

ЭПЕНДИМИНЫ: НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ УЧАСТИИ В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У КОСТИСТЫХ РЫБ (ОБЗОР)

© 2021 г. Д. В. Гарина*

Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина Российской академии наук,
пос. Борок, Ярославская обл., Некоузский р-н, Россия

*e-mail: darina@ibiw.ru

Поступила в редакцию 06.12.2019 г.

После доработки 29.06.2020 г.

Принята к публикации 03.08.2020 г.

Проанализированы и обобщены сведения о секреторных гликопротеинах костистых рыб — эпендимины, являющихся основным белковым компонентом спинномозговой жидкости. В дополнение к давно известным функциям белков (участие в процессах обучения, консолидации памяти, регенерации нервной ткани) приведены сведения о новых функциях эпендиминов, которые появились в последние десятилетия: участие в холодовой акклимации, регуляции агрессивности и социального статуса, сезонных репродуктивных циклов и связанных с ними миграционных процессов, болезненных и патологических состояний организма и некоторых других. Приводятся предполагаемые молекулярные механизмы вовлечения эпендиминов в регуляцию адаптивных физиологических и поведенческих реакций у костистых рыб.

Ключевые слова: секреторные гликопротеины, эпендимины, костистые рыбы, поведенческие и физиологические реакции

DOI: 10.31857/S0320965221010034

Эпендимины костистых рыб — уникальные секреторные гликопротеины, являющиеся преобладающим белковым компонентом спинномозговой жидкости (Hoffmann, Schwarz, 1996; Ganss, Hoffmann, 2009). Свое название эпендимины (Эп) получили по месту их первоначальному обнаружения — в зоне эпендимы (Benovitz, Shashoua, 1977), хотя впоследствии было показано, что белки синтезируются фибробластоподобными клетками внутреннего слоя мягкой мозговой оболочки мозга (Hoffmann, Schwarz, 1996).

Первоначально Эп были обнаружены в мозге серебряных карасей *Carassius auratus* после обучения их новому способу плавания: их метаболизм значительно усиливался после приобретения рыбами навыка, вследствие чего функцию новых белков связывали с обеспечением пластичности нервной системы рыб (Shashoua, 1976, 1985). Синтез белков также увеличивался при регенерации зрительного нерва (Thormodsson et al., 1992). Характерной чертой новых гликопротеинов являлась их полимеризация в нерастворимый фиброзный матрикс в бескальциевой среде. Предполага-

лось, что данный процесс играет важную роль в молекулярных механизмах, обеспечивающих обучение и память (Shashoua, 1985, 1988). В частности, высказывалось мнение, что под влиянием обучения происходит истощение внеклеточного Ca^{2+} , в результате чего формируется внеклеточный матрикс и увеличивается эффективность синапсов (Shashoua, 1985). По мнению других авторов (Ganss, Hoffmann, 2009), конформационные изменения молекулы Эп, вызванные взаимодействием с Ca^{2+} , необходимы для взаимодействия Эп с компонентами внеклеточного матрикса (фибриллами коллагена), и это дает основание предполагать, что Эп играют важную роль в процессах клеточной адгезии и миграции. Однако авторы обращают внимание, что точный способ такого взаимодействия до сих пор не установлен.

Интерес к Эп вызван их высокой значимостью для организма рыб, о чем свидетельствует их обилие в спинномозговой жидкости и мозге, участие в процессах консолидации памяти и регенерации нервной ткани, эволюционная древность (Suárez-Castillo et al., 2007; McDougall et al., 2018). Несмотря на то, что молекулярные механизмы участия Эп в процессах пластичности нервной системы, регенерации нервной ткани рыб отчасти расшифрова-

Сокращения: Эп — эпендимины; ГРФ — гонадотропин-рилизинг-фактора.

ны (Adams et al., 2003; Ganss, Hoffmann, 2009 и др.), остается немало “белых пятен” в исследовании роли этих гликопротеинов в реализации адаптивных поведенческих и физиологических реакций у костистых рыб. Благодаря использованию новых, широко применяемых в последние десятилетия методов молекулярной биологии накапливаются сведения о том, что Эп участвуют в холодовой акклимации, сезонных репродуктивных процессах и связанной с ними миграции, регуляции агрессивности и социального статуса, проявляют себя при гипоксии мозга, инфекционных и воспалительных заболеваниях (Smith et al., 1996; Tang et al., 1999; Tsoi et al., 2004; Chen et al., 2008; Zhang et al., 2009; Sneddon et al., 2011; Palstra et al., 2015; Thörnqvist et al., 2015; Brown et al., 2016; Polinski et al., 2016 и др.).

Цель настоящего обзора – обобщение и анализ последних сведений об участии Эп в регуляции физиологических и поведенческих реакций костистых рыб. Вопросы происхождения и эволюции Эп, локализации и распределения их во внеклеточных жидкостях организма рыб будут рассмотрены здесь кратко.

Базовые представления о структуре и эволюции эпендиминов и эпендимин-подобных белков

Изначально предполагали, что существует три различных белка, названных α -, β - и γ -эпендимин. Это предположение базировалось на том, что при электрофорезе экстракта мозга обученных золотых рыбок в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях появлялись три специфических белковых комплекса с молекулярными массами 37, 32 и 26 кДа (Shashoua, 1976). Впоследствии было показано, что существуют всего два гликопротеина – β и γ , с молекулярной массой 37 и 31 кДа соответственно, – которые имеют очень сходный аминокислотный состав (Schmidt, Shashoua, 1983) и различаются в основном углеводной частью. β - и γ -эпендимины серебряного карася синтезируются из предшественников, кодируемых двумя высоко гомологичными генами. Препроэпендимин-I является основным, но не единственным предшественником β -эпендимина, тогда как препроэпендимин-II является предшественником γ -эпендимина. Оба предшественника состоят из 216 аминокислотных остатков, включая два потенциальных сайта N-гликозилирования (Königstorfer et al., 1989). Эпендимины β и γ могут превращаться в димеры, соединяясь дисульфидными мостиками (Schmidt, Shashoua, 1981).

