

ПРОЕКЦИОННЫЕ НЕЙРОНЫ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ, ИХ УЧАСТИЕ В ФОРМИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПОВЕДЕНИЯ И ЭКСПРЕССИЯ В НИХ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА

© 2024 г. У. С. Дрозд¹, Я. А. Фрик^{1,2}, А. В. Смагин¹, Д. А. Ланшаков^{1,2,3,*}

¹Институт цитологии и генетики РАН, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

*E-mail: lanshakov@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 17.07.2024 г.

После доработки 04.09.2024 г.

Принята к публикации 20.09.2024 г.

Префронтальная кора (PFC) играет ключевую роль в когнитивной пластичности и участвует в различных процессах высшей нервной деятельности. В то же время изучение процессов, лежащих в основе разных форм поведения, в которых принимают участие нейроны PFC, является нетривиальной задачей. Ассоциативные функции PFC связывают с характером коннективности этой структуры с другими областями головного мозга, которая по последним данным оказывается гораздо сложнее, чем это считалось ранее. Так, становится ясно, что аксоны проекционных нейронов PFC имеют множество коллатералей, проецирующихся на большое число разнообразных мишеней в головном мозге. В данном обзоре мы осветили последние результаты изучения коннективности нейронов PFC с использованием новейших методов анализа проекций и транскриптомов единичных клеток. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) играет важную роль в функционировании этих нейронов и их проекционных мишеней, но особенно важным может быть транспорт этого нейротрофина проекционными нейронами PFC в те структуры, где не происходит его местной экспрессии. Мы рассмотрели последние результаты по картированию таких нейронов в PFC, осветили экспрессию *Bdnf* и его потенциальную роль в патогенезе психических заболеваний.

Ключевые слова: префронтальная кора, проекционные нейроны, коннективность, нейротрофический фактор мозга

DOI: 10.31857/S0869813924090035, EDN: AKGJXD

ВВЕДЕНИЕ

Префронтальная кора (PFC) участвует в большом разнообразии процессов высшей нервной деятельности, например, в условно-рефлекторном обучении [1], формировании, консолидации и воспроизведении памяти [2], социальном поведении [3], принятии решений [4]. В обработке информации, обуславливающей эти процессы, принимают участие миллионы нейронов по всему мозгу, однако широко признано, что именно PFC является критическим центром, обладающим ассоциативными функциями. Именно с этой структурой головного мозга связаны высшие исполни-

тельные функции, т. е. функции, позволяющие совершать и планировать высокоуровневые задачи и процессы, достигшие беспрецедентной сложности у людей. Многие нейрopsихологи указывают на связь функций PFC с личностью человека, его желанием жить. Нарушения в работе нейронов PFC чаще всего связывают с такими психическими заболеваниями как депрессия, тревожность и шизофрения [5–8]. Также они могут участвовать в патогенезе детских нейропатологий, например, расстройства аутистического спектра (РАС) [9, 10] и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [11]. Однако даже после десятилетий исследований механизмы патогенеза этих заболеваний все еще не вполне ясны. Также остается загадкой, каким образом высшие когнитивные способности возникают в результате активности нейронов PFC. Одной из ключевых сложностей на пути к пониманию этих процессов является невозможность исследовать нейронные сети головного мозга человека на таком же уровне, как у животных ввиду этических и технических ограничений. В то же время эволюционно возникшие различия в размере и строении головного мозга между разными видами млекопитающих особенно заметны в PFC: у людей эта структура самая большая, она составляет треть всей коры больших полушарий и содержит почти в 2 раза больше нейронов, чем у макак [12]. Это подчеркивает сложность задачи экстраполяции результатов, полученных на животных моделях. Тем не менее в последнее время появляется все больше данных, позволяющих установить функциональную гомологию областей и кластеров нейронов PFC у модельных видов животных и у человека.

