeneration and neurogenesis but not vascular changes in the mouse hippocampus after status epilepticus, *Neurobiol. Dis.*, **37**, 692–703, doi: 10.1016/j.nbd.2009.12.008.
58. Pawlak, R., Rao, B.S., Melchor, J.P., Chattarji, S., McEwen, B., and Strickland, S. (2005) Tissue plasminogen

- activator and plasminogen mediate stress-induced decline of neuronal and cognitive functions in the mouse hippocampus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 18201–18206, doi: 10.1073/pnas.0509232102.
59. Vezzani, A. (2005) Tissue plasminogen activator, neuroserpin, and seizures, *Epilepsy Curr.*, **5**, 130, doi: 10.1111/J.1535-7511.2005.00041.X.
 60. Campbell, D.B., Li, C., Sutcliffe, J.S., Persico, A.M., and Levitt, P. (2008) Genetic evidence implicating multiple genes in the MET receptor tyrosine kinase pathway in autism spectrum disorder, *Autism Res.*, **1**, 159–168, doi: 10.1002/aur.27.
 61. Zandifar, A., Soleimani, S., Iraj, N., Haghdoost, F., Tajaddini, M., and Javanmard, S.H. (2014) Association between promoter region of the uPAR (rs344781) gene polymorphism in genetic susceptibility to migraine without aura in three Iranian hospitals, *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **120**, 45–48, doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.003.
 62. Roll, P., Rudolf, G., Pereira, S., Royer, B., Scheffer, I.E., Massacrier, A., Valenti, M.P., Roedel-Trevisiol, N., Jamali, S., Beclin, C., Seegmuller, C., Metz-Lutz, M.N., Lemainque, A., Delepine, M., Caloustian, C., Martin, A. de Saint, Bruneau, N., Depetris, D., Mattei, M.G., Flori, E., Robaglia-Schlupp, A., Levy, N., Neubauer, B.A., Ravid, R., Marescaux, C., Berkovic, S.F., Hirsch, E., Lathrop, M., Cau, P., and Szepetowski, P. (2006) SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition, *Hum. Mol. Genet.*, **15**, 1195–1207, doi: 10.1093/hmg/ddl035.
 63. Samson, A.L., and Medcalf, R.L. (2006) Tissue-type plasminogen activator: a multifaceted modulator of neurotransmission and synaptic plasticity, *Neuron*, **50**, 673–678, doi: 10.1016/j.neuron.2006.04.013.
 64. Seeds, N.W., Basham, M.E., and Ferguson, J.E. (2003) Absence of tissue plasminogen activator gene or activity impairs mouse cerebellar motor learning, *J. Neurosci.*, **23**, 7368–7375, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-19-07368.2003.
 65. Madani, R., Hulo, S., Toni, N., Madani, H., Steimer, T., Muller, D., and Vassalli, J.D. (1999) Enhanced hippocampal long-term potentiation and learning by increased neuronal expression of tissue-type plasminogen activator in transgenic mice, *EMBO J.*, **18**, 3007–3012, doi: 10.1093/emboj/18.11.3007.
 66. Bennur, S., Shankaranarayana Rao, B.S., Pawlak, R., Strickland, S., McEwen, B.S., and Chattarji, S. (2007) Stress-induced spine loss in the medial amygdala is mediated by tissue-plasminogen activator, *Neuroscience*, **144**, 8–16, doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.08.075.
 67. Tsirka, S.E., Gualandris, A., Amaral, D.G., and Strickland, S. (1995) Excitotoxin-induced neuronal degeneration and seizure are mediated by tissue plasminogen activator, *Nature*, **377**, 340–344, doi: 10.1038/377340a0.
 68. Beschorner, R., Schluesener, H.J., Nguyen, T.D., Magdolen, V., Luther, T., Pedal, I., Mattern, R., Meyermann, R., and Schwab, J.M. (2000) Lesion-associated accumulation of uPAR/CD87-expressing infiltrating granulocytes, activated microglial cells/macrophages and upregulation by endothelial cells following TBI and FCI in humans, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **26**, 522–527, doi: 10.1046/j.0305-1846.2000.287.x.
 69. Walker, D.G., Lue, L.F., and Beach, T.G. (2002) Increased expression of the urokinase plasminogen-activator receptor in amyloid beta peptide-treated human brain microglia and in AD brains, *Brain Res.*, **926**, 69–79, doi: 10.1016/S0006-8993(01)03298-X.