Некоторое время считалось, что Эп имеются исключительно у костистых рыб и не имеют аналогов среди других белков (Königstorfer et al., 1989). В настоящее время показано, что семейство эпендимин-подобных белков (Epdr) значительно обширнее, чем считали ранее (Suárez-Cas-

tillo, García-Arrarás, 2007; McDougall et al., 2018). Эти белки были обнаружены не только у других групп позвоночных, включая амфибий и млекопитающих, но и у вторичноротых беспозвоночных (иглокожих) и первичноротых. Выделено четыре группы родственных белков в соответствии с их аминокислотным составом и картиной ветвления генетического древа: 1-я группа белков синтезируется в мозге, специфична для костистых рыб и включает в себя исходные описанные Эп; 2-я группа белков синтезируется в немозговых тканях рыб; 3-я группа белков синтезируется в нескольких тканях, по-видимому, специфична для вторичноротых; 4-я группа, обнаруженная у вторично- и первичноротых беспозвоночных, с широкой картиной экспрессии, вероятно, представляет собой эволюционных предков Эп (Suárez-Castillo, García-Arrarás, 2007). Характерной чертой всего семейства Epdr является высокая видовая специфичность входящих в него белков. Белки даже 1-й группы, которые можно условно назвать “классическими”, сильно различаются по своей структуре у рыб разных видов (Müller-Schmid et al., 1992, 1993; Orti, Meyer, 1996). Так, только 40–42% аминокислотного состава Эп радужной форели *Oncorhynchus mykiss* идентичны таковому серебряного карася. Кроме того, Эп радужной форели, по-видимому, не образуют димеров (Müller-Schmid et al., 1992). Сравнение кДНК Эп представителей отрядов Siluriformes, Gymnotiformes и Characiformes с уже известными последовательностями нуклеотидов в кДНК Эп карповых рыб (*Carassius auratus*, *Cyprinus carpio*, *Danio rerio*), лосося *Salmo salar*, щуки *Esox lucius* и сельди *Clupea harengus* показало, что отличия в составе составляют до 60% (Orti, Meyer, 1996).

В дальнейшем в обзоре речь пойдет о белках из первой, “классической” группы, специфичных для костистых рыб (Эп).

Синтез и локализация эпендиминов в мозге. Распределение во внеклеточных жидкостях организма рыб

Локализация Эп была впервые показана с помощью иммунофлуоресценции в эпендимальной зоне оптического тектума серебряного карася (Benowitz, Shashoua, 1977), и, кроме того, в культуре эпендимальных клеток происходил биосинтез Эп (Majocha et al., 1982). Однако впоследствии на другом модельном виде, *Brachydanio rerio*, применение гибридизации *in situ* позволило более точно установить, что Эп синтезируются не клетками эпендимы, а фибробластоподобными клетками внутреннего слоя мягкой оболочки мозга (Sterrer et al., 1990; Hoffmann, 1992). Удалось также определить сроки появления Эп в онтогенезе *Brachydanio rerio*: через 48–72 ч после оплодотворения, еще до вылупления личинок (Sterrer et al.,

1990). В дальнейшем место синтеза Эп в мозге костистых рыб и их последующее распределение, сроки начала синтеза в онтогенезе были подробно изучены с помощью комплекса методов, включающего радиоиммунный анализ (Schmidt, Lapp, 1987), нозерн-, саузерн- и вестерн-блоттинг, гибридизацию *in situ* (Sterrer et al., 1990) и ряд других. Так, применение радиоиммунного анализа показало, что Эп широко распространены во многих областях мозга серебряного карася и особенно обильно представлены в мезенцефалоне. В оптическом тектуме, покровке среднего мозга и в ядрах блуждающего нерва Эп составляли соответственно 3.2, 2.8 и 3.5% от общего содержания белка. Однако наибольшая концентрация Эп (15.4%) содержится во внеклеточной жидкости головного мозга, включая спинномозговую жидкость (СМЖ). Концентрация Эп была ниже в областях мозга, содержащих мало нейронов и много глиальных и волокнистых элементов (Schmidt, Lapp, 1987). Иммуноокрашивание с помощью поликлональной антисыворотки показало наличие Эп, кроме внутреннего и промежуточного слоя мягкой мозговой оболочки, в наружной стенке капилляров мозга, в популяции гранулярных клеток, расположенных около желудочков мозга или изредка в самих желудочках, лимфоцитах, ассоциированных с гранулярными клетками, а также хороидном плексусе и некоторых других структурах мозга (Lakos et al., 1994).

Необходимо отметить, что структурная организация мозговых оболочек низших позвоночных сильно отличается от таковой у млекопитающих. У костистых рыб имеются внутренняя, покрывающая непосредственно центральную систему, и внешняя мозговые оболочки, разделенные межоболочечной жировой тканью и перименингеальной жидкостью (ПМЖ), также называемой экстрадуральной жидкостью. По мнению некоторых авторов (Hoffmann, 1992), эта структура может быть сравнима с паутинной оболочкой мозга у млекопитающих. Наибольшая концентрация Эп отмечена в СМЖ; в ПМЖ их содержание ниже, поскольку она представляет собой смесь СМЖ и сыворотки крови. Как и у млекопитающих, распределение эпендимина в пределах мозга, вероятно, происходит через околососудистые пространства (цит. по: Hoffmann, 1992).

Участие эпендимина в холодовой акклимации костистых рыб

Анализ публикаций, вышедших в последние десятилетия, показал важную роль Эп в регуляции ранее не отмеченных функций у рыб, в частности холодовой акклимации (Tang et al., 1999; Chen et al., 2008). При понижении температуры воды с 25 до 6°C и с 25 до 12°C у карпа *Cyprinus carpio* и у *Danio rerio* соответственно усиливалась

экспрессия Эп в мозге. Возрастание экспрессии Эп начиналось через 2 ч и достигало максимума через 12 ч после начала холодовой акклимации: в 10 и в 7 раз у карпа и данио рерио соответственно, и этот уровень экспрессии сохранялся в течение всего времени воздействия низкой температуры (48 ч). Характерно, что концентрация растворимой формы Эп не изменялась во время холодовой акклимации, однако, содержание волокнистых нерастворимых полимеров увеличивалось через 24 ч экспозиции вдвое (Tang et al., 1999). Указанные факты свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что конформационное изменение молекул Эп (образование волокнистых полимеров) под воздействием ионов кальция, необходимое для их взаимодействия с компонентами внеклеточного матрикса (Hoffmann, 1994; Ganss, Hoffmann, 1993, 2009), играет важную роль в процессах клеточной адгезии и миграции клеток при регенерации тканей в условиях холодового стресса. В частности, установлено, что акклимация к холоду сопровождается увеличением скорости поглощения Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме сердечной мышцы форели и уменьшением – у карпа (Aho, Vornanen, 1998). Кроме того, две трети Ca^{2+} в спинномозговой жидкости радужной форели были связаны с белками (Königstorfer et al., 1989). Эти факты дали основание некоторым авторам полагать, что Эп участвуют в поддержании кальциевого гомеостаза в мозге рыб при холодовой акклимации, однако отмечалось, что данная гипотеза требует проверки (Tang et al., 1999).