Даже если не учитывать проблематику межвидовых различий, исследование механизмов, посредством которых PFC осуществляет ассоциативные функции, затруднено ввиду особенностей функциональной организации этой структуры. Большая часть наших текущих знаний о роли PFC в когнитивном контроле получена из модульной парадигмы, согласно которой определенные функции приписывались отдельным областям PFC с исходным предположением, что они действуют как независимые процессоры для конкретных когнитивных функций [13]. Однако сейчас эта парадигма трансформируется в представление о том, что функции PFC следует рассматривать в контексте взаимосвязи разнообразных нейронов, распределенных в PFC, между собой и другими областями мозга, и именно этим нужно руководствоваться при исследовании роли PFC в когнитивном контроле. Для осуществления обработки информации в PFC безусловно важны все участники процесса: локальные интернейроны, составляющие около 17% от числа всех нейронов в PFC у мышей, и пирамидные клетки, имеющие проекции как в пределах одной области, так и в других областях коры и в подкорковых структурах (примерно 82%) [14]. Однако среди них именно аксоны проекционных нейронов могут рассматриваться как анатомическая связь между PFC и другими областями мозга, обуславливающая ассоциативные функции. Впрочем, вопрос о коннективности отдельных нейронов PFC остается не до конца изученным. До последнего времени теории, объясняющие функции PFC исходя из ее коннективности с другими областями мозга, постулировали, что каждый отдельно взятый нейрон PFC преимущественно проецируется на одну мишень [15]. В недавних исследованиях по анализу ветвления аксонов единичных нейронов PFC было показано, что они, напротив, могут иметь множество коллатералей, причем с проекциями в разные отделы головного мозга [16]. Таким образом, можно утверждать, что ассоциативная роль PFC в многочисленных когнитивных процессах обеспечивается как ее анатомическим и цитоархитектоническим строением, так и характером образуемых ее отростками связей с другими областями мозга. Понимание организации этих связей необходимо для дальнейшего изучения функций PFC и разработки возможных методов коррекции состояний, вызванных их нарушением.

Немаловажную роль в развитии и функционировании проекционных нейронов PFC для принимает нейротрофический фактор мозга – BDNF. Этот нейротрофин широко

экспрессируется в ЦНС и других тканях [17], но особенно интересен тот факт, что в коре больших полушарий BDNF экспрессируется только в возбуждающих глутаматергических нейронах [18]. При этом транссинаптическая передача BDNF необходима для правильного развития и функционирования дофаминергических, ГАМКергических, холинергических и серотонинергических нейронов, являющихся проекциями экспрессирующих BDNF нейронов [19]. Снижение экспрессии BDNF в PFC наблюдается при депрессии [20], и многие антидепрессанты, включая не только действующие на моноаминергические системы [21], но также и антагонисты NMDA-рецепторов [22], и соли лития [23, 24] восстанавливают экспрессию BDNF в PFC. Эти данные указывают на то, что BDNF играет важную роль в процессах, осуществляемых нейронными сетями, образуемыми при участии проекционных нейронов PFC.

В этом обзоре мы рассмотрели последние достижения в области изучения коннективности проекционных нейронов PFC и, в частности, BDNF экспрессирующих нейронов. Учитывая важность роли BDNF в развитии и функционировании нейронов и их проекционных мишеней, мы также обсудили регуляцию экспрессии BDNF и возможности его использования в терапии заболеваний нервной системы.

