

## НЕЙРОГЕННЫЕ НИШИ ВЗРОСЛОГО МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© A. B. Ревишин, Н. А. Пустогаров, А. В. Нерадовский, Г. В. Павлова<sup>1</sup>

Институт биологии гена РАН, Москва, 119334;

<sup>1</sup> электронный адрес: lkorochkin@mail.ru

В настоящее время основными зонами расположения региональных нейральных стволовых клеток во взрослом мозге принято считать субвентрикулярную зону латеральных желудочков и зубчатую фасцию гиппокампальной формации. Однако нейральные стволовые клетки не располагаются в данных областях хаотично, а локализуются в специальных нишах — структурном микроокружении, которое позволяет им поддерживать идентичность, влияет на ее пролиферацию и на судьбу ее потомков. Компонентами этого микроокружения являются межклеточные взаимодействия, взаимосвязи с кровеносными сосудами, внеклеточный матрикс и специализированные участки базальной мембранны. Настоящий обзор посвящен описанию нейрогенных ниш данных зон и механизмов, управляющих делением и дифференцировкой прогениторных клеток.

**Ключевые слова:** субвентрикулярная зона латеральных желудочков, зубчатая фасция гиппокампальной формации, астроцит, нейрон, нейральные стволовые клетки, ниши.

**Принятые сокращения:** СВЗ — субвентрикулярная зона латеральных желудочков, ЗФГ — зубчатая фасция гиппокампальной формации, НСК — нейральные стволовые клетки.

Открытие нейрогенеза в мозге взрослых млекопитающих вызвало переоценку целого ряда представлений. Активный нейрогенез в субвентрикулярной зоне (СВЗ) латеральных желудочков и в зубчатой фасции гиппокампальной формации (ЗФГ) обнаружен давно (Altman, Das, 1965; Altman, 1968). Позже было показано, что клетки этих областей могут давать начало как астроцитам, так и новым нейронам (Reynolds, Weiss, 1992; Luskin, 1993; Palmer et al., 1995). В СВЗ и ЗФГ взрослого мозга показано наличие региональных нейральных стволовых клеток (НСК), способных после деления превращаться в глию и в нейроны (Seri et al., 2001). Стволовые клетки во взрослом мозге локализуются в специальных нишах — структурном микроокружении, которое позволяет НСК поддерживать идентичность, влияет на ее пролиферацию и на судьбу ее потомков (Watt, Hogan, 2000). Компонентами этого микроокружения являются межклеточные взаимодействия, взаимосвязи с кровеносными сосудами, внеклеточный матрикс и специализированные участки базальной мембранны (Palmer et al., 2000; Mercier et al., 2002; Doetsch, 2003).

СВЗ — крупнейшая герминативная зона взрослого мозга (Doetsch et al., 1996). Наиболее полно она изучена у грызунов. Нейрогенная ниша СВЗ содержит 4 основных типа клеток — А, В, С и Е. Клетки В содержат глиальный кислый фибрillлярный белок (GFAP) и считаются региональными НСК. Они делятся асимметрично и дают начало интенсивно пролиферирующему (мультипликативному) клеткам С, которые в дальнейшем превращаются в клетки класса А, экспрессирующие маркеры мигрирующих нейробластов PSA-NCAM, doublecortin и TuJ1 (Rousselot et al., 1995; Doetsch et al., 1999). Клетки А здорового

взрослого мозга грызунов по ростральному миграционному пути мигрируют в обонятельную луковицу, где становятся интернейронами или глиальными клетками (Luskin, 1993).

Клетки В экспрессируют белки, специфические для астроцитов: GFAP, GLAST (astrocyte-specific glutamate transporter), BLBP (brain-lipid-binding protein) (Doetsch et al., 1999; Gubert et al., 2009). Однако они фенотипически и функционально существенно отличаются от астроцитов других частей мозга. Культуры GFAP<sup>+</sup>-клеток в СВЗ коэкспрессируют маркеры НСК нестин, Sox2 и LeX/CD15 и образуют истинные нейросферы, состоящие из клеток нейрального ряда. Культуры астроцитов коры и белого вещества не экспрессируют маркеров НСК и не обладают нейрогенным потенциалом (Imura et al., 2006).

Клетки В тесно взаимодействуют с клетками эпендиды (Е), часть из них (В1) контактирует с просветом бокового желудочка посредством отростка, несущего одну ресничку (Doetsch et al., 1999; Mirzadeh et al., 2008; Shen et al., 2008). Таким образом, факторы, секрецииемые хориоидным сплетением (IGF2, BMP, Wnt и SHH), могут влиять на поведение НСК (Doetsch 2003; Huang et al., 2010; Lehtinen et al., 2011).