В более поздних исследованиях был проведен масштабный поиск генов, ответственных за адаптивные перестройки организма холодолюбивых видов рыб, эволюционировавших в условиях замерзающего Южного океана. Было показано, что эволюция в условиях постоянного холода привела к значительным транскриптомным сдвигам и увеличению числа генов у антарктических ноттениевых рыб по сравнению с родственными и неродственными видами рыб умеренных широт. Так, у антарктического клякача *Dissostichus mawsoni* широкомасштабное секвенирование РНК мозга, печени, головной почки и яичника с последующим сравнительным анализом транскриптома тканей с таковым теплолюбивых видов рыб выявили среди 6208 уникальных кодирующих белки генов 177 семейств, которые экспрессировались у холодолюбивых видов значительно сильнее. Путем сравнительной геномной гибридизации четырех пар антарктических и неантарктических видов ноттениевых рыб было обнаружено 118 генов, многие из которых относились к семействам генов с повышенной экспрессией и дубликацией в геноме. Совместно эти гены могут усиливать целый ряд биологических процессов, включающих синтез, фолдинг и распад белка, липидный обмен, антиоксидантную защиту, антиапоптоз, врожденный иммунитет и хориогенез (формирование оболоч-

ки икринок), обеспечивая в совокупности адаптацию к стрессу и повреждающему действию холода и высокого содержания кислорода в воде в течение жизни нототениевых рыб. Среди этих генов был обнаружен и ген, кодирующий Эп, уровень экспрессии которого в мозге клыкача в несколько раз превышал таковой теплолюбивых видов (по: Chen et al., 2008).

Роль эпендиминов в регуляции сезонного репродуктивного цикла у рыб и связанных с ним миграционных процессов

У многих позвоночных животных, в том числе рыб, репродуктивные процессы регулируются сезоном, что необходимо для согласованности периода размножения с наиболее благоприятными для выживания и развития потомства условиями внешней среды (Zhang et al., 2009). Внешние стимулы окружающей среды (температура, фотопериод) влияют на эндокринную систему гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси рыб (Blazquez et al., 1998; Peter, Crim, 1979), запуская дифференциальную экспрессию генов. В последнее время стало известно, что сезонная экспрессия ряда генов, кодирующих нейрогипофизарные гормоны, ферменты синтеза и белки сигнальных путей, может быть использована для исследования связи внешних факторов окружающей среды с репродуктивными циклами у рыб. В частности, было обнаружено, что у костистых рыб ароматаза b (Pasmanik, Callard, 1988; Gelinis et al., 1998), рецепторы гонадотропин-рилизинг-фактора (ГРФ) (Jodo et al., 2005), декарбоксилаза глутаминовой кислоты (Lariviere et al., 2005), холецистокинин (Peyon et al., 1999), препротахикинин (Peyon et al., 2000) и секретогранин-II (Samia et al., 2004) имеют сезонные профили экспрессии, коррелирующие с сезонными изменениями размеров гонад и уровня половых стероидов в сыворотке. С помощью метода ДНК-микрочипов была предпринята попытка отследить глобальные изменения экспрессии генов в нейроэндокринных системах костистых рыб на протяжении годового репродуктивного цикла (Zhang et al., 2009). Было установлено, что уровень экспрессии 837 генов в гипоталамусе и теленцефалоне самок серебряного карася *Carassius auratus* зависел от сезона и стадии репродуктивного цикла рыб. При этом ключевым фактором внешней среды, осуществляющим регуляцию экспрессии генов, являлся, по-видимому, фотопериод, поскольку экспозиция карасей в октябре при длине светового дня, характерной для мая, приводила к усилению экспрессии группы генов, кодирующих изотопин, препроэпендимин II, гамма2-субъединицу ГАМК А-рецептора, кальмодулин, ароматазу b. Гены, ответственные за синтез гормонов и белков, вовлеченных в сигнальный путь рецепторов, сопряженных с G-белком, и переда-

чу нервных импульсов, наиболее активно экспрессировались в период между подготовкой к нересту и регрессией гонад. Наибольший уровень экспрессии Эп у самок серебряного карася наблюдался в преднерестовый период в стадии половой зрелости (май), далее, после нереста, в стадии регрессии гонад (июль–август) показатель резко снижался, затем, в ранней стадии развития гонад (осенне-зимний период) снова постепенно увеличивался (Zhang et al., 2009).

Однако синтез Эп в мозге рыб не только тесно связан с сезонными репродуктивными циклами у рыб, демонстрируя наивысшую активацию в период подготовки рыб к нересту — процессу, энергоемкому и требующему активации многих жизненно важных систем организма и сопровождающемуся значительными гормональными перестройками. В последние годы появились свидетельства того, что у проходных видов рыб Эп является важным звеном окончательного полового созревания и пускового механизма начала нерестовой миграции, осуществляя связь между обонятельной чувствительностью и экспрессией ГРФ в мозге (Palstra et al., 2015). Запахи нерестилища, запечатленные в памяти молодежи лососевых рыб, скатывающейся после вылупления в море, впоследствии помогают найти ей путь к месту нереста (Ueda, 2011). Было предположено, что между ощущением географического положения рыбы, идущей на нерест, и половым созреванием должна быть тесная связь (Wisby, Hasler, 1954). Молекулярный механизм такой связи был выявлен у кеты *Oncorhynchus keta* Walbaum (Palstra et al., 2015). Оценивали уровень экспрессии генов в обонятельных розетках кеты на протяжении ее миграционного пути от морского побережья до 75 км вверх по реке к месту нереста. Показано, что по мере продвижения рыбы к месту нереста нарастает содержание прогестерона и снижается уровень тестостерона и эстрадиола в плазме, возрастает уровень экспрессии гена β -субъединицы лютеинизирующего гормона и ГРФ лососевых в мозге, что характеризует процесс полового созревания. Масштабное секвенирование РНК выявило 75 известных и 27 неизвестных генов лососевых, относящихся к обонянию, из них 13 генов экспрессировались различно у рыб, отловленных у побережья и в реке на нерестилище. Большинство из них кодируют обонятельные рецепторы, а три отвечают за экспрессию потенциальных сигнальных молекул: Эп, ольфактомедины и ГРФ. Экспрессия Эп была выше у рыб, отловленных на нерестилище, что позволило предположить, что он участвует в восстановлении обонятельной импринтинговой памяти, которая формируется у молоди в процессе скатывания в океан. Это предположение подкрепляется сведениями о том, что 1) у мигрирующей чавычи *Oncorhynchus tshawytscha*, идущей на нерест в осенний и весенний период в реку Фезер

(Калифорния), уровень экспрессии Эп был значительно выше, чем у особей из океана (Bernier et al., 2008); 2) препроэпендимин II играет важную роль как нейрональный посредник в процессах обонятельного восприятия половых феромонов в теленцефалоне золотой рыбки (Lado et al., 2013). Экспрессия Эп и ГРФ увеличилась у карася после воздействия феромона PGF2 α , что подразумевает сходную функциональную взаимосвязь между обонятельной рецепцией и половым созреванием, как у мигрирующего лосося. Ольфактомедины (olf4 и olf3A) при этом также рассматриваются в качестве сигнальных молекул, играющих важную роль в передаче обонятельных сигналов в другие части мозга и обеспечивающих функциональную связь обоняния с половым созреванием через ГРФ. И наконец, ГРФ почти не экспрессировался в обонятельных розетках, что указывает на то, что обонятельные сигналы не могут непосредственно активировать синтез ГРФ в мозге и влиять тем самым на созревание рыб, а в процессе участвуют промежуточные посредники — эпендимины и ольфактомедины (по: Palstra et al., 2015).