 70. Washington, R.A., Becher, B., Balabanov, R., Antel, J., and Dore-Duffy, P. (1996) Expression of the activation marker urokinase plasminogen-activator receptor in cultured human central nervous system microglia, *J. Neurosci. Res.*, **45**, 392–399, doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960815)45:4<392::AID-JNR8>3.0.CO;2-4.
 71. Cunningham, O., Campion, S., Perry, V.H., Murray, C., Sidenius, N., Docagne, F., and Cunningham, C. (2009) Microglia and the urokinase plasminogen activator receptor/uPA system in innate brain inflammation, *Glia*, **57**, 1802–1814, doi: 10.1002/glia.20892.
 72. Choi, J., and Koh, S. (2008) Role of brain inflammation in epileptogenesis, *Yonsei Med. J.*, **49**, 1–18, doi: 10.3349/ymj.2008.49.1.1.
 73. Nagai, N., Okada, K., Kawao, N., Ishida, C., Ueshima, S., Collen, D., and Matsuo, O. (2008) Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) augments brain damage in a murine model of ischemic stroke, *Neurosci. Lett.*, **432**, 46–49, doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.004.
 74. Gur-Wahnon, D., Mizrahi, T., Maaravi-Pinto, F.Y., Loubopoulos, A., Grigoriadis, N., Higazi, A.A., and Brenner, T. (2013) The plasminogen activator system: involvement in central nervous system inflammation and a potential site for therapeutic intervention, *J. Neuroinflammation*, **10**, 891, doi: 10.1186/1742-2094-10-124.
 75. Deininger, M.H., Trautmann, K., Magdolen, V., Luther, T., Schluesener, H.J., and Meyermann, R. (2002) Cortical neurons of Creutzfeldt–Jakob disease patients express the urokinase-type plasminogen activator receptor, *Neurosci. Lett.*, **324**, 80–82, doi: 10.1016/S0304-3940(02)00168-4.
 76. Iyer, A.M., Zurolo, E., Boer, K., Baayen, J.C., Giangaspero, F., Arcella, A., Di Gennaro, G.C., Esposito, V., Spliet, W.G., van Rijen, P.C., Troost, D., Gorter, J.A., and Aronica, E. (2010) Tissue plasminogen activator and urokinase plasminogen activator in human epileptogenic pathologies, *Neuroscience*, **167**, 929–945, doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.047.
 77. Liu, B., Zhang, B., Wang, T., Liang, Q.C., Jing, X.R., Zheng, J., Wang, C., Meng, Q., Wang, L., Wang, W., Guo, H., You, Y., Zhang, H., and Gao, G.D. (2010) Increased expression of urokinase-type plasminogen activator receptor in the frontal cortex of patients with intractable frontal lobe epilepsy, *J. Neurosci. Res.*, **88**, 2747–2754, doi: 10.1002/jnr.22419.
 78. Quirico-Santos, T., Nascimento Mello, A., Casimiro Gomes, A., de Carvalho, L.P., de Souza, J.M., and Alves-Leon, S. (2013) Increased metalloprotease activity in the epileptogenic lesion – lobectomy reduces metalloprotease activity and urokinase-type uPAR circulating levels, *Brain Res.*, **1538**, 172–181, doi: 10.1016/j.brainres.2013.09.044.
 79. Lahtinen, L., Lukasiuk, K., and Pitkanen, A. (2006) Increased expression and activity of urokinase-type plasminogen activator during epileptogenesis, *Eur. J. Neurosci.*, **24**, 1935–1945, doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05062.x.
 80. Gorter, J.A., van Vliet, E.A., Aronica, E., Breit, T., Rauwerda, H., Lopes da Silva, F.H., and Wadman, W.J. (2006) Potential new antiepileptogenic targets indicated by microarray analysis in a rat model for temporal lobe epilepsy, *J. Neurosci.*, **26**, 11083–11110, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2766-06.2006.
 81. Gorter, J.A., Van Vliet, E.A., Rauwerda, H., Breit, T., Stad, R., van Schaik, L., Vreugdenhil, E., Redeker, S., Hendriksen, E., Aronica, E., da Silva, F.H.L., and Wadman, W.J. (2007) Dynamic changes of proteases and protease inhibitors revealed by microarray analysis in CA3 and entorhinal cortex during epileptogenesis in the rat, *Epilepsia*, **48**, 53–64, doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01290.x.
 82. Carroll, P.M., Tsirka, S.E., Richards, W.G., Frohman, M.A., and Strickland, S. (1994) The mouse tissue plasminogen activator gene 5' flanking region directs appropriate