ПРЕФРОНТАЛЬНАЯ КОРА И ЕЕ ПРОЕКЦИОННЫЕ НЕЙРОНЫ

PFC представляет собой весьма гетерогенную структуру мозга, состоящую из анатомических единиц, каждая из которых обладает собственными цитоархитектоническими, нейрохимическими и микроструктурными свойствами [25]. У приматов PFC можно условно разделить на области, включающие дорсолатеральную PFC (dlPFC), вентролатеральную PFC (vlPFC), ростральные части орбитофронтальной коры (OFC) и лобный полюс или поле 10 (FP) (рис. 1). Кроме того, в PFC часто включают также каудальную OFC и переднюю поясную извилину (ACA), несмотря на то, что по цитоархитектоническим критериям (наличие четкого зернистого слоя) их технически нельзя отнести к PFC. Каждая область PFC по своей архитектонике делится на определенные поля коры по Бродману: dlPFC – поля 9, 46 и 9/46; vlPFC – поля 44, 45 и 47/12; ACA – поля 24, 25 и 32 и OFC – поля 11, 13 и 14 [26]. В свою очередь, у грызунов PFC делится на латеральную область, орбитофронтальную кору (OFC) и медиальную область, называемую медиальной префронтальной корой (mPFC). mPFC можно подразделить на ACA, прелимбическую кору (PL), инфралимбическую кору (IL) и медиальную OFC [27]. Также в последние годы некоторые исследователи стали включать в PFC вторичную моторную область (M2) [28] (рис. 1а – с). В то же время эти области коры у грызунов являются агранулярными (то есть не содержат ярко выраженного 4-го слоя), из-за чего установить их гомологию с областями приматов затруднительно. Сопоставление проекций, образуемых PFC к другим областям мозга, является одним из подходов к определению гомологичных областей у разных видов млекопитающих. Функция конкретной области PFC зависит как от ее внутренних свойств, так и от внешних связей. Каждая область PFC имеет уникальные корково-корковые и кортико-подкорковые связи, которые отличают ее от других областей [29]. Несмотря на то, что вопрос еще изучен не в полной мере, представляется, что PFC грызунов содержит области-гомологи агранулярной медиальной лобной (области 24, 32 и 25) и агранулярной OFC приматов, но не имеет гомологов зернистой коры, которая составляет большую часть PFC у большинства видов приматов [30]. Тем не менее грызуны являются важными биомедицинскими модельными объектами, а области PFC, общие для грызунов и приматов, а именно лимбическая часть, в некоторых отношениях имеют даже большее клиническое значение, чем гранулярная PFC. Таким образом, интерес к подробному исследованию проекций нейронов PFC у грызунов оправдан также и возможностью сопоставления структурной основы для понимания разнообразных когнитивных функций PFC и экстраполяции результатов.

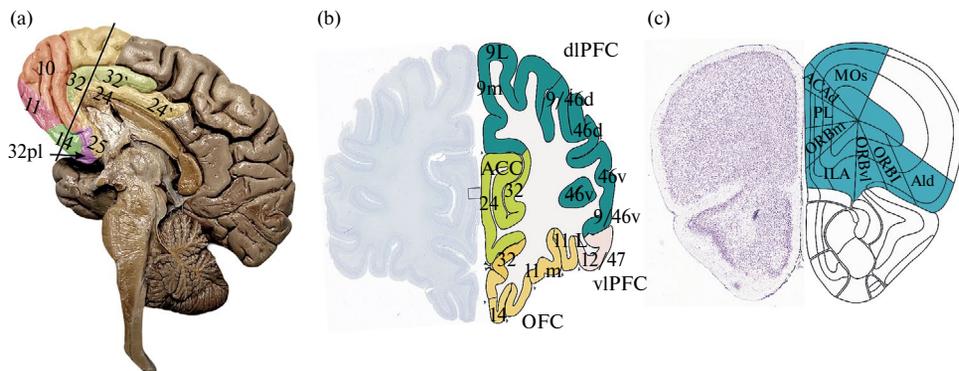


Рис. 1. Анатомия префронтальной коры (PFC) приматов и грызунов. (a) – мозг человека, вид с медиальной плоскости, цветом отмечены поля Бродмана, входящие в PFC, линией отмечен примерный уровень среза на рис. 1b (препарат анатомического музея Факультета естественных наук Новосибирского государственного университета); (b) – фронтальный срез мозга человека (Allen Reference Atlas – Human Brain, atlas.brain-map.org [96]) и анатомическая схема названия областей и полей Бродмана, входящих в PFC; (c) – коронарный срез мозга мыши: окраска по Нисслю и подразделение PFC на основные анатомические зоны (Allen Reference Atlas – Mouse Brain, atlas.brain-map.org [97]).