Эпендимины и социальное доминирование у рыб

Как известно, агрессивное поведение — сложная форма поведения животных, которая регулируется множеством физиологических факторов и факторов окружающей среды (Nelson, Trainor, 2007). Существует большое количество данных о том, что особи, разные по агрессивности и вследствие этого — социальному статусу, различаются по целому ряду физиолого-биохимических параметров. В частности, субординанты имеют более высокий уровень гормонов стресса (Pottinger, Carrick, 2001; Jeffrey et al., 2012 и др.), хронически активированную серотонинергическую систему мозга (Winberg, Nilsson, 1993), сниженную скорость метаболизма и роста (Gilmour et al., 2005, 2012), по сравнению с доминантными особями. Как отмечают некоторые авторы (Backström, Winberg, 2017), у костистых рыб социальное положение может иметь очень существенное и долгосрочное влияние на их жизнь, определяя возраст полового созревания, начало миграции и даже пол у некоторых видов рыб. Установлено, что время выхода личинок атлантического лосося *Salmo salar* L. из нерестовых гнезд находится в зависимости от их стрессоустойчивости, обусловленной врожденными характеристиками нервной системы. В частности, молодь лосося, которая выходит из гнезд последней и обладает меньшей смелостью и агрессивностью, отличается повышенной серотонинергической активностью заднего мозга, повышенной экспрессией мРНК, кодирующей рецепторы серотонина 1A (5-HT1A), белок,

связанный с рецептором ГАМК A, и Эп (Thörnqvist et al., 2015).

В исследовании, целью которого было изучить, влияет ли доступность корма и угроза хищника на поведение особей радужной форели *Oncorhynchus mykiss* с исходно высокой и сниженной смелостью (определяемых на основании предварительных экспериментов), было показано, что поведение “смелых” особей отличается большей пластичностью (в проявлениях неофобии и двигательной активности) в ответ на действие этих двух факторов, в то время как поведение “пугливых” изменяется мало. При этом возросший риск появления хищника приводил к увеличению экспрессии трех генов, ответственных за регуляцию смелости, аппетита и стресс-реакцию — Эп, кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) и ГАМК, однако не изменял уровень кортизола в плазме крови (Thomson et al., 2012). Аналогичным образом, при исследовании профилей экспрессии генов в мозге радужной форели у трех групп рыб, различающихся по социальному статусу, — доминантных (лидеры), субдоминантных (особи, становящиеся лидерами после удаления первых) и субмиссивных (низкоранговые особи) — экспрессия гена, кодирующего Эп, была значительно выше у субдоминантных по сравнению с доминантными особями форели. При инъекции антител к Эп субдоминантным особям *Danio rerio* последние демонстрировали усиление агрессивности и конкурентоспособности (Sneddon et al., 2011). Таким образом, в настоящее время Эп рассматривается в качестве белка, вовлеченного в контроль агрессии и социального статуса, при этом уровень экспрессии его гена в мозге рыб находится в обратной зависимости от агрессивности и социального статуса особи.

Связь эпендиминов с патологическими состояниями в организме рыб

Воздействие гипоксии. Известно, что на синтез белка в организме рыб затрачивается более 40% всего кислорода, потребляемого рыбой. Было показано, что при аноксии у обыкновенного карася *Carassius carassius* избирательно снижается скорость синтеза белка в мышцах и печени, что приводит к снижению общего потребления энергии, и одновременно поддерживается прежний, характерный для нормоксии, уровень синтеза белка в мозге (Smith, Houlihan, 1995; Smith et al., 1996). Однако оставалось неясным, поддерживается ли постоянный уровень экспрессии для всех белков мозга, или усиливается уровень экспрессии одних белков и снижается — других. В мозге карася, подвергнутого 1- и 7-дневной аноксии, было идентифицировано 10 белков, уровень синтеза которых был различен при нормоксии и аноксии. При этом 9 из них (креатинкиназа, фруктозобис-

фосфат-альдолаза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, триозофосфатизомераза, лактатдегидрогеназа, митохондриальный зависимый от напряжения анионный канал (VDAC), гефилтин, дегидропиримидиназо-подобный белок 3, VAT-1) снижали свой уровень экспрессии, и лишь один — предшественник Эп — увеличивал уровень экспрессии. Авторами было выдвинуто предположение, что Эп, обладая способностью снижать аккумуляцию ионов кальция в клетке (Shashoua et al., 2003), снижает возможность апоптоза. Кроме того, Эп выполняет ряд регенеративных и когнитивных функций, свойственных гефилтину, дегидропиримидиназо-подобному белку 3 и VAT-1. Возрастание уровня его экспрессии в мозге карася при аноксии также отчасти восполняет снижение экспрессии белка VDAC, предотвращающего апоптоз (Smith et al., 2009).

Воспалительные и инфекционные заболевания.

Исследовали транскриптом головной почки нерки *Oncorhynchus nerka* на ранней (2–3 недели) стадии инфицирования реовирусом рыб (PRV), вызывающим воспаление сердечной и скелетных мышц (Polinski et al., 2016). ПЦР в реальном времени подтвердил повышенную транскрипцию Эп, а не генов классических противовирусных или воспалительных белков (интерферон, белок устойчивости к миксовирусу (Mx), интерлейкины 1 β (IL-1 β , IL-8)) во время развития ранней инфекции PRV. Необходимо отметить, однако, что активация экспрессии была непродолжительной и наблюдалась только в этой временной точке (21 сут после заражения), и не наблюдалась в более поздний период (34 и 62 сут), когда развивалась уже зрелая фаза инфекции.

Тот факт, что изменение уровня транскрипции Эп может сопровождать иммунологические, воспалительные или клеточные репаративные реакции у рыб, подтверждается и результатами других работ. В частности, экспрессия Эп была повышена в печени атлантического лосося после воздействия бактериального патогена *Aeromonas salmonicida* (Tsoi et al., 2004), в печени медаки *Oryzias latipes*, подвергшейся воздействию диоксина (Volz et al., 2006), и в дистальном отделе кишечника атлантического лосося *Salmo salar*, питавшегося кормом с добавлением рыжиков, — посевной масляной культуры, вызывающей воспаление кишечника. В последнем случае увеличение экспрессии Эп сопровождалось гистопатологическими изменениями ткани кишечника, указывающими на увеличение клеточного обмена и регенерацию поврежденной кишечной ткани. Это дало основание авторам назвать Эп новым биомаркером воспаления кишечника атлантического лосося (Brown et al., 2016). Ранее было показано, что гомолог гена Эп сверхэкспрессируется при регенерации кишечной ткани в желудочно-

кишечном тракте некоторых беспозвоночных (Suarez-Castillo et al., 2004; Zheng et al., 2006).

