

УДК 611.81+577.25+577.218

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 2: НОВЫЕ РОЛИ ИЗВЕСТНОЙ МОЛЕКУЛЫ

© 2021 г. О. В. Малышева^{a, b}, Н. Э. Ордян^{a, *}

^aФедеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, 199034 Россия

^bФедеральное государственное бюджетное научное учреждение “Институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта”,
г. Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: neo@infran.ru

Поступила в редакцию 19.11.2020 г.

После доработки 24.11.2020 г.

Принята к публикации 01.12.2020 г.

Традиционно инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР2) рассматривается как основной фактор роста, действующий в организме плода во время беременности. Последние исследования указывают на значимую роль ИФР2 и во взрослом организме. Показано, что ген *Igf2* на высоком уровне экспрессируется в центральной нервной системе, где играет важную роль, в частности, опосредуя процесс консолидации гиппокамп-зависимой памяти посредством взаимодействия с М6Ф/ИФР2 рецептором. В обзоре рассмотрено место ИФР2 в суперсемействе инсулина, особенности его экспрессии как импринтированного гена, рецепторный аппарат и участие в эмбриональном развитии, а также функции ИФР2 во взрослом организме. Особое место в обзоре отведено роли ИФР2 в патогенезе психических и неврологических заболеваний, характеризующихся нарушением памяти, таких как шизофрения, депрессия, болезнь Альцгеймера и посттравматическое стрессовое расстройство. Несмотря на то, что проблема участия ИФР2 в патогенезе указанных заболеваний окончательно не решена, дальнейшие исследования в этой области позволят разработать новые подходы к терапии и диагностике этих социально значимых нозологий.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста 2, ген *Igf2*, рецептор М6Ф/ИФР2, центральная нервная система, память

DOI: 10.31857/S0301179821020065

ВВЕДЕНИЕ

С момента своего открытия в 1978 году инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР2) стал известен, прежде всего, как основной фактор, определяющий рост плода во время беременности; также у млекопитающих он играет важнейшую роль в контроле роста плаценты и фетоплацентарном транспорте [16, 70]. К настоящему моменту накоплено большое количество новой информации о прочих биологических эффектах ИФР2. Значительное число работ посвящено роли данного белка в развитии злокачественных новообразований. Митогенные свойства этого пептида позволяют ему в опытах *in vitro* индуцировать клеточную пролиферацию ряда клеточных линий; экспрессия гена *Igf2*, возникающая в клетках некоторых злокачественных опухолей, например, при раке молочной железы, ассоциирована с плохим прогнозом заболевания [38]. Однако дей-

ствие ИФР2 не ограничивается только влиянием на рост и пролиферацию клеток, он также вовлечен в регуляцию обменных процессов. Так, снижение экспрессии гена *Igf2* в эмбриональный период приводит не только к задержке роста, но и нарушает липидный и углеводный обмен в печени новорожденных мышей [39].

Особый интерес исследователей в последнее время связан с изучением физиологической роли этого белка во взрослом организме. В данном обзоре подробно рассмотрено место ИФР2 в подсемействе инсулиноподобных белков, его рецепторный аппарат, особенности регуляции экспрессии гена *Igf2*. Особое внимание уделено роли, которую данный белок играет в процессе консолидации памяти и его возможному участию в патогенезе психических и неврологических заболеваний, характеризующихся ухудшением памяти.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТКАНЯХ

ИФР2 является одним из трех членов подсемейства инсулиноподобных белков, в которое входят также инсулин и ИФР1 (соматомедин С). Все члены данного семейства демонстрируют структурное сходство и общность эволюционного происхождения. В результате транскрипции и трансляции гена *Igf2* формируется предшественник зрелого гормона, состоящий у большинства млекопитающих из 180 аминокислот, который проходит несколько этапов созревания. Зрелый ИФР2 представляет собой пептид, состоящий из 67 аминокислот, структура которого поддерживается тремя дисульфидными связями [8]. Характерные особенности третичной структуры всех трех белков инсулинового семейства делают возможным перекрестное взаимодействие каждого пептида со многими рецепторами родственных гормонов [3].

Считается, что у предков позвоночных произошло разделение функций между инсулином и системой инсулиноподобных факторов роста: инсулин контролирует в основном энергетический гомеостаз, а родственные ему инсулиноподобные факторы роста – собственно рост и пролиферацию, причем ИФР2 отвечает за эти процессы в эмбриональный период развития, а ИФР1 – после рождения [6, 8]. Разделение функций между ИФР1 и ИФР2 произошло, по-видимому, у рыб [3].

Белок ИФР2 в эмбриональный и фетальный период экспрессируется во многих соматических тканях, оказывая свое воздействие как удаленно, распространяясь с кровью, так и локально, ауто- или паракринно. Мыши с унаследованной по отцовской линии делецией гена *Igf2* при рождении имеют вес, составляющий лишь 60% от нормы [16]. Вскоре после рождения экспрессия гена *Igf2* прекращается в большинстве тканей, и функцию посредника между гормоном роста и тканями-мишенями начинает выполнять белок ИФР1, синтезирующийся в основном в печени. В раннем неонатальном онтогенезе, по крайней мере у крыс и мышей, ген *Igf2* продолжает функционировать еще некоторое время после рождения. Экспрессия гена этого ростового фактора в печени в первые дни после рождения остается на высоком уровне и более чем в 30000 раз превосходит экспрессию у взрослых животных [20]. Кроме того, относительно высокий уровень экспрессии данного гена характерен для некоторых тканей взрослых млекопитающих, прежде всего для некоторых отделов центральной нервной системы, ЦНС (роль ИФР2 в ЦНС будет рассмотрена ниже), и для тканей репродуктивной системы. Так, ряд исследований показал важную роль системы ин-

сулиноподобных факторов роста и ее сложную регуляцию в процессе фолликулогенеза у многих животных, от рыб до млекопитающих [9].

РЕЦЕПТОРЫ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 2

Специфическими рецепторами для ИФР2 являются белки ИФР1-Р (рецептор ИФР1) и ИФР2-Р. Следует отметить, что гены *Igf1r* и *Insr* (ген рецептора инсулина), также как и их лиганды – инсулин и инсулиноподобные факторы роста – имеют общее происхождение, и их продукты способны связываться как инсулин, так и инсулиноподобные факторы роста. Вследствие этого ИФР2 может также связываться с ИнсР-А и ИнсР-В (изоформы рецептора инсулина), а также с гибридным рецептором ИнсР-А/ИФР1-Р, хотя и с более низкой афинностью, чем инсулин. Взаимодействие ИФР2 с инсулиновыми рецепторами может приводить к метаболическим эффектам, характерным для данных рецепторов. Связывание ИФР2 с ИФР1-Р имеет выраженное воздействие на пролиферацию и дифференцировку клеток, а также антиапоптотический эффект [11, 14].