Специализированное окончание другого отростка клетки В контактирует с кровеносными капиллярами СВЗ. Кластеры пролиферирующих В- и С-клеток ассоциированы с зонами капилляров с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера и получают доступ к растворимым факторам крови и эндотелия, влияющим на их пролиферативную и миграционную активность, а также обеспечивают их хемотаксис (Tavazoie et al., 2008). Так, секреируемый эндотелием фактор пиг-

ментного эпителия PEDF способен увеличивать количество пролиферирующих В-клеток (Ramirez-Castillejo et al., 2006). Эндотелиальный бета-целлюлин регулирует пролиферативную активность В- и А-клеток (Gomez-Gaviro et al., 2012). Нейротрофин 3, секрецируемый эндотелием и хориоидным сплетением, способствует поддержанию покоящегося состояния В-клеток (Delgado et al., 2014). Клетки СВЗ экспрессируют BMP (костный морфогенетический белок) и его рецепторы. BMP тормозит нейрональную и индуцирует глиальную дифференцировку С-клеток. Усиленная с помощью вирусного вектора экспрессия BMP клетками Е тормозит пролиферацию клеток СВЗ и прекращает появление новых клеток А. Эпендимальные клетки секрецируют антагонист BMP белок Noggin, который усиливает пролиферацию и нейрональную дифференцировку С-клеток и тормозит их глиальную дифференцировку (Lim et al., 2000; Peretto et al., 2004). Для поддержания популяции НСК в СВЗ очень важен Notch-сигналинг, подавляющий образование С-клеток (Imayoshi et al., 2010).

Классические нейромедиаторы также способны изменять поведение клеток нейрогенной ниши. Так, секрецируемая нейробластами гамма-аминомасляная кислота тормозит пролиферацию прогениторов (Fernando et al., 2011), а дофамин ее стимулирует (Kim et al., 2010).

Процессы пролиферации и дифференцировки в СВЗ имеют тесные взаимоотношения с кровеносными сосудами и связанной с ними базальной мембраной. Вакулярная базальная мембрана образует выросты, отходящие от периваскулярных макрофагов и направленные в сторону эпендимы. Утолщения выростов представляют собой лабиринты, в которых базальная мембрана переплетена с отростками эпендимальных и субэпендимальных клеток, включая клетки А, В и С. Эта связь может обеспечивать корегуляцию процессов аngиогенеза и (нейро) глиогенеза (Mercier et al., 2002). Базальная мембрана содержит большое количество гепарансульфатгликозаминогликанов, обладающих сродством к факторам роста, таким как bFGF (Yayon et al., 1991). Она способна связывать и накапливать факторы и обеспечивать пространственное распределение сигналов в нише НСК. Так, действие белковых факторов может регулироваться посредством связывания их с экстраклеточным матриксом и базальной мембранный (Leventhal et al., 1999; Mercier et al., 2002).

Второй основной нейрогенной зоной взрослого мозга является субгранулярный слой ЗФГ. Нейрогенез в ЗФГ был исследован на трансгенных мышах, у которых стволовые клетки отмечены экспрессией репортёрного флуоресцентного белка под контролем нестинового промотора (Mignone et al., 2004; Encinas et al., 2006). Тела клеток, экспрессирующих нестин, локализуются только в субгранулярном слое ЗФГ. Клетки дают отросток, идущий через гранулярный слой и оканчивающийся ветвлением в молекулярном слое. Эти клетки кроме нестина экспрессируют GFAP, vimentin, Sox2 и BLBP. In vivo они делятся с низкой частотой и только асимметрично (Mignone et al., 2004).

В результате в субгранулярном слое появляются интенсивно делящиеся (экстракопирующие) клетки. Их потомки переходят к дифференцировке и мигрируют в гранулярный слой, становясь в большинстве нейрональными зернистыми клетками. Таким образом, в ЗФГ наблюдается сходная с СВЗ последовательность этапов нейрогенеза. Прослеживается сходство ЗФГ и СВЗ по сигнальным системам, влияющим на пролиферацию и дифференци-

ровку прогениторов. Так, в ЗФГ активны сигналинги Notch и Shh (Breunig et al., 2007; Ehm et al., 2010).