- expression in development and a seizure-enhanced response in the CNS, *Development*, **120**, 3173–3183.
83. Salles, F.J., and Strickland, S. (2002) Localization and regulation of the tissue plasminogen activator-plasmin system in the hippocampus, *J. Neurosci.*, **22**, 2125–2134, doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-06-02125.2002.
 84. Haile, W.B., Wu, J., Echeverry, R., Wu, F., An, J., and Yepes, M. (2012) Tissue-type plasminogen activator has a neuroprotective effect in the ischemic brain mediated by neuronal TNF- α , *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **32**, 57–69, doi: 10.1038/jcbfm.2011.106.
 85. Grummisch, J.A., Jadavji, N.M., and Smith, P.D. (2016) tPA promotes cortical neuron survival via mTOR-dependent mechanisms, *Mol. Cell. Neurosci.*, **74**, 25–33, doi: 10.1016/j.mcn.2016.03.005.
 86. Lukasiuk, K., Kontula, L., and Pitkanen, A. (2003) cDNA profiling of epileptogenesis in the rat brain, *Eur. J. Neurosci.*, **17**, 271–279, doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02461.x.
 87. Masos, T., and Miskin, R. (1997) mRNAs encoding urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 are elevated in the mouse brain following kainate-mediated excitation, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **47**, 157–169, doi: 10.1016/S0169-328X(97)00040-5.
 88. Siconolfi, L.B., and Seeds, N.W. (2001) Induction of the plasminogen activator system accompanies peripheral nerve regeneration after sciatic nerve crush, *J. Neurosci.*, **21**, 4336–4347, doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-12-04336.2001.
 89. Diaz, A., Merino, P., Manrique, L.G., Ospina, J.P., Cheng, L., Wu, F., Jeanneret, V., and Yepes, M. (2017) A cross talk between neuronal urokinase-type plasminogen activator (uPA) and astrocytic uPA receptor (uPAR) promotes astrocytic activation and synaptic recovery in the ischemic brain, *J. Neurosci.*, **37**, 10310–10322, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1630-17.2017.
 90. Thornton, P., Pinteaux, E., Allan, S.M., and Rothwell, N.J. (2008) Matrix metalloproteinase-9 and urokinase plasminogen activator mediate interleukin-1-induced neurotoxicity, *Mol. Cell. Neurosci.*, **37**, 135–142, doi: 10.1016/j.mcn.2007.09.002.
 91. Eisener-Dorman, A.F., Lawrence, D.A., and Bolivar, V.J. (2009) Cautionary insights on knockout mouse studies: the gene or not the gene? *Brain. Behav. Immun.*, **23**, 318–324, doi: 10.1016/j.bbi.2008.09.001.
 92. Soeda, S., Koyanagi, S., Kuramoto, Y., Kimura, M., Oda, M., Kozako, T., Hayashida, S., and Shimeno, H. (2008) Anti-apoptotic roles of plasminogen activator inhibitor-1 as a neurotrophic factor in the central nervous system, *Thromb. Haemost.*, **100**, 1014–1020, doi: 10.1160/TH08-04-0259.
 93. Rysenkova, K.D., Semina, E.V., Karagyaury, M.N., Shmakova, A.A., Dyikanov, D.T., Vasiluev, P.A., Rubtsov, Y.P., Rubina, K.A., and Tkachuk, V.A. (2018) CRISPR/Cas9 nickase mediated targeting of urokinase receptor gene inhibits neuroblastoma cell proliferation, *Oncotarget*, **9**, 29414–29430, doi: 10.18632/oncotarget.25647.
 94. Shu, Y.H., Lu, X.M., Wei, J.X., Xiao, L., and Wang, Y.T. (2015) Update on the role of p75NTR in neurological disorders: a novel therapeutic target, *Biomed. Pharmacother.*, **76**, 17–23, doi: 10.1016/j.biopha.2015.10.010.
 95. Blochl, A., and Blochl, R. (2007) A cell-biological model of p75NTR signaling, *J. Neurochem.*, **102**, 289–305, doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04496.x.
 96. Friedman, W.J. (2010) Proneurotrophins, seizures, and neuronal apoptosis, *Neurosci.*, **16**, 244–252, doi: 10.1177/1073858409349903.