Рецепторы ИФР1-Р и Инс-Р, члены одного семейства (Инс-Р/ИФР1-Р рецепторных тирозинкиназ), являются гетеротетраммерными трансмембранными рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью и функционирующими в рамках традиционной схемы сигнальных каскадов. Молекула рецептора состоит из двух внеклеточных субъединиц (130–135 kDa), связывающихся с одной молекулой лиганда (ИФР1, ИФР2 или инсулина), и двух внутриклеточных субъединиц (90 kDa), обладающих киназной активностью. Связывание лиганда приводит к изменению конформации рецептора; следствием этого является аутофосфорилирование внутриклеточных доменов рецептора, запускающее каскад фосфорилирования остатков тирозина в большом количестве промежуточных звеньев цепи сигнальной трансдукции, таких как белки семейства СИР (субстраты инсулинового рецептора), белки Grb, Shc и множество других [56]. Фосфорилирование белков СИР приводит к активации по крайней мере двух основных сигнальных путей: пути Р13К-АКТ/РКВ и пути Ras-МАРК. Результатом активации пути МАРК является увеличение клеточной пролиферации, тогда как активация пути Р13К ингибирует апоптоз, а также имеет метаболические эффекты, такие как усиление синтеза белка, увеличение потребления глюкозы, глюконеогенеза и липогенеза [58]. Кроме того, в некоторых клетках ИФР1-Р способен также активировать сигнальный путь Jak/Stat, что связывают с возможной трансформирующей активностью этого рецептора в клетках некоторых злокачественных опухолей [22, 68].

Однако рецептор ИФР2-Р не имеет сходства ни с родственными друг другу инсулиновыми рецепторами и ИФР1-Р, ни с другими рецепторными белками, ассоциированными с тирозинкиназной активностью. Этот многофункциональный, рецепторный белок изначально был идентифицирован как катион-независимый рецептор маннозо-6-фосфата (М6Ф), основной функцией которого является транспорт связавшихся с ним молекул в лизосомы, экзосомы и аппарат Гольджи. 90% молекул этого белка находятся внутри клетки, остальные 10% находятся на поверхности мембраны; также имеется внеклеточная растворимая изоформа. Поверхностный ИФР2-Р является трансмембранным гликопротеином, короткий цитоплазматический домен которого не обладает киназной активностью, но служит для распознавания специфическими белками, регулируемыми интернационализацию и сортинг данного рецептора [12, 17].

Кроме М6Ф-содержащих молекул и ИФР2, данный рецептор может связывать ретиноевую кислоту, TGF-beta и ряд других лигандов, и не способен связывать ИФР1 и инсулин. Способность этого рецептора связываться с ИФР2 эволюционно появилась только в линии плацентарных млекопитающих, когда в белке в результате точковой мутации выделился новый домен, способный связывать данный лиганд [12]. С использованием антител, избирательно блокирующих ИФР1-Р и ИФР2-Р были получены убедительные доказательства того, что связывание ИФР2 с ИФР2-Р не сопровождается повышением митогенной активности в клетках-мишенях [30]. Первоначально считалось, что основная роль ИФР2-Р состоит в секвестрировании как циркулирующего, так и локально синтезируемого ИФР2. Согласно этим представлениям, рецептор ИФР2-Р связывает лиганд на поверхности клеток и направляет его в лизосомы, где происходит его деградация. По-видимому, такую функцию данный рецептор действительно выполняет, поскольку в ходе экспериментов с нокаутными по гену *Igf2r* мышами было показано, что такие животные страдают от гипертрофии (а также имеют множественные аномалии сердца и легких) [33, 40, 73].

Ряд исследований, проведенных с использованием блокирующих рецепторы антител и измененного в результате искусственного мутагенеза ИФР2, указывали на то, что взаимодействие ИФР2 с ИФР2-Р способно индуцировать ряд тканеспецифичных клеточных реакций, таких, как увеличение потребления аминокислот (миоциты) и синтеза гликогена (клетки гепатомы), усиление экзцитоза (клетки поджелудочной железы), повышение экспрессии (сперматоциты), увеличение подвижности (клетки рабдомиосаркомы) и миграции (клетки трофобласта) [11, 12, 14, 23]. Предполагалось, что короткий цитоплазматиче-

ский домен ИФР2-Р, не имеющий собственной киназной активности, может быть ассоциирован с гетеротримерными G-белками, однако убедительных доказательств существования такого межбелкового взаимодействия не было получено [24], и до настоящего времени механизм, с помощью которого реализуются эффекты ИФР2-Р, остается не вполне ясным.

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *Igf2*

Ген *Igf2* был одним из первых описанных импринтированных генов, то есть его экспрессия зависит от родительского (отцовского или материнского) происхождения аллеля [7, 16]. В результате импринтинга из двух имеющихся в диплоидном геноме аллелей экспрессируется только один, а второй находится в неактивном состоянии.

Импринтированные гены часто формируют кластеры на хромосомах. Характерной особенностью таких кластеров является наличие регуляторной последовательности (центра импринтинга, англ. Imprinting control region, ICR), дифференциальное метилирование которой определяет статус импринтинга данного аллеля. Метилирование ICR происходит в период гаметогенеза, его паттерн различен на хромосомах материнского и отцовского происхождения, что и определяет различия в экспрессии генов, находящихся в импринтированном локусе. Ген *Igf2* находится в кластере *Igf2/H19*, в который, кроме него, входит ген *H19* и ICR этого локуса. Этот кластер расположен у человека на хромосоме 11, у мыши на хромосоме 7, а у крысы на хромосоме 1. Нарушения импринтинга в этом локусе у человека регистрируются у пациентов с синдромами Видемана-Беквита и Рассела-Сильвера, у модельных животных (мышей) аномалии импринтинга, вызванные экспериментально при однородительском наследовании хромосомы 7, приводят к задержке внутриутробного развития, аномалиям развития плаценты и ранней эмбриональной гибели [16, 62].

Гены *Igf2* и *H19* одинаково ориентированы на хромосоме и находятся на расстоянии 90 т.п.н. друг от друга. Согласно классическим работам, в большинстве исследованных тканей ген *Igf2* экспрессируется с отцовского аллеля, а ген *H19* – с материнского. Согласно наиболее популярной модели, регулируется моноаллельная экспрессия генов данного локуса с использованием системы энхансеров и метил-чувствительного инсулятора [50]. Ниже по течению от гена *H19* находятся последовательности, по крайней мере, двух известных энхансеров, которые потенциально могут активировать экспрессию как гена *Igf2*, так и *H19*. ICR данного локуса расположен на расстоянии от 2 до 4 т.п.н. выше по течению от точки начала транскрипции гена *H19*. Неметилированная по-

следовательность ICR на материнском аллеле способна связывать белок CTCF, формируя инсультатор — структуру, которая блокирует действие энхансера на гены, находящиеся по другую сторону от инсультатора; таким образом, ген *Igf2* на материнском аллеле экспрессируется на низком уровне, а ген *H19* — на высоком. Метилирование ICR на отцовском аллеле с одной стороны, делает невозможным связывание CTCF с ДНК и формирование инсультатора, с другой стороны затрагивает промоторную область гена *H19*, приводя к сайленсингу этого гена. В результате на отцовском аллеле экспрессия *Igf2* оказывается повышенной, а *H19* — сниженной. Ранее считалось, что метилирование центра импринтинга *Igf2/H19* происходит в сперматогенезе и остается неизменным в соматических клетках, однако недавно было показано, что центр импринтинга *Igf2/H19* дополнительно метилируется *de novo* в постимплантационный период за счет активности метилтрансфераз (Dnmt3a и Dnmt3L) ооцита, что может вносить дополнительную вариативность в регуляцию экспрессии генов, принадлежащих данному кластеру [43, 44].