Участие эпендиминов в болевой рецепции у рыб.

С помощью метода ДНК-микрочипов исследовали ноцицептивную рецепцию в трех отделах мозга — переднем, среднем и заднем — у двух видов рыб: карпа *Cyprinus carpio* и радужной форели *Oncorhynchus mykiss*. Было показано, что ряд генов, участвующих в ноцицепции у млекопитающих, таких как нейротрофический фактор мозга (BDNF) и рецептор каннабиноида CB1, реагировали повышенной экспрессией на болевое воздействие у рыб. Экспрессия гена, кодирующего предшественник Эп, возрастала через 1.5 ч в среднем мозге карпа (в 1.3 раза), но в то же время снижалась в заднем мозге (в 1.8 раза). Через 6 ч после воздействия экспрессия гена в заднем мозге также была снижена (в 1.4 раза) (Reilly et al., 2008).

Молекулярные механизмы вовлечения Эп в регуляцию физиологических и поведенческих реакций у рыб

Мы уже упоминали о том, что вплоть до сегодняшнего дня молекулярные механизмы вовлечения Эп в регуляцию физиологических и поведенческих реакций у рыб расшифрованы не полностью, однако можно выделить два основных свойства молекулы Эп, дающих, на наш взгляд, ключ к разгадке этих механизмов: 1) Эп — белок клеточной адгезии, конформация которого зависит от содержания ионов Ca^{2+} во внеклеточном пространстве (Ganss, Hoffmann, 1993, 2009); 2) Эп — нейротрофический фактор, оказывающий сходные с другими нейротрофическими факторами (BDNF, NGF, NT-3) протекторные функции на нервную ткань (Adams et al., 2003; Saif, 2004).

Действительно, несмотря на высокую видоспецифичность Эп, одним из наиболее консервативных участков в структуре белка является наличие остатков сиаловой кислоты в N-связанном остатке углевода — структуре, ответственной за кальций-связывающую способность Эп, как это показано и для других внеклеточных белков матрикса, в частности, фибриногена (Ganss, Hoffmann, 1993, 2009). Эп связывают 66% растворенного в спинномозговой жидкости рыб Ca^{2+} (Ganss, Hoffmann, 1993). Связанная форма Эп ассоциирована с внеклеточным матриксом, в основном с фибриллами коллагена (Schwarz et al., 1993). Отмечается, что точный способ такого взаимодействия пока неизвестен, однако, способность Эп связывать кальций может быть важна для этой ассоциации, поскольку известно, что самосборка внеклеточного матрикса является Ca^{2+} -зависимой (Yurchenco, Schittny, 1990). Синтез Эп увеличивался в зрительном нерве золотой рыбки во время его регенерации (Thormodsson et al., 1992). Кроме

того, Эп могут служить субстратом для роста аксонов из сетчатки золотых рыбок – эффект, аналогичный таковому растворимой формы аксона-1, секретлируемого аксоном гликопротеина, который несет эпитоп L2/HNK-1 и накапливается в спинномозговой жидкости рыб (по: Hoffmann, 1992).

Сведения о том, что молекула Эп обладает свойствами, подобными таковым у нейротрофических факторов, получены группой ученых, которые синтезировали пептид CMX-8933, имитирующий фрагмент Эп серебряного карася, и изучили его молекулярные функции (Adams et al., 2003). Пептид состоит из восьми аминокислот, находящихся в натуральном белке на позициях 78–85. Было установлено, что обработка культуры нейробластомы мыши (NB2a) пептидом CMX-8933 активирует транскрипционный фактор AP-1, который вовлечен в широкий диапазон клеточных процессов, таких, как пролиферация клеток, их выживание, дифференциация и смерть (Shaulian, Karin, 2002). Показано, что AP-1 является активатором супероксиддисмутазы (СОД): предварительная обработка первичной культуры клеток коры мозга крысы трифлуорометил-пиримидин-карбоксилатом (TFPC), специфическим ингибитором AP-1, значительно снижала или полностью ингибировала синтез СОД (Saif, 2004). Данные результаты позволили приблизиться к пониманию молекулярной функции Эп в снижении последствий окислительного стресса для клеток головного мозга. С другой стороны, CMX-8933 увеличивал ферментативную активность с-Jun N-концевой киназы (JNK), фосфорилирование белков JNK и с-Jun и титры мРНК с-Jun и с-Fos в клетках. Было показано, что активация AP-1 пептидом CMX-8933 происходит через митоген-активируемый протеинкиназный путь (Adams et al., 2003). Предложена модель, согласно которой AP-1, активированный JNK, содержащий компоненты с-Jun и с-Fos, функционирует на вершине иерархии факторов транскрипции (включая CREB), которые контролируют переход краткосрочной памяти в долгосрочную (Sanyal et al., 2002). Таким образом, короткий синтетический пептид, имитирующий фрагмент Эп, вызывал эффекты, сходные с таковыми длинноцепочечных нейротрофических факторов: BDNF, NGF, NT-3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпендимины – уникальная группа белков, роль которых в организме животных, включая костистых рыб, изучена далеко не полностью. Развитие новых подходов геномики, протеомики, биоинформатики существенно расширили представления об их функциях, но эти сведения еще предстоит осмыслить. Необходимо отметить, что

данные, касающиеся участия Эп в регуляции адаптивных физиологических и поведенческих реакций у рыб, получены в два последних десятилетия в большинстве случаев благодаря использованию методов полномасштабного секвенирования РНК и ДНК-микрочипов, когда изменение уровня экспрессии Эп под воздействием того или иного фактора фиксируется совместно с изменением экспрессии десятков и сотен других генов. На основании данных таких работ не всегда можно четко и однозначно выделить роль отдельных генов в регуляции той или иной функции, для этого требуются дополнительные исследования с применением других методических подходов (иммуноблоттинга, метода супрессионной вычитывающей гибридизации, внутрижелудочковых инъекций антител к белку с последующей фиксацией изменений в поведении рыб и др.).