Как и в СВЗ, в ЗФГ найден вакулярный компонент ниши НСК (Palmer et al., 2000). Нейральные прекурсоры и ангиобласты пролиферируют в общих гнездах, связанных с микрососудами. Этим нейрогенная ниша ЗФГ отличается от ниши СВЗ, где не наблюдается пролиферации микрососудов (Tavazoie et al., 2008). Усиленная пролиферация сосудов в ЗФГ может быть связана с действием фактора роста эндотелия (VEGF), который также усиливает нейрогенез (Cao et al., 2004; Licht et al., 2011). Было показано, что НСК в ЗФГ сами экспрессируют VEGF, что также контрастирует с НСК в СВЗ (Kirby et al., 2015). Другим отличием ниши ЗФГ является отсутствие непосредственного контакта НСК с цереброспинальной жидкостью, а также отсутствие там экстраваскулярных выростов базальной мембранны (Mercier et al., 2002).

Нейрогенные зоны существуют и в мозге взрослого человека. Нарушения функционирования нейрогенной ниши чреваты серьезными патологическими последствиями. Например, показаны нарушения нейрогенеза в стриатуме при болезни Хантингтона (Ernst et al., 2014). Нарушение взрослого нейрогенеза вовлечено в генез психических нарушений (Eisch, Petrik, 2012; Kheirbek et al., 2012). Пролиферативная активность НСК и их потомства позволяет предполагать возможность их опухолевой трансформации (Alcantara et al., 2009). Следовательно, понимание функционирования нейрогенной ниши имеет большое значение для медицины.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской научного фонда (проект 14-15-00942).

## Список литературы

- Alcantara Llaguno S. I., Chen J., Kwon C. H., Jackson E. L., Li Y., Burns D. K., Alvarez-Buylla A., Parada L. F. 2009. Malignant astrocytomas originate from neural stem/progenitor cells in a somatic tumor suppressor mouse model. *Cancer Cell.* 15 : 45—56.
- Altman J. 1969. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 137 : 433—457.
- Altman J., Das G. D. 1965. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 124 : 319—335.
- Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J. M. 2002. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J. Neurosci.* 22 : 629—634.
- Breunig J. J., Silbereis J., Vaccarino F. M., Sestan N., Rakic P. 2007. Notch regulates cell fate and dendrite morphology of newborn neurons in the postnatal dentate gyrus. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 104 : 20 558—20 563.
- Cao L., Jiao X., Zuzga D. S., Liu Y., Fong D. M., Young D., During M. J. 2004. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat. Genet.* 36 : 827—835.
- Curtis M. A., Kam M., Nannmark U., Anderson M. F., Axell M. Z., Wikkelsø C., Holtas S., van Roon-Mom W. M. C., Björk-Eriksson T., Nordborg C., Frisen J., Dragunow M., Faull R. L., Eriksson P. S. 2007. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science.* 315 : 1243—1249.
- Delgado A. C., Ferron S. R., Vicente D., Porlan E., Perez-Vilalba A., Trujillo C. M., D’Ocon P., Farinas I. 2014. Endothelial NT-3 delivered by vasculature and CSF promotes quiescence of subependymal neural stem cells through nitric oxide induction. *Neuron.* 83 : 572—585.
- Doetsch F. 2003. A niche for adult neural stem cells. *Curr. Opin. Genet. Develop.* 13 : 543—550.