Дифференциальное метилирование ICR *Igf2/H19* обеспечивает моноаллельную экспрессию генов *Igf2* и *H19* во многих изученных тканях. В плаценте, печени, сердце, почках, селезенке, крови ген *Igf2* экспрессируется с аллеля отцовского происхождения, а ген *H19* — с материнского аллеля. Высокий уровень экспрессии генов *Igf2* и *H19* характерен для периода эмбрионального развития, в то время как в постнатальный период в большинстве тканей экспрессия этих генов значительно снижается или прекращается. Однако в тканях ЦНС относительно высокий уровень экспрессии гена *Igf2* (и в меньшей степени также *H19*) сохраняется и у взрослых особей [75].

В элегантных исследованиях коллектива, возглавляемого К. Альберини, было показано, что в гиппокампе и префронтальной коре источником более чем 90% мРНК является материнский аллель. Показано, что во взрослом мозге не происходит потери импринтинга данного локуса, то есть метилирование ICR на отцовском аллеле остается неизменным по сравнению с периферическими тканями, например, с печенью [75]. Таким образом, паттерн экспрессии аллелей материнского и отцовского происхождения локуса *Igf2/H19* в ЦНС отличен от наблюдаемого в большинстве периферических тканей и может значительно меняться в ходе онтогенеза, при этом метки импринтинга на материнском и отцовском аллелях остаются неизменными. Механизмы, обеспечивающие диаметрально противоположные паттерны моноаллельной экспрессии гена *Igf2* в разных тканях, неизвестны.

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 2 И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

В тканях ЦНС относительно высокий уровень экспрессии гена *Igf2* сохраняется у взрослых особей, хотя и на значительно меньшем уровне, чем в эмбриональный и ранний неонатальный периоды. Экспрессия *Igf2* во взрослом мозге обнаружена во многих областях, в том числе в гиппокампе и коре [55], сосудистом сплетении и гипоталамусе [57], при этом данный белок представлен и в нейронах, и в клетках глии [10, 67]. Считается, что изменение экспрессии этого гена в мозге может быть связано с патогенезом посттравматического стрессового расстройства, шизофренией, заболеваниями, связанных с алкоголизмом, с формированием когнитивного дефицита при болезни Альцгеймера и некоторых других заболеваний. В генетических исследованиях на здоровых добровольцах была выявлена связь между когнитивными функциями и геном *Igf2* [1].

В последнее десятилетие были получены убедительные доказательства того, что в гиппокампе ИФР2 регулирует процессы памяти, нейрональной пластичности и клеточного метаболизма [13, 53, 60, 66, 75]. Chen с соавторами показали, что в гиппокампе крыс после обучения в строго ограниченном интервале времени (примерно через 20 ч с момента обучения) активируется экспрессия *Igf2*, и это является необходимым условием для формирования долгосрочной гиппокамп-зависимой памяти [13]. Билатеральное введение в дорсальный гиппокамп рекомбинантного ИФР2, но не ИФР1, улучшает зависимость от гиппокампальных нейронов память и длительность ее сохранения [34, 66]. Введение ИФР2 в желудочки мозга мышам в экспериментальной модели болезни Альцгеймера снижает поведенческий дефицит, способствует формированию дендритных шипиков в гиппокампе и нормализует функцию этой мозговой структуры [53]. Показано, что у старых крыс экспрессия *Igf2* в гиппокампе снижена, что сопровождается ухудшением памяти при ее тестировании в различных парадигмах, а билатеральное введение в гиппокамп рекомбинантного ИФР2 устраняет дефицит памяти [65]. Мыши, лишённые регуляторов циркадного ритма Sharp 1 и 2, демонстрируют сверхэкспрессию *Igf2* в передней цингулярной коре и усиление консолидации памяти при выработке условнорефлекторной реакции страха [61].

В наших исследованиях было установлено, что стрессирование самцов крыс перед спариванием с интактными самками значительно ухудшает консолидацию памяти у их потомков самцов в тесте оборонительной реакции пассивного избегания и снижает экспрессию гена *Igf2* в гиппокампе [4]. При этом у потомков стрессированных отцов

не наблюдается усиление экспрессии гена *Igf2* в гиппокампе через 20 ч после первой сессии обучения оборонительной реакции пассивного избегания, что, по-видимому, и может обуславливать нарушение процесса консолидации памяти у этих животных.

Также было обнаружено, что экспрессия гена *Igf2* в некоторых тканях, в том числе в нейронах гиппокампа, увеличивается под воздействием эстрадиола [69]. Полагают, что нейропротекторные и гиппокампальные эффекты эстрадиола могут быть опосредованы повышением уровня ИФР2 в нейронах. Показано, что у овариэктомированных крыс улучшение памяти, вызванное введением эстрадиола, сопровождается увеличением количества ИФР2 в гиппокампе [59].

Однако механизмы, с помощью которых осуществляется в ЦНС передача сигнала от молекулы ИФР2, только начинают проясняться. В ЦНС на довольно высоком уровне определяется экспрессия всех известных рецепторов, способных связывать ИФР2. Гены *Igf1r*, *Igf2r* и *Insr* экспрессируются во многих областях головного и спинного мозга, в том числе в коре, таламусе, гиппокампе, мозжечке, амигдале, сосудистом сплетении (<https://www.proteinatlas.org>). Большинство эффектов ИФР2 в периферических тканях опосредовано ИФР1-Р, однако, по крайней мере, в гиппокампе блокирование работы этого рецептора с использованием антисмысловых РНК или антител не предотвращает специфического воздействия ИФР2 на нейроны; в то же время блокирование рецептора М6Ф/ИФР2-Р делает невозможным консолидацию памяти, но не влияет на обучение и реконсолидацию памяти [76]. Интересно, что внутригиппокампальное или системное введение манозо-6-фосфата действовало на консолидацию памяти аналогичным образом, как и ИФР2. Таким образом, получены убедительные доказательства того, что в гиппокампе эффекты ИФР2 реализуются через связывание лиганда с рецептором М6Ф/ИФР2-Р. Эксперименты по определению колокализации ИФР2-Р с белками-маркерами нейронов, астроцитов и глиальных клеток показали, что экспрессия данного рецептора происходит в нейронах всех субрегионов гиппокампа, преимущественно в возбуждающих нейронах. Наибольший уровень белка определяется в телах нейронов и в проксимальных дендритах. Процесс обучения не сопровождается повышением экспрессии мРНК М6Ф/ИФР2-Р в нейронах гиппокампа. Консолидация памяти (но не обучение) у крыс может быть нарушена введением в определенных временных рамках (однократно за 15 мин до обучения или двукратно через 1 и 8 ч после обучения) в гиппокамп антител, блокирующих данный рецептор [76].