Учитывая, что PFC имеет проекции в нескольких областях головного мозга, проецируется ли каждый отдельно взятый нейрон в одну область мозга или в несколько областей, является фундаментальным вопросом. Для решения этого вопроса технология ретроградной трассировки применялась во многих исследованиях. Одному животному в две мишени проекций PFC вводятся вирусные векторы, которые ретроградным аксональным транспортом проникают в проецирующие нейроны и экспрессируют там флуоресцентные белки. Затем подсчитывается количество нейронов PFC, помеченных обоими трассерами, то есть проецирующихся в обе области. Исследования с использованием этого подхода на крысах и мышах продемонстрировали, что количество отдельных нейронов PFC, проецирующихся в две области мозга, весьма невелико [3, 30–33]. Хотя эти результаты, по-видимому, предоставляют веские доказательства того, что нейроны PFC преимущественно проецируются в одну из двух областей, куда вводили трассеры, в то же время множество других проекционных областей могут оставаться неучтенными. Действительно, анализ объемных аксональных проекций ретроградно маркированных нейронов показывает, что они также проецируются в области, отличные от тех, в которые вводится трассер [31].

Однако полная оценка всех проекций требует трассировки аксонов и аксональных коллатералей отдельных нейронов PFC. Хотя ранее это было трудоемкой задачей, достижения в области визуализации и вычислительных методов теперь сделали решение данной проблемы осуществимым в больших масштабах. Так, технология light sheet [34] позволяет быстро получать конфокальные изображения целых органов, таких как мозг мыши с большим разрешением, до уровня отдельных отростков нейронов. Это позволило стартовать мега-проектам по изучению коннективности нейронов мозга в Allen Brain Institute [35] и Университете науки и технологий в Гуанчжоу [36]. В настоящее время возможно анализировать связи единичных нейронов в отдельных структурах. Так, в недавнем исследовании Le Gao с соавт. [16] с использованием метода флуоресцентной микро-оптической секционной томографии (fMOST, рис. 2) был создан атлас, в котором детально проанализированы и классифицированы проекции единичных нейронов PFC мыши. Суть метода fMOST состоит в получении широкопольных

изображений мозга в нескольких каналах флуоресценции с разрешением на уровне клеток и аксонов и идентификацией анатомических реперных точек для наложения перекрывающихся изображений (рис. 2). Таким образом создается 3D изображение мозга, позволяющее разглядеть отдельные клетки и пути следования их отростков. По полученным изображениям при помощи специально разработанного математического аппарата строится 3D компьютерная модель ветвления флуоресцирующих отростков клеток, и для каждого единичного нейрона анализируется, куда направляются терминали, порядок и степень их ветвления.