Имеющиеся на сегодняшний день сведения о молекулярных функциях Эп, описанные нами в предыдущем разделе, могут объяснить роль Эп в регуляции физиологических и поведенческих реакций рыб лишь отчасти. В частности, можно связать повышенный уровень экспрессии Эп при гипоксии, воспалительных и инфекционных состояниях организма рыб, а также холодной акклимации со способностью Эп связывать ионы кальция и участвовать в процессах клеточной адгезии и миграции клеток при регенерации тканей, снижать последствия окислительного стресса для клеток мозга путем активации супероксиддисмутазы. Однако остаются пока неясными тонкие механизмы вовлечения Эп в регуляцию агрессивности особи и ее социального статуса, а также в регуляцию сезонного репродуктивного цикла рыб и связанных с ним миграционных процессов. Между тем выявление молекулярных механизмов воздействия ключевых нейрогуморальных факторов (одними из которых являются Эп), запускающих поведенческие и физиологические адаптивные реакции у рыб и регулирующих их протекание, имеет важнейшее значение для понимания функционирования сообществ водных организмов, всей экосистемы в целом, а также для решения прикладных задач рыбоводства.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на выполнение государственного задания № АААА-А19-119102890013-3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Adams D.S., Hasson B., Boyer-Boiteau A. et al. 2003. A peptide fragment of ependymin neurotrophic factor uses protein kinase C and the mitogen-activated protein kinase pathway to activate c-Jun N-terminal kinase and a functional AP-1 containing c-Jun and c-Fos proteins in mouse

- NB2a cells // *J. Neurosci. Res.* V. 72(3). P. 405–416.
<https://doi.org/10.1002/jnr.10590>
- Aho E., Vornanen M. 1998. Ca²⁺-ATPase activity and Ca²⁺ uptake by sarcoplasmic reticulum in fish heart: effects of thermal acclimation // *J. Exper. Biol.* V. 201. P. 525–532.
- Backström T., Winberg S. 2017. Serotonin coordinates responses to social stress – what we can learn from fish // *Front Neurosci.* V. 11. Article 595.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00595>
- Benowitz L.I., Shashoua V.E. 1977. Localization of a brain protein metabolically linked with behavioral plasticity in the goldfish // *Brain Res.* V. 136. P. 227–242.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90800-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90800-9)
- Bernier J.C., Birkeland S.R., Cipriano M.J. et al. 2008. Differential gene expression between fall- and spring-run Chinook salmon assessed by long serial analysis of gene expression // *T. Am. Fish. Soc.* V. 137. P. 1378–1388.
<https://doi.org/10.1577/T07-222.1>
- Blazquez M., Bosma P.T., Fraser E.J. et al. 1998. Fish as models for the neuroendocrine regulation of reproduction and growth // *Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* V. 119. P. 345–364.
[https://doi.org/10.1016/s0742-8413\(98\)00023-1](https://doi.org/10.1016/s0742-8413(98)00023-1)
- Brown T., Hori T., Ye C. et al. 2016. Functional genomic analysis of the impact of camelina (*Camelina sativa*) meal on Atlantic salmon (*Salmo salar*) distal intestine gene expression and physiology // *Marine Biotechnol.* 18:418.
<https://doi.org/10.1007/s10126-016-9704-x>
- Chen Z., Cheng C.-H. Ch., Zhang J. et al. 2008. Transcriptional and genomic evolution under constant cold in Antarctic notothenioid fish // *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 105(35). P. 12944–12949.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0802432105>
- Ganss B., Hoffmann W. 1993. Calcium binding to sialic acids and its effect on the conformation of ependymins // *Eur. J. Biochem.* V. 217. P. 275–280.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb18243.x>
- Ganss B., Hoffmann W. 2009. Calcium-induced conformational transition of trout ependymins monitored by tryptophan fluorescence // *Open Biochem. J.* V. 3. P. 14–17.
<https://doi.org/10.2174/1874091X00903010014>
- Gelinas D., Pitoc G.A., Callard G.V. 1998. Isolation of a goldfish brain cytochrome P450 aromatase cDNA: mRNA expression during the seasonal cycle and after steroid treatment // *Mol. Cell. Endocrinol.* V. 138 (1–2). P. 81–93.
[https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(98\)00015-X](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(98)00015-X)
- Gilmour K.M., DiBattista J.D., Thomas J.B. 2005. Physiological causes and consequences of social status in salmonid fish // *Integ. Comp. Biol.* V. 45. P. 263–273.
<https://doi.org/10.1093/icb/45.2.263>
- Gilmour K.M., Kirkpatrick S., Massarsky A. et al. 2012. The influence of social status on hepatic glucose metabolism in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* // *Physiol. Biochem. Zool.* V. 85(4). P. 309–320.
<https://doi.org/10.1086/666497>
- Hoffmann W. 1992. Goldfish ependymins: cerebrospinal fluid proteins of meningeal origin // *Progress in Brain Research.* V. 91. P. 13–17.
[https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)62310-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)62310-9)
- Hoffmann W. 1994. Ependymins and their potential role in neuroplasticity and regeneration: calcium-binding meningeal glycoproteins of the cerebrospinal fluid and extracellular matrix // *Int. J. Biochem.* V. 26(5). P. 607–619.
[https://doi.org/10.1016/0020-711X\(94\)90160-0](https://doi.org/10.1016/0020-711X(94)90160-0)
- Hoffmann W., Schwarz H. 1996. Ependymins: meningeal-derived extracellular matrix proteins at the blood-brain barrier // *Int. Rev. Cytol.* V. 165. P. 121–158.
[https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(08\)62221-4](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(08)62221-4)
- Jeffrey J.D., Esbaugh A.J., Vijayan M.M., Gilmour K.M. 2012. Modulation of hypothalamic-pituitary-interrenal axis function by social status in rainbow trout // *Gen. Comp. Endocrinol.* V. 176(2). P. 201–210.
<https://doi.org/10.1016/j.yggen.2012.01.016>
- Jodo A., Kitahashi T., Taniyama S. et al. 2005. Seasonal variation in the expression of five subtypes of gonadotropin-releasing hormone receptor genes in the brain of masu salmon from immaturity to spawning // *Zoolog. Sci.* V. 22. P. 1331–1338.
<https://doi.org/10.1016/j.yggen.2005.04.001>
- Königstorfer A., Sterrer S., Hoffmann W. 1989. Biosynthesis of ependymins from goldfish brains // *J. Biol. Chem.* V. 264(23). P. 13689–13692.
- Lado W.E., Zhang D., Mennigen J.A. et al. 2013. Rapid modulation of gene expression profiles in the telencephalon of male goldfish following exposure to waterborne sex pheromones // *Gen. Comp. Endocrinol.* V. 192. P. 204–213.
<https://doi.org/10.1016/j.yggen.2013.06.015>
- Lakos S.F., Thormodsson F.R., Grafstein B. 1994. Immunolocalization of exoglycoproteins (“ependymins”) in the goldfish brain // *Neurochem. Res.* V. 19(11). P. 1401–1412.
- Lariviere K., Samia M., Lister A. et al. 2005. Sex steroid regulation of brain glutamic acid decarboxylase (GAD) mRNA is season-dependent and sexually dimorphic in the goldfish *Carassius auratus* // *Mol. Brain Res.* V. 141(1). P. 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.06.005>
- Lim F.T., Ogawa S., Smith A.I., Parhar I.S. 2017. Proteomics identification of potential candidates involved in cell proliferation for early stage of brain regeneration in the adult zebrafish // *Zebrafish.* V. 14(1). P. 10–22.
<https://doi.org/10.1089/zeb.2016.1319>
- Majocha R.E., Schmidt R., Shashoua V.E. 1982. Cultures of zona ependyma cells of goldfish brain: an immunological study of the synthesis and release of ependymins // *J. Neurosci. Res.* V. 8(2–3). P. 331–342.
<https://doi.org/10.1002/jnr.490080222>
- Maurer P., Hohenester E. 1997. Structural and functional aspects of calcium binding in extracellular matrix proteins // *Matrix Biology.* V. 15. P. 569–580.
[https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(97\)90033-0](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(97)90033-0)
- McDougall C., Hammond M.J., Dailey S.C. et al. 2018. The evolution of ependymin-related proteins // *BMC Evolutionary Biology.* V. 18:182.
<https://doi.org/10.1186/s12862-018-1306-y>
- Müller-Schmid A., Ganss B., Gorr T., Hoffmann W. 1993. Molecular analysis of ependymins from the cerebrospinal fluid of the orders Clupeiformes and Salmoniformes: no indication for the existence of an euteleost