Сравнительно недавно было обнаружено, что в процессе обучения в нейронах гиппокампа происходит быстрая активация транскрипции и трансляции так называемых генов раннего реагирования, к которым относятся, прежде всего, гены *Arc*, *Egr1* и *c-Fos* [19, 48]. Индукция экспрессии этих генов необходима для формирования памяти. Исследование экспрессии ранних генов в гиппокампе крыс позволили продемонстрировать, что связывание М6Ф/ИФР2-Р с лигандом (как ИФР2, так и М6Ф) не влияет на уровень мРНК этих генов, но приводит к значительному увеличению их трансляции, а также сопровождается значительным подъемом общего синтеза белка в клетке [76].

Таким образом, при обучении и консолидации памяти в нейронах гиппокампа происходит быстрая активация М6Ф/ИФР2-Р. В настоящее время не вполне понятно, какой из лигандов активирует этот рецептор, поскольку экспрессия *Igf2* активируется в гиппокампе примерно через 20 ч после начала обучения. Возможно, что для активации рецептора используется депонированный ИФР2, и последующее усиление его синтеза необходимо для восполнения его запаса в клетках; однако нельзя также исключить, что в процессе консолидации памяти могут быть задействованы и другие лиганды М6Ф/ИФР2-Р, такие, как М6Ф или TGF-beta. Точные механизмы, с помощью которых рецептор М6Ф/ИФР2-Р способен активировать трансляцию, остаются неизвестными; возможной точкой приложения является его участие в везикулярном транспорте компонентов, необходимых для синтеза белка.

РОЛЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ПСИХИЧЕСКИХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В связи с широкой экспрессией гена *Igf2* в структурах головного мозга и вовлеченность ИФР2 в процессы, связанные с формированием памяти, особый интерес представляют данные, демонстрирующие взаимосвязь ИФР2 и различных психических и неврологических расстройств, в особенности тех, клиническая картина которых характеризуется нарушением когнитивных функций. Рассмотрим некоторые из них.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) относится к тревожным заболеваниям, связанным с воздействием сильных психотравматизирующих событий. ПТСР характеризуется гипервозбудимостью и активацией симпатической нервной системы вследствие устойчиво повышенной стресс реакции. Заболевание ПТСР ассоциировано с ангедонией и нарушением когнитивных процессов, а также длительно сохраняющимися воспоминаниями (страхе) о травмирующем

события. Исследование пациентов с ПТСР, которые имели нарушения в иммунной системе, выявило увеличение экспрессии гена *Igf2* в периферической крови, которое сохранялось в течение нескольких лет после травмирующего события [77]. В другом исследовании не было обнаружено связи между ИФР2 и ПТСР [54], однако эти исследователи выявили существенные изменения метилирования гена *H19*, в котором находится центр импринтинга локуса *Igf2/H19*.

В литературе имеются указания на взаимосвязь тревожности и уровня ИФР2 у людей, в том числе и во время беременности. Показано, что заболеванием депрессией у матерей во время беременности может вызывать значительные изменения в метилировании ДНК у новорожденных, включая импринтированные локусы [37, 49, 72], в том числе и локус *Igf2/H19*. Тревожные расстройства и стресс матерей во время беременности также взаимосвязаны с метилированием этого локуса, в частности, в мононуклеарных клетках пуповинной крови при рождении [71, 42], и с изменением уровня мРНК ИФР2 в плаценте [47].

Влияние плацентарной и эмбриональной экспрессии *Igf2* на развитие в эмбриональный период также было изучено у лабораторных животных. Майкеллсон с коллегами [46] исследовали мышей, у которых был выключен ген *Igf2* в плаценте, или в плаценте и в эмбрионе. В обоих случаях наблюдали внутриутробную задержку роста. Авторы выявили особенности модели, в которой существует дисбаланс между потребностью плода и плацентарным питанием (снижение экспрессии гена *Igf2* только в плаценте). Повышенная реактивность на вызывающие тревогу раздражители проявлялась позднее в жизни только у тех животных, у которых было несоответствие между плацентарным снабжением и потребностью плода в питательных веществах во время беременности, т.е. при сниженной экспрессии гена *Igf2* в плаценте. Эти результаты наглядно демонстрируют роль ИФР2 плаценты в долгосрочном программировании эмоционального поведения.

Имеются указания, что ИФР2 может быть вовлечен и в депрессивные расстройства, а также в действие антидепрессантов. Эти сведения в основном получены в опытах на лабораторных грызунах. Показано, что у крыс, подвергнутых хроническому иммобилизационному стрессу, уровень ИФР2 в гиппокампе снижен [5, 41]. Введение в течение 21 дня антидепрессанта дезипрамина повышает уровень ИФР2 в гиппокампе мышей [15, 36]. Вовлеченность ИФР2 в действие антидепрессантов также была продемонстрирована при введении мышам кетамин в дозе 10 мг/кг, который увеличивал уровень ИФР2 в гиппокампе и снижал депрессивно-подобные проявления в экспериментальной модели депрессии — парадигма

“выученная беспомощность” [21]. Интересно, что внутрижелудочковое введение ИФР2 мышам повышало в гиппокампе уровень BDNF [45], роль которого в формировании депрессивного состояния, эффектов антидепрессантов, а также в различных нарушениях мозговых функций хорошо известна [35, 51].

Еще одним неврологическим заболеванием, характеризующимся когнитивными дисфункциями и симптомами психоза, является шизофрения. Имеется множество исследований, показывающих взаимосвязь уровня ИФР2 и шизофрении у людей. В масштабном исследовании консорциума CommonMind было обнаружено снижение экспрессии гена *Igf2* в префронтальной коре больных шизофренией [18]. Выявлено также гипометилирование энхансера в гене *Igf2* в изолированных нейронах префронтальной коры больных шизофренией [52]. Недавно была установлена связь между уровнем ИФР2 в сыворотке крови и когнитивными нарушениями у больных шизофренией [74]. Эти исследования выявили, что сывороточный ИФР2 достоверно коррелирует с негативными и когнитивными симптомами у пациентов с шизофренией, причем такая корреляция сохранялась после разделения пациентов по полу, возрасту, уровню образования и возрасту начала болезни. Эти данные позволили авторам предположить, что ИФР2 может быть связан как с самой психопатологией, так и с когнитивным дефицитом при шизофрении.