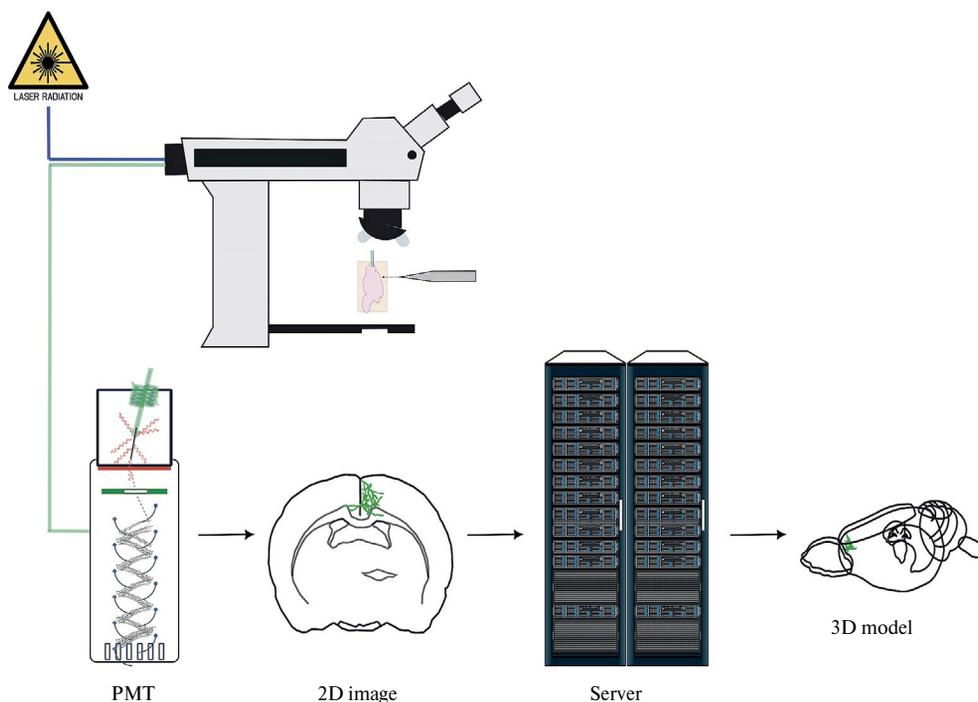


Рис. 2. Схема, отображающая получение трехмерной компьютерной модели ветвления единичных нейронов при помощи флуоресцентной микрооптической секционной томографии (fMOST). PMT – детектирующий фотоумножитель.

На основе этих данных было выделено 64 типа проекционных нейронов. В PFC, если рассмотреть терминали нейронов только по первому порядку ветвления, т.е. первому направлению аксона, все нейроны можно разделить на интрателенцефалические (IT, 1–44 типы), корково-таламические (CT, 45–52 типы) и нейроны, аксоны которых образуют пирамидный тракт (PT, 53–64 типы). Схематическое изображение расположения разных типов проекционных нейронов в PFC представлено на рис. 3б.

При анализе изображений атласа можно заключить, что во всех областях PFC присутствуют нейроны каждого из трех больших классов. Большинство (38 из 64) подтипов нейронов являются специфичными для областей PFC или охватывают только 2–5 областей PFC. Но некоторые подтипы нейронов присутствуют почти во всей PFC. При этом IT-нейроны широко представлены от 2/3 до 6 слоев коры, PT – в 5-м слое, а CT – в 5-м и 6-м слоях. Интересно, что расположение тел нейронов топографически соответствует проекциям их