- Doetsch F., Alvarez-Buylla A.* 1996. Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 93 : 14 895—14 900.
- Doetsch F., Caille I., Lim D. A., Garcia-Verdugo J. M., Alvarez-Buylla A.* 1999. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell.* 97 : 703—716.
- Ehm O., Goritz C., Covic M., Schaffner I., Schwarz T. J., Karaca E., Kempkes B., Kremmer E., Pfrieger F. W., Espinosa L., Biagas A., Giachino C., Taylor V., Frisen J., Lie D. C.* 2010. RBPJ kappa-dependent signaling is essential for long-term maintenance of neural stem cells in the adult hippocampus. *J. Neurosci.* 30 : 13 794—13 807.
- Eisch A. J., Petrik D.* 2012. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission? *Science.* 338 : 72—75.
- Encinas J. M., Vaiahtokari A., Enikolopov G.* 2006. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 103 : 8233—8238.
- Ernst A., Alkass K., Bernard S., Salehpour M., Perl S., Tisdale J., Possnert G., Drudi H., Frisen J.* 2014. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell.* 156 : 1072—1083.
- Fernando R. N., Eleuteri B., Abdelhady S., Nussenzweig A., Andang M., Ernfors P.* 2011. Cell cycle restriction by histone H2AX limits proliferation of adult neural stem cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 108 : 5837—5842.
- Gage F. H.* 2000. Mammalian neural stem cells. *Science.* 287 : 1433—1438.
- Gage F., Ray J., Fisher J.* 1995. Isolation, characterization and use of stem cells from the CNS. *Ann. Rev. Neurosci.* 18 : 159—192.
- Gomez-Gaviro M. V., Scott C. E., Sesay A. K., Matheu A., Both S., Galichet C., Lovell-Badge R.* 2012. Betacellulin promotes cell proliferation in the neural stem cell niche and stimulates neurogenesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 109 : 1317—1322.
- Hubert F., Zaverucha-do-Valle C., Pimentel-Coelho P. M., Mendez-Otero R., Santiago M. F.* 2009. Radial glia-like cells persist in the adult rat brain. *Brain Res.* 1258 : 43—52.
- Huang X., Liu J., Ketova T., Fleming J. T., Grover V. K., Cooper M. K., Littingtung Y., Chiang C.* 2010. Transventricular delivery of Sonic hedgehog is essential to cerebellar ventricular zone development. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 107 : 8422—8427.
- Imayoshi I., Sakamoto M., Yamaguchi M., Mori K., Kageyama R.* 2010. Essential roles of Notch signaling in maintenance of neural stem cells in developing and adult brains. *J. Neurosci.* 30 : 3489—3498.
- Imura T., Nakano I., Kornblum H. I., Sofroniew M. V.* 2006. Phenotypic and functional heterogeneity of GFAP-expressing cells *in vitro*: differential expression of LeX/CD15 by GFAP-expressing multipotent neural stem cells and non-neurogenic astrocytes. *Glia.* 53 : 277—293.
- Kheirbek M. A., Klemenhagen K. C., Sahay A., Hen R.* 2012. Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nat. Neurosci.* 15 : 1613—1620.
- Kim Y., Wang W. Z., Comte I., Pastrana E., Tran P. B., Brown J., Miller R. J., Doetsch F., Molnar Z., Szele F. G.* 2010. Dopamine stimulation of postnatal murine subventricular zone neurogenesis via the D3 receptor. *J. Neurochem.* 114 : 750—760.
- Kirby E. D., Kuwahara A. A., Messer R. L., Wyss-Coray T.* 2015. Adult hippocampal neural stem and progenitor cells regulate the neurogenic niche by secreting VEGF. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 112 : 4128—1433.
- Lehtinen M. K., Zappaterra M. W., Chen X., Yang Y. J., Hill A. D., Lun M., Maynard T., Gonzalez D., Kim S., Ye P., D'Ercole A. J., Wong E. T., LaMantia A. S., Walsh C. A.* 2011. The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. *Neuron.* 69 : 893—905.
- Leventhal C., Rafi S., Rafi D., Shahar A., Goldman S. A.* 1999. Endothelial trophic support of neuronal production and recruitment from the adult mammalian subependyma. *Mol. Cell. Neurosci.* 13 : 450—464.
- Licht T., Goshen I., Avital A., Kreisel T., Zubedat S., Eavri R., Segal M., Yirmiya R., Keshet E.* 2011. Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 108 : 5081—5086.
- Lim D. A., Trevejo J. M., Herrera D. G., Garcia-Verdugo J. M., Alvarez-Buylla A.* 2000. Noggin antagonizes bmp signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron.* 28 : 713—726.
- Liu X., Bolteus A. J., Balkin D. M., Henschel O., Bordey A.* 2006. GFAP-expressing cells in the postnatal subventricular zone display a unique glial phenotype intermediate between radial glia and astrocytes. *Glia.* 54 : 394—410.
- Luskin M. B.* 1993. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron.* 11 : 173—189.
- Mercier F., Douet V.* 2014. Bone morphogenetic protein-4 inhibits adult neurogenesis and is regulated by fractone-associated heparan sulfates in the subventricular zone. *J. Chem. Neuroanat.* 57—58 : 54—61.
- Mercier F., Kitasako J. T., Hatton G. I.* 2002. Anatomy of the brain neurogenic zones revisited: fractones and the fibroblast/macrophage network. *J. Comp. Neurol.* 451 : 170—188.
- Mignone J. L., Kukev V., Chiang A. S., Steindler D., Enikolopov G.* 2004. Neural stem and progenitor cells in nestin-GFP transgenic mice. *J. Comp. Neurol.* 469 : 311—324.
- Mirzadeh Z., Merkle F. T., Soriano-Navarro M., Garcia-Verdugo J. M., Alvarez-Buylla A.* 2008. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell.* 3 : 265—278.
- Nomura T., Goritz C., Catchpole T., Henkemeyer M., Frisen J.* 2010. EphB signaling controls lineage plasticity of adult neural stem cell niche cells. *Cell Stem Cell.* 7 : 730—743.
- Palmer T. D., Ray J., Gage F. H.* 1995. FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 6 : 474—486.
- Palmer T. D., Takahashi J., Gage F. H.* 1997. The adult rat hippocampus contains primordial neural stem cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 8 : 389—404.
- Palmer T. D., Willhoite A. R., Gage F. H.* 2000. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J. Comp. Neurol.* 425 : 479—494.
- Peretto P., Dati C., De Marchis S., Kim H. H., Ukhanova M., Fasolo A., Margolis F. L.* 2004. Expression of the secreted factors noggin and bone morphogenetic proteins in the subependymal layer and olfactory bulb of the adult mouse brain. *Neuroscience.* 128 : 685—696.
- Ramirez-Castillejo C., Sanchez-Sanchez F., Andreu-Agullo C., Ferron S. R., Aroca-Aguilar J. D., Sanchez P., Mira H., Escrivan J., Farinas I.* 2006. Pigment epithelium-derived factor is a niche signal for neural stem cell renewal. *Nat. Neurosci.* 9 : 331—339.
- Reynolds B. A., Weiss S.* 1992. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science.* 255 : 1707—1710.
- Rousselot P., Lois C., Alvarez-Buylla A.* 1995. Embryonic (PSA) N-CAM reveals chains of migrating neuroblasts between the lateral ventricle and the olfactory bulb of adult mice. *J. Comp. Neurol.* 351 : 51—61.
- Sanai N., Nguyen T., Ihrie R. A., Mirzadeh Z., Tsa H.-H., Wong M., Gupta N., Berger M. S., Huang E., Garcia-Verdugo J.-M., Rowitch D. H., Alvarez-Buylla A.* 2011. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature.* 478 : 382—386.
- Seri B., Garcia-Verdugo J. M., McEwen B. S., Alvarez-Buylla A.* 2001. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J. Neurosci.* 21 : 7153—7160.
- Shen Q., Wang Y., Kokovay E., Lin G., Chuang S. M., Goderie S. K., Roysam B., Temple S.* 2008. Adult svz stem cells lie in a vascular niche: a quantitative analysis of niche cell-cell interactions. *Cell Stem Cell.* 3 : 289—300.
- Tavazoie M., Van der Veken L., Silva-Vargas V., Louissaint M., Colonna L., Zaidi B., Garcia-Verdugo J. M., Doetsch F.* 2008. A specialized vascular niche for adult neural stem cells. *Cell Stem Cell.* 3 : 279—288.