Болезнь Альцгеймера (БА), вызывающая деменцию, также может быть ассоциирована с изменением уровня ИФР2 в мозге. Посмертное исследование образцов мозга пациентов с БА выявило снижение уровня мРНК и самого белка ИФР2 в гиппокампе и гипоталамусе [63]. При этом уровень ИФР2 в цереброспинальной жидкости был увеличен, а этот показатель положительно коррелировал с уровнем амилоида β_{42} , являющегося биомаркером БА в цереброспинальной жидкости [26, 27]. Сходные результаты были получены в опытах на животных. Уровень мРНК и белка ИФР2 в гиппокампе мышей при моделировании БА значительно снижался, а увеличение уровня ИФР2 положительно влияло на уровень амилоида β [45, 53]. Такой эффект был специфичен для ИФР2 и не воспроизводился для ИФР1 [53]. В более ранних исследованиях *in vitro* было показано, что ИФР2 защищает нейроны гиппокампа от апоптоза, вызванного токсичностью амилоида β [64].

Полагают, что антиамилоидный эффект ИФР2 опосредуется, по крайней мере, частично его стимулирующим действием на активность холинацетилтрансферазы и на выделение ацетилхолина [25, 28]. Примечательно, что галантамин, являющийся ингибитором ацетилхолинэстеразы и ис-

пользуемый для лечения БА, увеличивает уровень ИФР2 в гиппокампе мышц через активацию никотиновых рецепторов ацетилхолина 7α [31]. Не исключают также участие в этом процессе М6Ф/ИФР2-Р [26] посредством которого, вероятно, может происходить элиминация амилоида β . Тем не менее, функции М6Ф/ ИФР2-Р до конца не понятны, а их роль в БА еще предстоит выяснить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие окончательно сформировалось представление о том, что роль ИФР2 в организме не ограничивается влиянием на рост и развитие эмбриона, а спектр патологических состояний, при которых отмечается аномальный уровень экспрессии гена *Igf2*, включает в себя не только онкологические заболевания, но также неврологическую, психиатрическую и репродуктивную патологии. Особенный интерес, на наш взгляд, представляет выяснение той роли, которую ИФР2 и его рецепторы играют в ЦНС.

Как было отмечено выше, разделение инсулина и инсулиноподобных факторов роста произошло в эволюционной линии позвоночных животных, дальнейшее разделение функций между ИФР1 и ИФР2, по-видимому, возникло у рыб, и только у млекопитающих имеется сродство рецептора М6Ф/ ИФР2-Р к ИФР2. Крайне интересные исследования были выполнены Кукушкиным с соавторами, которые обнаружили, что введение морскому моллюску *Aplysia californica* рекомбинантного ИФР2 человека вызывало усиление синаптической передачи и рост нейритов сенсорных нейронов [32]. Эти результаты оказались неожиданными, так как у *Aplysia* отсутствует сродство между инсулиноподобными лигандами и ИФР2-Р, характерное для млекопитающих. Тем не менее, этот эффект наблюдался параллельно с подавлением возбудимости нейронов в известной схеме формирования оборонительных рефлексов, предполагающую координацию между возбудимостью нейронов и формированием памяти [2]. Авторы этих экспериментов полагают, что данные эффекты рекомбинантного ИФР2 представляют собой поведенческую адаптацию к питанию, которая опосредована эндогенной инсулиноподобной системой *Aplysia*, так как введение моллюску одного из пяти рекомбинантных инсулиноподобных пептидов, идентифицированных в геноме *Aplysia*, воспроизводило эффекты ИФР2 и способствовало выведению глюкозы из гемолимфы. Другими словами, у моллюсков, по всей видимости, инсулиноподобные пептиды действуют и как нейромодуляторы, и как метаболические эффекторы в координированном ответе организма на потребление калорий, в отличие от млекопитающих, у которых функции нейромоду-

ляции и регуляции метаболизма разнесены между инсулином и инсулиноподобными пептидами. Таким образом, с эволюционной точки зрения, важная роль ИФР2 в ЦНС, и в частности в консолидации памяти, не является неожиданной.

Огромный интерес исследования ИФР2 и его рецепторов представляют потому, что эти молекулы могут либо непосредственно использоваться как лекарственные вещества, либо представлять собой терапевтические мишени для лечения множества заболеваний, в частности, связанных с ухудшением памяти. Кроме того, совершенно очевидно, что роль ИФР2 в ЦНС не ограничивается консолидацией гиппокамп-зависимой памяти, поскольку данный белок в значимых количествах представлен также и в других областях мозга, в которых функции данного лиганда еще неизвестны. Можно надеяться, что дальнейшие исследования в этой области позволят разработать новые подходы к терапии таких социально значимых нозологий, как шизофрения, болезнь Альцгеймера, депрессия, ПТСР и многих других.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа была выполнена при поддержке гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 18-015-00186 (Ордян Н.Э.) и темы ФНИ АААА-А19-119021290033-1 (Малышева О.В.)

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит данных исследований с участием людей или животных, проведенных авторами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алфимова М.В., Лежейко Т.В., Гриценко И.К., Голимбет В.Е. Ассоциация гена инсулиноподобного фактора роста II (*Igf2*) с когнитивными способностями человека // Генетика. 2012. Т. 48. С. 993–998.
2. Базян А.С. Роль подкрепления при обучении и памяти: кодирование эмоциональных и мотивационных состояний, функции медиаторных и модуляторных систем мозга // Успехи физиол. наук. 2018. Т. 49. № 3. С. 24–40.
3. Кольчев А.П. Инсулиноподобный фактор роста II (ИФР-2). Место среди регуляторных пептидов суперсемейства инсулина // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2000. Т. 36. С. 69–82
4. Ордян Н.Э., Малышева О.В., Акулова В.К., Пивина С.Г., Холова Г.И. Способность к обучению и экспрессия гена инсулиноподобного фактора роста II в мозге самцов крыс – потомков отцов, подвергнутых стрессированию в парадигме “стресс-рестресс” // Нейрохимия. 2020. Т. 37. С. 153–160.