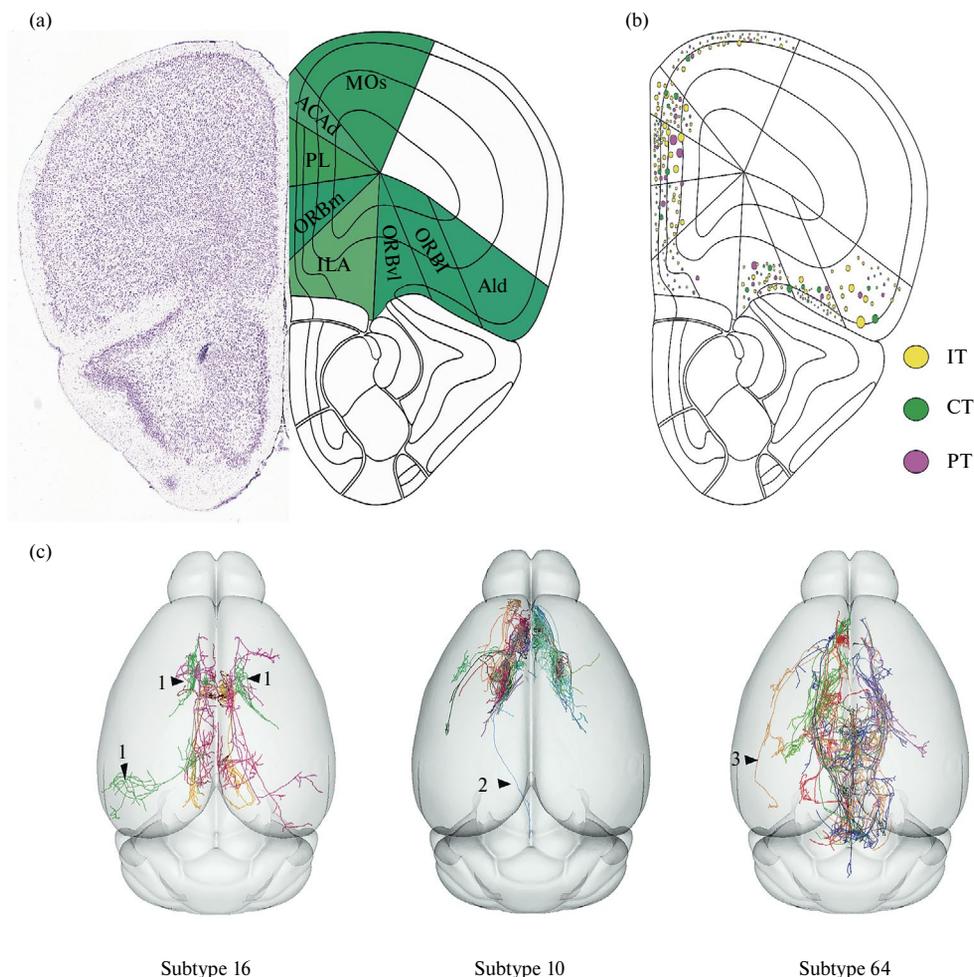


Рис. 3. Проекционные нейроны префронтальной коры. (а) – окраска по Нисслию и подразделение PFC на основные анатомические зоны (Allen Reference Atlas – Mouse Brain, atlas.brain-map.org [97]); (б) – расположение проекционных нейронов PFC по данным Gao с соавт. [16] (<https://mouse.braindatacenter.cn/>). Размер кругов пропорционально соответствует числу нейронов каждого подтипа в пределах анатомической зоны; (в) – представлены некоторые типы проекционных нейронов. Видны коллатерали IT-нейронов 10-го типа (отмечены стрелками и цифрой 1), субкортикальная коллатераль IT-нейрона 16-го типа (отмечена стрелкой и цифрой 2) и кортикальная коллатераль PT-нейрона 64-го типа (отмечена стрелкой и цифрой 3). Отдельные нейроны обозначены разными цветами [16], (<https://mouse.braindatacenter.cn/>).

аксонов, однако является не единственным фактором, определяющим распределение их мишеней. Кроме того, подтипы проекционных нейронов различаются по длине и типу ветвления аксонов. Так, IT-нейроны иннервируют несколько областей коры коллатеральными второго и третьего порядков, причем эти коллатерали могут иннервировать как области в том же полушарии, так и в противоположном, а также в совершенно другой области коры (рис. 3, 5). Например, основная проекция нейрона расположена в зрительной коре, но по пути аксон отдает коллатераль в слуховую кору на ипсилатеральную и контралатеральную стороны (рис. 3с, 5). У разных подтипов IT-нейронов проекции коллатералей зна-

чительно отличаются. Такое распределение коллатералей указывает на то, что один и тот же IT-нейрон может участвовать в функциональной координации нескольких областей коры. Примечательно, что IT-нейроны также отдают коллатерали субкортикально (рис. 5). Так, они обширно связаны с базолатеральной миндалиной (BLA) – структурой, связанной с реакцией страха [37], дорзальным стриатумом, связанным с оперантным ответом [38], вентральным стриатумом – с социальным [39] и вариативным поведением [40], клаустром – с контролем действий [41] и паллидумом – с положительным подкреплением [38].