Watt F. M., Hogan B. L. 2000. Out of eden: stem cells and their niches. *Science*. 287 : 1427—1430.

Yayon A., Klagsburn M., Esko J. D., Leder P., Ornitz D. M. 1991. Cell surface heparin-like molecules are required for binding

of basic fibroblast growth factor to its high affinity receptor. *Cell*. 64 : 841—849.

Поступила 1 XII 2015

## NEUROGENIC NICHE OF THE ADULT MAMMALIAN BRAIN

*A. V. Reviashchin, N. A. Pustogarov, A. V. Neradovsky, G. V. Pavlova<sup>1</sup>*

Institute of Gene Biology RAS, Moscow, 119334;

<sup>1</sup> e-mail: lkorochkin@mail.ru

At the moment, the main location of the regional areas of neural stem cells in the adult brain is considered to be subventricular zone of the lateral ventricles and the dentate gyrus of the hippocampal formation. However, the neural stem cells are not located chaotic in these areas, and they are localized in special niches — structural microenvironment that enables them to maintain identity, affect its proliferation and the fate of her descendants. The components of this microenvironment are intercellular interactions, the relationship with the blood vessels, extracellular matrix and specialized areas of basement membrane. The article describes of the neurogenic niches and the mechanisms controlling cell division and differentiation of progenitor cells.

**Key words:** the subventricular zone of the lateral ventricles, the dentate gyrus of the hippocampal formation, astrocyte, neurons, neural stem cell, niche.