5. *Andrus B.M., Blizinsky K., Vedell P.T., Dennis K., Shukla P.K., Schaffer D.J., Radulovic J.* Gene expression patterns in the hippocampus and amygdala of endogenous depression and chronic stress models // *Mol. Psychiatry*. 2012. V. 17. P. 49–61.
6. *Annunziata M., Granata R., Ghigo E.* The IGF system // *Acta Diabetol.* 2011. V. 48. P. 1–9.
7. *Bartolomei M.S., Webber A.L., Brunkow M.E., Tilghman S.M.* Epigenetic mechanisms underlying the imprinting of the mouse H19 gene // *Genes Dev.* 1993. V. 7. № 9. P. 1663–1673.
8. *Bergman D., Halje M., Nordin M., Engstrom W.* Insulin-like growth factor 2 in development and disease: a mini-review // *Gerontology*. 2013. V. 59. P. 240–249.
9. *Bøtkjær J.A., Pors S.E., Petersen T.S., Kristensen G., Jeppesen J.V., Oxvig C., Andersen C.Y.* Transcription profile of the insulin-like growth factor signaling pathway during human ovarian follicular development // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019. V. 36. P. 889–903.
10. *Bracko O., Singer T., Aigner S., Knobloch M., Winner B., Ray J., Clemenson G.D., Suh H., Couillard-Despres S., Aigner L., Gage F.H., Jessberger S.* Gene expression profiling of neural stem cells and their neuronal progeny reveals IGF2 as a regulator of adult hippocampal neurogenesis // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 3376–3387.
11. *Brahmkhatri V.P., Prasanna C., Atreya H.S.* Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies // *Biomed. Res. Int.* 2015. 538019.
12. *Brown J., Jones E.Y., Forbes B.E.* Interactions of IGF-II with the IGF2R/cation-independent mannose-6-phosphate receptor mechanism and biological outcomes // *Vitam. Horm.* 2009. V. 80. P. 699–719.
13. *Chen D.Y., Stern S.A., Garcia-Osta A., Saunier-Rebori B., Pollonini G., Bambah-Mukku D., Blitzer R.D., Alberini C.M.* A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement // *Nature*. 2011. V. 469. P. 491–497.
14. *Chu C.H., Tzang B.S., Chen L.M., Kuo C.H., Cheng Y.C., Chen L.Y., Tsai F.J., Tsai C.H., Kuo W.W., Huang C.Y.* IGF-II/mannose-6-phosphate receptor signaling induced cell hypertrophy and atrial natriuretic peptide/BNP expression via Galphaq interaction and protein kinase C-alpha/CaMKII activation in H9c2 cardiomyoblast cells // *J. Endocrinol.* 2008. V. 197. P. 381–390.
15. *Cline B.H., Steinbusch H.W., Malin D., Revishchin A.V., Pavlova G.V., Cespuglio R., Strelakova T.* The neuronal insulin sensitizer dicholine succinate reduces stress-induced depressive traits and memory deficit: possible role of insulin-like growth factor 2 // *BMC Neurosci.* 2012. V. 13. P. 110.
16. *DeChiara T.M., Efstratiadis A., Robertson E.J.* A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting // *Nature*. 1990. V. 345. № 6270. P. 78–80.
17. *El-Shewy H.M., Luttrell L.M.* Insulin-like growth factor-2/mannose-6 phosphate receptors // *Vitam. Horm.* 2009. V. 80. P. 667–697.
18. *Fromer M., Roussos P., Sieberts S.K. et al.* Gene expression elucidates functional impact of polygenic risk for schizophrenia // *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. P. 1442–1453.
19. *Gallo F.T., Katche C., Morici J.F., Medina J.H., Weisstaub N.V.* Immediate Early Genes, Memory and Psychiatric Disorders: Focus on c-Fos, Egr1 and Arc // *Front. Behav. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 79.
20. *Gray A., Tam A.W., Dull T.J., Hayflick J., Pintar J., Cavenee W.K., Koufos A., Ullrich A.* Tissue-specific and developmentally regulated transcription of the insulin-like growth factor 2 gene // *DNA*. 1987. V. 6. № 4. P. 283–295.
21. *Grieco S.F., Cheng Y., Eldar-Finkelman H., Jope R.S., Beurel E.* Up-regulation of insulin-like growth factor 2 by ketamine requires glycogen synthase kinase-3inhibition // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017. V. 72. P. 49–54.
22. *Gual P., Baron V., Lequoy V., Van Obberghen E.* Interaction of Janus kinases JAK-1 and JAK-2 with the insulin receptor and the insulin-like growth factor-1 receptor // *Endocrinology*. 1998. V. 139 № 3. P. 884–893.
23. *Harris L.K., Crocker I.P., Baker P.N., Aplin J.D., Westwood M.* IGF2 actions on trophoblast in human placenta are regulated by the insulin-like growth factor 2 receptor, which can function as both a signaling and clearance receptor // *Biol. Reprod.* 2011. V. 84. P. 440–446.
24. *Hawkes C., Kar S.* The insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor: structure, distribution and function in the central nervous system // *Brain Research Reviews*. 2004. V. 44. P. 117–140.
25. *Hawkes C., Jhamandas J.H., Harris K.H., MacDonald R.G., Kar S.* Single transmembrane domain insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor regulates central cholinergic function by activating a G-protein-sensitive, protein kinase C-dependent pathway // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 585–596.
26. *Hertze J., Nägga K., Minthon L., Evans D.A.* Changes in cerebrospinal fluid and blood plasma levels of IGF-II and its binding proteins in Alzheimer's disease: an observational study // *BMC Neurol.* 2014. V. 14. P. 64.
27. *Heywood W.E., Galimbert D., Bliss E., Sirka E., Paterson R.W., Magdalinou N.K., Carecchio M., Reid E., Hellegrave A., Fenogli, C., Scarpini E., Schott J.M., Fox N.C., Hardy J., Bhatia K. et al.* Identification of novel CSF biomarkers for neurodegeneration and their validation by a high-throughput multiplexed targeted proteomic assay // *Mol. Neurodegener.* 2015. V. 10. P. 64.
28. *Kar S., Seto D., Doré S., Hanisch U., Quirion R.* Insulin-like growth factors-I and -II differentially regulate endogenous acetylcholine release from the rat hippocampal formation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997. V. 94. P. 14054–14059.
29. *Kar S., Poirie, J., Guevara J., De, D., Hawkes C., Robitaille Y., Quirion R.* Cellular distribution of insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor in normal human brain and its alteration in Alzheimer's disease pathology // *Neurobiol. Aging*. 2006. V. 27. P. 199–210.
30. *Kiess W., Haskell J.F., Lee L., Greenstein L.A., Miller B.E., Aarons A.L., Rechler H.M., Nissley S.P.* An antibody that blocks insulin-like growth factor (IGF) binding to the type II IGF receptor is neither an agonist nor an inhibitor of IGF-stimulated biologic responses in L6 myoblasts // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. № 26. P. 12745–12751.
31. *Kita Y., Ag Y., Takano E., Fukada A., Takuma K., Matsuda T.* Galantamine increases hippocampal insulin-like growth factor 2 expression via 7 nicotinic acetylcholine receptors in mice // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013. V. 225. P. 543–551.
32. *Kukushkin N.V., Williams S.P., Carew T.J.* Neurotropic and modulatory effects of insulin-like growth factor II in *Aplysia* // *Scientific Reports*. 2019. V. 9. 14379.