Для подтипов PT-нейронов также характерно соответствие расположения тела в конкретной области PFC и проекционной структуры. Например, среди четырех подтипов PT, преимущественно локализованных в передней поясной извилине (ACA), один подтип иннервирует верхние бугры четверохолмия, которые связаны с моторикой (SCm), а другой – центральное серое вещество (PCG), причем тела этих двух подтипов нейронов расположены на задней и передней частях ACA соответственно. При этом коллатерали первого порядка аксонов PT-нейронов иннервируют ближайшую от места ветвления подкорковую мишень. Например, один и тот же кластер коллатералей проецируется на вентральную область покрышки (VTA) и компактную и ретикулярную части черной субстанции (SNc/SNr) по пути следования первичных аксонов PT-нейронов [16]. Это может быть структурной основой регуляции PFC дофаминергических нейронов в VTA и SNc при ассоциативном обучении [16].

Тела восьми подтипов СТ-нейронов также пространственно разделены внутри PFC. Первичные аксоны СТ тракта имеют медиолатеральный порядок, такой же, как расположение тел в PFC, который превращается в переднезадний порядок, когда аксональный тракт СТ резко поворачивается перед достижением таламуса. Этот переднезадний порядок аксонов СТ определяет порядок их терминального распределения в таламусе. Помимо таламических ядер, некоторые СТ-нейроны (например, подтипы 45 и 52) также проецируются в другие подкорковые области, включая клаустр (CLA), наружный и внутренний сегменты бледного шара (GPe/GPi), безымянную субстанцию (SI), ядро ложа конечной полоски (BST), неопределенную зону (ZI) и латеральную область гипоталамуса (LHA) [16].

Интересно, что PFC, в отличие от других областей коры, имеет сильные проекции на все основные группы мезопонтинных моноаминергических и холинергических клеток, а не только иннервируется ими, и значит имеет с ними реципрокные связи. Причем разные области PFC оказывают разный модулирующий эффект. Например, mPFC в основном возбуждает дофаминовые нейроны VTA, а OFC ингибирует их [42]. Более того, как выяснилось в ходе изящного электронно-микроскопического исследования, аксоны PFC преимущественно контактируют с дофаминовыми нейронами VTA, которые проецируются обратно в mPFC [43]. Учитывая, что отдельные клетки mPFC могут отправлять коллатерали как в VTA, так и в дорсальное ядро шва (DRN) [44], это означает, что PFC способна не только регулировать дофаминовый сигналинг от VTA, но и одновременно влиять на другие модулирующие группы клеток среднего мозга [45]. Именно обширные коллатерали проекционных нейронов PFC позволяют ей выполнять ассоциативную функцию, участвовать и координировать множество сложных когнитивных процессов.

ТРАНСКРИПТОМИКА ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК PFC

В молекулярной биологии также наблюдается прорыв с использованием технологии изучения транскриптомики единичных клеток (рис. 4).

Результаты исследования транскриптомов единичных клеток PFC [16, 46, 47] позволили идентифицировать несколько основных генов маркеров проекционных нейронов, экспрессирующихся в PFC, но они присутствуют во всех трех типах IT-, СТ-, PT-нейронов, в зависимости от области PFC (рис. 5a). *Lypd1* и *Penk* являются маркерами IT-нейронов 2–3-х слоев; *Rorb*, *Deptor* и *Nnat* – маркеры IT-нейронов 5–6-х слоев; *Npnt* и *Lypd1* – PT-нейронов, а *Nnat* и *Tbpg* – СТ-нейронов. Примечательно, что наблюдается как распределение экспрессии этих маркеров по слоям коры (от верхних до нижних), например, во