 97. Soren Leonard, A., Puranam, R.S., Helgager, J., Liu, G., and McNamara, J.O. (2012) Conditional deletion of TrkC does not modify limbic epileptogenesis, *Epilepsy Res.*, **102**, 126–130, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.07.019.
 98. Volosin, M., Trotter, C., Cragnolini, A., Kenchappa, R.S., Light, M., Hempstead, B.L., Carter, B.D., and Friedman, W.J. (2008) Induction of proneurotrophins and activation of p75NTR-mediated apoptosis via neurotrophin receptor-interacting factor in hippocampal neurons after seizures, *J. Neurosci.*, **28**, 9870–9879, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2841-08.2008.
 99. Unsain, N., Nunez, N., Anastasia, A., and Masco, D.H. (2008) Status epilepticus induces a TrkB to p75 neurotrophin receptor switch and increases brain-derived neurotrophic factor interaction with p75 neurotrophin receptor: an initial event in neuronal injury induction, *Neuroscience*, **154**, 978–993, doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.038.
 100. Riffault, B., Kourdougli, N., Dumon, C., Ferrand, N., Buhler, E., Schaller, F., Chambon, C., Rivera, C., Gaiarsa, J.L., and Porcher, C. (2018) Pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF)-mediated p75NTR activation promotes depolarizing actions of GABA and increases susceptibility to epileptic seizures, *Cereb. Cortex*, **28**, 510–527, doi: 10.1093/cercor/bhw385.
 101. Porcher, C., Medina, I., and Gaiarsa, J.L. (2018) Mechanism of BDNF modulation in GABAergic synaptic transmission in healthy and disease brains, *Front. Cell. Neurosci.*, **12**, 273, doi: 10.3389/fncel.2018.00273.
 102. Holm, M.M., Nieto-Gonzalez, J.L., Vardya, I., Vaegter, C.B., Nykjaer, A., and Jensen, K. (2009) Mature BDNF, but not proBDNF, reduces excitability of fast-spiking interneurons in mouse dentate gyrus, *J. Neurosci.*, **29**, 12412–12418, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2978-09.2009.
 103. Salazar, I.L., Caldeira, M.V., Curcio, M., and Duarte, C.B. (2016) The role of proteases in hippocampal synaptic plasticity: putting together small pieces of a complex puzzle, *Neurochem. Res.*, **41**, 156–182, doi: 10.1007/s11064-015-1752-5.
 104. Nagappan, G., Zaitsev, E., Senatorov, V.V., Yang, J., Hempstead, B.L., and Lu, B. (2009) Control of extracellular cleavage of ProBDNF by high frequency neuronal activity, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **106**, 1267–1272, doi: 10.1073/pnas.0807322106.
 105. Thomas, A.X., Cruz Del Angel, Y., Gonzalez, M.I., Carrel, A.J., Carlsen, J., Lam, P.M., Hempstead, B.L., Russek, S.J., and Brooks-Kayal, A.R. (2016) Rapid increases in proBDNF after pilocarpine-induced status epilepticus in mice are associated with reduced proBDNF cleavage machinery, *eNeuro*, **3**, ENEURO.0020-15.2016, doi: 10.1523/ENEURO.0020-15.2016.
 106. Su, F., Kozak, K.R., Herschman, H., Reddy, S.T., and Farias-Eisner, R. (2007) Characterization of the rat urokinase plasminogen activator receptor promoter in PC12 cells, *J. Neurosci. Res.*, **85**, 1952–1958, doi: 10.1002/jnr.21296.
 107. Rohe, M., Synowitz, M., Glass, R., Paul, S.M., Nykjaer, A., and Willnow, T.E. (2009) Brain-derived neurotrophic factor reduces amyloidogenic processing through control of SORLA gene expression, *J. Neurosci.*, **29**, 15472–15478, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3960-09.2009.
 108. Gliemann, J., Hermey, G., Nykjaer, A., Petersen, C.M., Jacobsen, C., and Andreasen, P.A. (2004) The mosaic receptor sorLA/LR11 binds components of the plasminogen-activating system and platelet-derived growth factor-BB similarly to LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein), but mediates slow internalization of bound ligand, *Biochem. J.*, **381**, 203–212, doi: 10.1042/BJ20040149.