33. Lau M.M., Stewart C.E., Liu Z., Batt H., Rotwein P., Stewart C.K. Loss of the imprinted IGF2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality // *Genes & Development*. 1994. V. 8. P. 2953–2963.
34. Lee Y., Lee Y.W., Gao Q., Lee Y., Lee H.E., Ryu J.H. Exogenous insulin-like growth factor 2 administration enhances memory consolidation and persistence in a time-dependent manner // *Brain Res*. 2015. V. 1622. P. 466–473.
35. Lin C.C., Huang T.L. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders // *Biomed. J*. 2020. V. 43. P. 134–142.
36. Lisowski P., Juszczak G.R., Goszczak J., Stankiewicz A.M., Wieczorek M., Zwierzchowski L., Swiergiel A.H. Stress susceptibility-specific phenotype associated with different hippocampal transcriptomic responses to chronic tri-cyclic antidepressant treatment in mice // *BMC Neurosci*. 2013. V. 14. P. 144.
37. Liu Y., Murphy S.K., Murtha A.P., Fuemmeler B.F., Schildkraut J., Huang Z., Overcash F., Kurtzberg J., Jirtle R., Iversen E.S., Forman M.R., Hoyo C. Depression in pregnancy, infant birth weight and DNA methylation of imprint regulatory elements // *Epigenetics*. 2012. V. 7. P. 735–746.
38. Livingstone C. IGF2 and cancer // *EndocrRelat Cancer*. 2013. V. 20. № 6. R321–R339.
39. Lopez M.F., Zheng L., Miao J., Rreddy G., Gorski G., Hirschhorn J.N. Disruption of the *Igf2* gene alters hepatic lipid homeostasis and gene expression in the newborn mouse // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2018. V. 315. E735–E744.
40. Ludwig T., Eggenschwiler J., Fisher P., D'Ercole A.J., Davenport M.L., Efstratiadis A. Mouse mutants lacking the type 2 IGF receptor (IGF2R) are rescued from perinatal lethality in *Igf2* and *Igf1r* null backgrounds // *Developmental Biology*. 1996. V. 177. P. 517–535.
41. Luo Y.W., Xu Y., Cao W.Y., Zhong X.L., Duan J., Wang X.Q., Hu Z.L., Li F., Zhang J.Y., Zhou M., Dai R.P., Li C.Q. Insulin-like growth factor 2 mitigates depressive behavior in a rat model of chronic stress // *Neuropharmacology*. 2015. V. 89. P. 318–324.
42. Mansell T., Novakovic B., Meyer B. et al. The effects of maternal anxiety during pregnancy on IGF2/H19 methylation in cord blood // *Transl. Psychiatry*. 2016. V. 6. e765.
43. Matsuzaki H., Okamura E., Takahashi T., Ushiki A., Nakamura T., Nakano T., Hata K., Fukamizu A., Tanimoto K. De novo DNA methylation through the 5'-segment of the H19 ICR maintains its imprint during early embryogenesis // *Development*. 2015. V. 142. P. 3833–3874.
44. Matsuzaki H., Kuramochi D., Okamura E., Hirakawa K., Ushiki A., Tanimoto K. Recapitulation of gametic DNA methylation and its post-fertilization maintenance with reassembled DNA elements at the mouse *Igf2/H19* locus // *Epigenetics & Chromatin*. 2020. V. 13. P. 2.
45. Mellott T.J., Pender S.M., Burke R.M., Langley E.A., Blusztajn J.K. IGF2 ameliorates amyloidosis, increases cholinergic marker expression and raises BMP9 and neurotrophin levels in the hippocampus of the APP^{swe}PS1^{de9} Alzheimer's disease model mice // *PLoS One*. 2014. V. 9, e94287.
46. Mikaelsson M.A., Constância M., Dent C.L., Wilkinson L.S., Humby T. Placental programming of anxiety in adulthood revealed by IGF2-null models // *Nat. Commun*. 2013. V. 4. 2311.
47. Mina T.H., Räikkönen K., Riley S.C., Norman J.E., Reynolds R.M. Maternal distress associates with placental genes regulating fetal glucocorticoid exposure and IGF2: role of obesity and sex // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. V. 59. P. 112–122.
48. Minatohara K., Akiyoshi M., Okuno H. Role of Immediate-Early Genes in Synaptic Plasticity and Neuronal Ensembles Underlying the Memory Trace // *Front. Mol. Neurosci*. 2016. V.8. P. 78.
49. Non A.L., Binde A.M., Kubzansky L.D., Michels K.B. Genome-wide DNA methylation in neonates exposed to maternal depression, anxiety, or SSRI medication during pregnancy // *Epigenetics*. 2014. V. 19. P. 964–972.
50. Nordin M., Bergman D., Halje M., Engström W., Ward A. Epigenetic regulation of the *Igf2/H19* gene cluster // *Cell Prolif*. 2014. V. 47. № 3. P. 189–199.
51. Nowacka M., Obuchowicz E. BDNF and VEGF in the pathogenesis of stress-induced affective diseases: An insight from experimental studies // *Pharmacological Reports*. 2013. V. 65. P. 535–546.
52. Pai S., Li P., Killinger B., Marshall L., Marshall L., Jia P., Liao J., Petronis A., Szabó P.E., Labrie V. Differential methylation of enhancer at IGF2 is associated with abnormal dopamine synthesis in major psychosis // *Nat. Commun*. 2019. V. 10. 2046.
53. Pascual-Lucas M., Viana da Silva S., Di Scala M., Garcia-Barroso C., González-Aseguinolaza G., Mulle C., Alberini C.M., Cuadrado-Tejedor M., Garcia-Osta A. Insulin-like growth factor 2 reverses memory and synaptic deficits in APP transgenic mice // *EMBO Mol. Med*. 2014. V. 6. № 10. P. 1246–1262.
54. Rusiecki J.A., Byrne C., Galdzick Z., Krause J.E. PTSD and DNA methylation select immune function gene promoter regions: a repeated measures case-control study of U.S. Military service members // *Front. Psychiatry*. 2013. V. 4. 56.
55. Russo V.C., Goldin A., Feldman E.L., Werther G.A. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic function in brain // *Endocr. Rev*. 2005. V. 26. P. 916–943.
56. Samani A.A., Yakar S., LeRoith D., Brod P. The Role of the IGF System in Cancer Growth and Metastasis: Overview and Recent Insights // *Endocrine Reviews*. 2007. V. 28. № 1. P. 20–47.
57. Sara V.R., Sandberg-Nordqvist A.C., Carlsson-Skewirt C., Bergman T., Ayer-Leliver C. Neuroactive products of IGF-1 and IGF-2 gene expression in the CNS // *Adv. Exp. Med. Biol*. 1991. V. 293. P. 439–448.
58. Sarfstein R., Werner H. The INSR/IGF1R receptor family. In: Wheeler D., Yarden Y. (eds) *Receptor Tyrosine Kinases: Family and Subfamilies*. Springer. Cham. 2015.
59. Sárvar M., Kalló I., Hrabovsz E., Solymosi N., Rodoloss A., Vastag, C., Auer H., Liposits Z. Hippocampal gene expression is highly responsive to estradiol replacement in middle-aged female rats // *Endocrinology*. 2015. V. 156. P. 2632–2645.
60. Schmeisser M.J., Baumann B., Johannsen S., Vindedal G.F., Jensen V., Hvalby O.C., Lattke M. IκB kinase/nuclear factor κB-dependent insulin-like growth factor 2 (*Igf2*) expression regulates synapse formation and spine maturation via *Igf2* receptor signaling // *J. Neurosci*. 2012. V. 32. P. 5688–5703.
61. Shahmoradi A., Radyushkin K., Rossne M.J. Enhanced memory consolidation in mice lacking the circadian modulators *Sharp1* and *-2* caused by elevated IGF2 sig-