- infradivision // *J. Mol. Evol.* V. 36. P. 578–585.
<https://doi.org/10.1007/bf00556362>
- Müller-Schmid A., Rinder H., Lottspeich F. et al. 1992. Ependymins from the cerebrospinal fluid of salmonid fish: gene structure and molecular characterization // *Gene*. V. 118. P. 189–196.
[https://doi.org/10.1016/0378-1119\(92\)90188-u](https://doi.org/10.1016/0378-1119(92)90188-u)
- Nelson R.J., Trainor B.S. 2007. Neural mechanisms of aggression // *Nat. Rev. Neurosci.* V. 8(7). P. 536–546.
<https://doi.org/10.1038/nrn2174>
- Orti G., Meyer A. 1996. Molecular evolution of ependymin and the phylogenetic resolution of early divergences among euteleost fishes // *Mol. Biol. Evol.* V. 13(4). P. 556–573.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a025616>
- Palstra A.P., Fukaya K., Chiba H. et al. 2015. The olfactory transcriptome and progression of sexual maturation in homing chum salmon *Oncorhynchus keta* // *PLoS One*. V. 10(9): e0137404.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137404>
- Pasmanik M., Callard G.V. 1988. Changes in brain aromatase and 5 alpha-reductase activities correlate significantly with seasonal reproductive cycles in goldfish (*Carassius auratus*) // *Endocrinology*. V. 122(4). P. 1349–1356.
<https://doi.org/10.1210/endo-122-4-1349>
- Peter R.E., Crim L.W. 1979. Reproductive endocrinology of fishes: gonadal cycles and gonadotropin in teleosts // *Annu. Rev. Physiol.* V. 41. P. 323–335.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ph.41.030179.001543>
- Peyon P., Saied H., Lin X., Peter R.E. 1999. Postprandial, seasonal and sexual variations in cholecystokinin gene expression in goldfish brain // *Mol. Brain Res.* V. 74. P. 190–196.
- Peyon P., Saied H., Lin X., Peter R.E. 2000. Preprotachykinin gene expression in goldfish brain: sexual, seasonal, and postprandial variations // *Peptides*. V. 21(2). P. 225–231.
[https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(99\)00190-4](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(99)00190-4)
- Polinski M.P., Bradshaw J.C., Inkpen S.M. et al. 2016. De novo assembly of Sockeye salmon kidney transcriptomes reveal a limited early response to piscine reovirus with or without infectious hematopoietic necrosis virus superinfection // *BMC Genomics*. V. 17(1):848.
<https://doi.org/10.1186/s12864-016-3196-y>
- Pottinger T.G., Carrick T.R. 2001. Stress responsiveness affects dominant–subordinate relationships in rainbow trout // *Horm. Behav.* V. 40(3). P. 419–427.
<https://doi.org/10.1006/hbeh.2001.1707>
- Reilly S.C., Quinn J.P., Cossins A.R., Sneddon L.U. 2008. Novel candidate genes identified in the brain during nociception in common carp (*Cyprinus carpio*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // *Neurosci. Lett.* V. 437(2). P. 135–138.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.075>
- Saif S. 2004. AP-I is required for CMX-8933-induced SOD upregulation and is translocated in response to a human EPN mimetic // WPI Master's Thesis, April.
- Samia M., Lariviere K.E., Rochon M.H. et al. 2004. Seasonal cyclicity of secretogranin-II expression and its modulation by sex steroids and GnRH in the female goldfish pituitary. *Gen. Comp. Endocrinol.* V. 139(3). P. 198–205.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2004.09.004>
- Sanyal S., Sandstrom D.J., Hoeffler C.A., Ramaswami M. 2002. AP-1 functions upstream of CREB to control synaptic plasticity in *Drosophila* // *Nature*. V. 416(6883). P. 870–874.
<https://doi.org/10.1038/416870a>
- Schmidt R., Lapp H. 1987. Regional distribution of ependymins in goldfish brain measured by radioimmunoassay // *Neurochem. Int.* V. 10(3). P. 383–390.
[https://doi.org/10.1016/0197-0186\(87\)90114-8](https://doi.org/10.1016/0197-0186(87)90114-8)
- Schmidt R., Shashoua V.E. 1981. A radioimmunoassay for ependymins P and 7: two goldfish brain proteins involved in behavioral plasticity // *J. Neurochem.* V. 36(4). P. 1368–1377.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1981.tb00574.x>
- Schmidt R., Shashoua V.E. 1983. Structural and metabolic relationships between goldfish brain glycoproteins participating in functional plasticity of the central nervous system // *J. Neurochem.* V. 40(3). P. 652–660.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1983.tb08030.x>
- Schwarz H., Müller-Schmid A., Hoffmann W. 1993. Ultrastructural localization of ependymins in the endoneurium of the brain of the rainbow trout: possible association with collagen fibrils of the extracellular matrix // *Cell Tissue Res.* V. 273. P. 417–425.
<https://doi.org/10.1007/BF00333696>
- Shashoua V.E. 1976. Brain metabolism and the acquisition of new behaviors. I. Evidence for specific changes in the pattern of protein synthesis // *Brain Res.* V. 111(2). P. 347–364.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(76\)90779-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(76)90779-4)
- Shashoua V.E. 1985. The role of brain extracellular proteins in neuroplasticity and learning // *Cell. Mol. Neurobiol.* V. 5. P. 183–207.
<https://doi.org/10.1007/bf00711092>
- Shashoua V.E. 1988. Monomeric and polymeric forms of ependymin: a brain extracellular glycoprotein implicated in memory consolidation processes // *Neurochem. Res.* V. 13(7). P. 649–655.
<https://doi.org/10.1007/bf00973283>
- Shashoua V.E., Adams D.S., Bayer-Boiteau A. et al. 2003. Neuroprotective effects of a synthetic peptide, CMX-9236, in vitro and in vivo models of cerebral ischemia // *Brain Res.* V. 963. P. 214–223.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)04058-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)04058-1)
- Shaulian E., Karin M. 2002. AP-1 as a regulator of cell life and death // *Nat. Cell. Biol.* V. 4:E131–E136.
<https://doi.org/10.1038/ncb0502-e131>
- Smith R.W., Houlihan D.F. 1995. Protein synthesis and oxygen consumption in fish cells // *J. Comp. Physiol. B.* V. 165(2). P. 93–101.
<https://doi.org/10.1007/BF00301473>
- Smith R.W., Houlihan D.F., Nilsson G.E., Brechin J.G. 1996. Tissue-specific changes in protein synthesis rates in vivo during anoxia in crucian carp // *Am. J. Physiol.* V. 271 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 40). P. 897–904.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.4.R897>
- Smith R.W., Cash Ph., Ellefsen S., Nilsson G.E. 2009. Proteomic changes in the crucian carp brain during expo-