**THE ROLE OF PLASMINOGEN ACTIVATORS
IN THE PATHOGENESIS OF EPILEPSY****A. A. Shmakova¹, K. A. Rubina¹, K. V. Anokhin², V. A. Tkachuk^{1,3}, and E. V. Semina^{1,3*}**

¹ *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine,
Laboratory of Gene and Cell Technologies, 119192 Moscow, Russia*

² *Institute for Advanced Brain Studies, Lomonosov Moscow State University,
119991 Moscow, Russia; E-mail: k.anokhin@gmail.com*

³ *Laboratory of Molecular Endocrinology, National Cardiology Research Center
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
121552 Moscow, Russia; E-mail: e-semina@yandex.ru*

Received February 11, 2019

Revised May 15, 2019

Accepted May 27, 2019

Recently, much attention of researchers studying the mechanisms of CNS disorders was drawn to neurodegenerative processes and ischemic conditions leading to Alzheimer's and Parkinson's diseases, vascular dementia, etc. In recent decades, data about genetic predisposition of these diseases were reported. Current achievements in biochemistry and molecular biology enabled studying the relationships between risk factors contributing to the development of these pathologies and target proteins, which are under genetic control. It has been demonstrated that polymorphisms or mutations in genes that regulate growth of axons and blood vessels, formation of glia, and neuronal migration can lead to disorders in brain formation and functioning in embryogenesis and early ontogenesis. Among the molecules involved in neurodegenerative conditions and such pathologies like epilepsy, schizophrenia, and autism spectrum disorders, the guidance receptors regulating the directed axon growth and the establishment of neuronal circuits and cognitive functions take the central role. Recently, the interest towards the role of plasminogen activators in various physiological and pathological conditions in the CNS has noticeably increased. Our previous publications established the role of these proteins in regulation of axon growth rate, growth trajectory, and branching. The review addresses the literature data on the mechanisms underlying the participation of the plasminogen activator system in pathological conditions in brain with a particular emphasis on epilepsy.

Keywords: plasminogen activator system, urokinase, urokinase receptor, tissue plasminogen activator, brain, epilepsy