- naling in the cortex // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2015. V. 112. E3582–3589.
62. Smits G., Mungall A.J., Griffiths-Jones S., Smith P., Beury D., Matthews L., Rogers J., Pask A.J., Shaw G., VandeBerg J.L., McCarrey J.R., the Savor Consortium, Ranfree M.B., Rei K.W., Dunham G. Conservation of the H19 noncoding RNA and H19-IGF2 imprinting mechanism in therians // Nat. Genet. 2008. V. 40. № 8. P. 971–976. <https://doi.org/10.1038/ng.168>
 63. Steen E., Terry B.M., Rivera E.J., Cannon J.L., Neely T.R., Tavares R., Xu X.J., Wands J.R., de la Mont S.M. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type3 diabetes? // J. Alzheimer Dis. 2005. V. 7. P. 63–80.
 64. Stein T.D., Anders N.J., Decarli C., Chan S.L., Mattson M.P., Johnson J.A. Neutralization of transthyretin reverses the neuroprotective effects of secreted amyloid precursor protein (APP) in APPSW mice resulting in tau phosphorylation and loss of hippocampal neurons: support for the amyloid hypothesis // J. Neurosci. 2004. V. 24. P. 7707–7717.
 65. Steinmetz A.B., Johnson S.A., Iannitelli D.E., Pollonini G., Alberini C.M. Insulin-like growth factor 2 rescues aging-related memory // Neurobiol. Aging. 2016. V. 44. P. 9–21.
 66. Stern S.A., Chen D.Y., Alberini C.M. The effects of insulin and insulin-like growth factors on hippocampus- and amygdala-dependent long-term memory formation // Learn. Memory. 2014. V. 21. P. 556–563
 67. Suh H.S., Zhao M.L., Deric L., Choi N., Lee S.C. Insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF1, IGF2) expression in human microglia: differential regulation by inflammatory mediators // J. Neuroinflammation. 2013 V. 10. An. 805.
 68. Su C., Wang W., Wang C. IGF-1-induced MMP-11 expression promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells through the JAK1/STAT3 signaling pathway // Oncol. Lett. 2018. V. 15. № 5. P. 7000–7006.
 69. Takeo C., Ikeda K., Horie-Inoue K., Inoue S. Identification of IGF2, Igfbp2 and Enpp2 as estrogen-responsive genes in rat hippocampus // Endocr. J. 2009. V. 56. P. 113–120.
 70. Tunster S.J., Jensen A.B., John R.M. Imprinted genes in mouse placental development and the regulation of fetal energy stores // Reproduction. 2013. V. 145. № 5. R117–R137.
 71. Vangeel E.B., Izz B., Hompe T. et al. DNA methylation in imprinted genes IGF2 and GNASXL is associated with prenatal maternal stress // Genes Brain Behav. 2015. V. 14. P. 573–582.
 72. Vidal A.C., Benjamin Neelon S.E., Liu Y., Tuli A.M., Fuemmeler B.F., Hoyo C., Murtha A.P., Huang Z., Schildkraut J., Overcash F., Kutzberg J., Jirtle R.L., Iversen E.S., Murphy S.K. Maternal stress, preterm birth, and DNA methylation at imprint regulatory sequences in humans // Genet. Epigenet. 2014. V. 6. P. 37–44.
 73. Wylie A.A., Pulford D.J., McVie-Wylie A.J., Waterland R.A., Evans H.K., Chen Y.T., Nolan C.M., Orton T.C., Jirtle R.L. Tissue-specific inactivation of murine M6P/IGF2R // The American J. Pathology. 2003. V. 162. P. 321–328.
 74. Yang Y.J., Luo T., Zhao Y., Jiang S.Z., Xiong J.W., Zhan J.Q., Yu B., Yan K., Wie B. Altered insulin-like growth factor-2 signaling is associated with psychopathology and cognitive deficits in patients with schizophrenia // PLoS One. 2020. V. 15. e0226688.
 75. Ye X., Kohtz A., Pollonini G., Riccio A., Alberini C. M. Insulin like growth factor 2 expression in the rat brain both in basal condition and following learning predominantly derives from the maternal allele // PLoS One. 2015. V. 10. e0141078.
 76. Yu X.-W., Pandey K., Katzman A.C., Alberini C.M. A role for CIM6P/IGF2 receptor in memory consolidation and enhancement // eLife. 2020. V. 9. e54781.
 77. Zieker J., Zieke D., Jatzko A., Dietzsch J., Nieselt K., Schmitt A., Bertsch T., Fass-bender K., Spanagel R., Northoff H., Gebicke-Haerter P.J. Differential gene expression in peripheral blood of patients suffering from post-traumatic stress disorder // Mol. Psychiatry. 2007. V. 12. P. 116–118.

Insulin-Like Growth Factor 2: New Roles for a Known Molecule

O. V. Malysheva^{1,2}, N. E. Ordyan^{1,*}

¹FSBSI “Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Science”,
St.-Petersburg, 188680 Russia

²FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”,
St.-Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: neo@infran.ru

Abstract—Traditionally, insulin-like growth factor 2 (IGF2) is considered as the main growth factor acting in the fetus during pregnancy. Recent studies indicate a significant role for IGF2 in the adult organism. It has been shown that the *Igf2* gene is expressed at a high level in the central nervous system, where it plays an important role, in particular, mediating the process of consolidation of the hippocampus-dependent memory through interaction with the M6F/IGF2 receptor. The review considers the place of IGF2 in the insulin superfamily, the features of its expression as an imprinted gene, the receptor apparatus and the role of IGF2 in the process of embryonic development and its function in the adult organism. The role of IGF2 in mental and neurological diseases characterized by memory impairment is considered.

Keywords: insulin-like growth factor 2, *Igf2* gene, M6F/IGF2 receptor, central nervous system, memory