- sure to anoxia // *Proteomics*. V. 9. P. 2217–2229. <https://doi.org/10.1002/pmic.200800662>
- Sneddon L.U., Margareto J., Cossins A.R.* 2005. The use of transcriptomics to address questions in behaviour: production of a suppression subtractive hybridization library from dominance hierarchies of rainbow trout // *Physiol. Biochem. Zool.* V. 78(5). P. 695–705. <https://doi.org/10.1086/432141>
- Sneddon L.U., Schmidt R., Fang Y., Cossins A.R.* 2011. Molecular correlates of social dominance: a novel role for ependymin in aggression // *PLoS One*. V. 6(4): e18181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018181>
- Sterrer S., Königstorfer A., Hoffmann W.* 1990. Biosynthesis and expression of ependymin homologous sequences in zebrafish brain // *Neurosci.* V. 37(1). P. 277–284. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90214-o](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90214-o)
- Suárez-Castillo E.C., Medina-Ortiz W.E., Roig-Lopez J.L., García-Ararras J.* 2004. Ependymin, a gene involved in regeneration and neuroplasticity in vertebrates, is overexpressed during regeneration in the echinoderm *Holothuria glaberrima* // *Gene*. V. 9. P. 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.03.023>
- Suárez-Castillo E.C., García-Ararras J.E.* 2007. Molecular evolution of the ependymin protein family: a necessary update // *BMC Evol. Biol.* V. 7:23. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-7-23>
- Tang S.-J., Sun K.-H., Sun G.-H. et al.* 1999. Cold-induced ependymin expression in zebrafish and carp brain: implications for cold acclimation // *FEBS Lett.* V. 459. P. 95–99. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(99\)01229-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(99)01229-6)
- Thomson J.S., Watts P.C., Pottinger T.G., Sneddon L.U.* 2012. Plasticity of boldness in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*: do hunger and predation influence risk-taking behaviour? // *Horm. Behav.* V. 61(5). P. 750–757. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.03.014>
- Thormodsson F.R., Antonian E., Grafstein B.* 1992. Extracellular proteins of goldfish optic tectum labeled by intravitreal injection of 3H-proline // *Exper. Neurology*. V. 117(3). P. 260–268. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(92\)90135-D](https://doi.org/10.1016/0014-4886(92)90135-D)
- Thörnqvist P.O., Höglund E., Winberg S.* 2015. Natural selection constrains personality and brain gene expression differences in Atlantic salmon (*Salmo salar*) // *J. Exp. Biol.* V. 218(7). P. 1077–1083. <https://doi.org/10.1242/jeb.114314>
- Tsoi S., Ewart K., Penny S. et al.* 2004. Identification of immune-relevant genes from Atlantic salmon using suppression subtractive hybridization // *Marine Biotechnol.* V. 6(3). P. 199–214. <https://doi.org/10.1007/s10126-002-0101-2>
- Ueda H.* 2011. Physiological mechanism of homing migration in Pacific salmon from behavioral to molecular biological approaches // *Gen. Comp. Endocrinol.* V. 170. P. 222–232. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.02.003>
- Volz D.C., Hinton D.E., Law J.M., Kullman S.W.* 2006. Dynamic gene expression changes precede dioxin-induced liver pathogenesis in medaka fish // *Toxicol. Sci.* V. 89(2). P. 524–34. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj033>
- Winberg S., Nilsson G.E.* 1993. Roles of brain monoamine neurotransmitters in agonistic behaviour and stress reactions, with particular reference in fish // *Comp. Biochem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* V. 106. P. 597–614. [https://doi.org/10.1016/0742-8413\(93\)90216-8](https://doi.org/10.1016/0742-8413(93)90216-8)
- Wisby W.J., Hasler A.D.* 1954. Effect of olfactory occlusion on migrating silver salmon (*Oncorhynchus kisutch*) // *J. Fish. Res. Board Can.* V. 11. P. 472–478.
- Yurchenco P.D., Schittny J.C.* 1990. Molecular architecture of basement membranes // *FASEB J.* V. 4. P. 1577–1590.
- Zhang D., Xiong H., Mennigen J.A. et al.* 2009. Defining global neuroendocrine gene expression patterns associated with reproductive seasonality in fish // *PLoS ONE*. V. 4(6): e5816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005816>
- Zheng F.X., Sun X.Q., Fang B.H. et al.* 2006. Comparative analysis of genes expressed in regenerating intestine and non-eviscerated intestine of *Apostichopus japonicus* Selenka (Aspidochirotida: Stichopodidae) and cloning of ependymin gene // *Hydrobiologia*. V. 571. P. 102–122. <https://doi.org/10.1007/s10750-006-0231-z>

Ependymins: New Data on Participation in the Regulation of Physiological and Behavioral Reactions in Teleosts

D. V. Garina*

Papanin Institute for Biology of Inland Waters, Russian Academy of Sciences, Borok, Nekouzskii raion, Yaroslavl oblast, Russia

*e-mail: darina@ibiw.ru

In the article the information about the secretory glycoproteins of teleost fishes – ependymins, that are the main protein component of cerebrospinal fluid has been analyzed and summarized. In addition to the long-known functions of proteins (participation in the processes of learning, memory consolidation, and regeneration of nerve tissue), the information is provided on the new functions of ependymins that have appeared in recent decades: participation in cold acclimation, regulation of aggressiveness and social status, seasonal reproductive cycle and migration processes, painful and pathological conditions of the body, and some others. The molecular mechanisms of the involvement of ependymins in the regulation of various adaptive physiological and behavioral reactions in teleosts are supposed.

Keywords: secretory glycoproteins, ependymins, teleost fishes, behavioral and physiological reactions