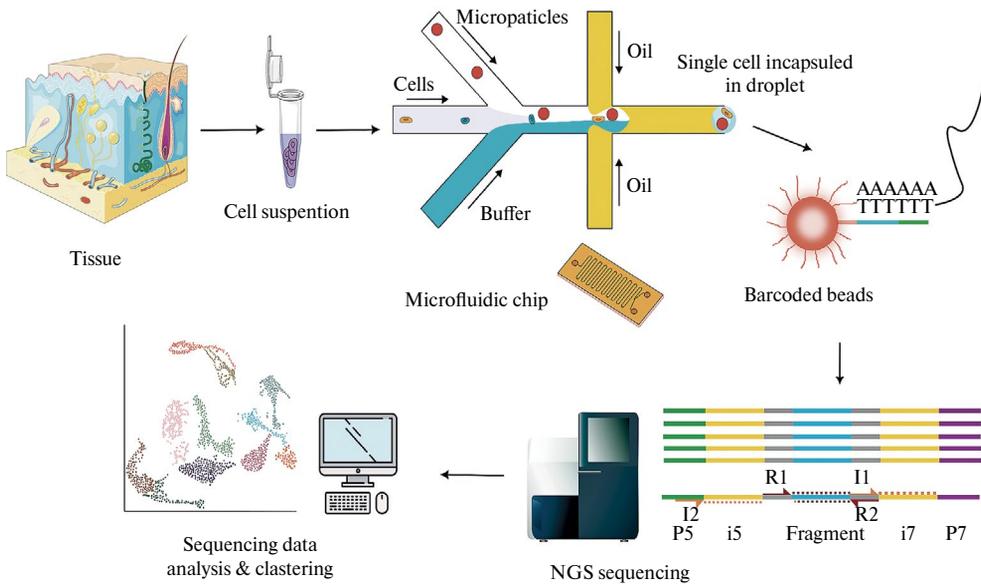


Рис. 4. Схема, отображающая принципы транскриптомики единичных клеток. Ткань разбивают на клетки, после чего в микрофлюидном чипе объединяют с баркодированными бусинами в несмешивающуюся эмульсию. Обратную транскрипцию проводят по механизму переключения матрицы с целью включения заданных последовательностей по концам. После этого проводят массовое параллельное секвенирование NGS, компьютерную обработку и кластеризацию.

вторичных моторных областях (МО), так и медиально-латерально по областям PFC от PL до ORB. *Lypd1*⁺ IT-нейроны 2/3-х слоев и *Nnat*⁺ IT-нейроны 5/6-х слоев чаще встречаются в прелимбической (PL), орбитомедиальной (ORBm) областях, а *Lypd1*⁺ PT и *Nnat*⁺ CT-нейроны встречаются в вентролатеральной (ORBvl) и латеральной орбито-фронтальной (ORBf) областях. IT-нейроны, проецирующие коллатерали в вентральный стриатум (тип 21 и 38), больше экспрессируют *Nnat*, в то время как проецирующие в дорзальный стриатум (тип 26) – *Deptor* (рис. 5b). CT-нейроны, проецирующие в субмедиальное ядро (SMT), экспрессируют *Tpbp* (тип 47 and 50), а PT-нейроны, проецирующие в область верхних бугров четверохолмия (тип 53 and 55) – *Npnt* (рис. 5b, табл. 1). У разных подтипов проекционных нейронов в области PL/ORB обнаруживается разный паттерн экспрессии этих генов, что может свидетельствовать о том, что различия в ветвлении аксонов могут иметь молекулярно-генетическую основу, вероятно, заложенную во время раннего развития.

Таблица 1. Сравнение экспрессии выделенных маркерных генов по слоям PFC по данным Gao с соавт. [16]

Области PFC	<i>Lypd1</i> ⁺ IT 2/3-х слоев	<i>Penk</i> ⁺ IT 2/3-х слоев	<i>Rorb</i> ⁺ IT 5/6-х слоев	<i>Deptor</i> ⁺ IT 5/6-х слоев	<i>Nnat</i> ⁺ IT 5/6-х слоев	<i>Tpbp</i> ⁺ CT	<i>Nnat</i> ⁺ CT	<i>Npnt</i> ⁺ PT	<i>Lypd1</i> ⁺ PT
PL-ILA-ORB	+	+	+++	+++	+++	++	++	++	+
ACC	+	+	+++	+++	+++	++	++	+	+
AI	+	+	++	++	+++	++	++	+	+
MOs	+	+	+++	++	++	+	+	-	-

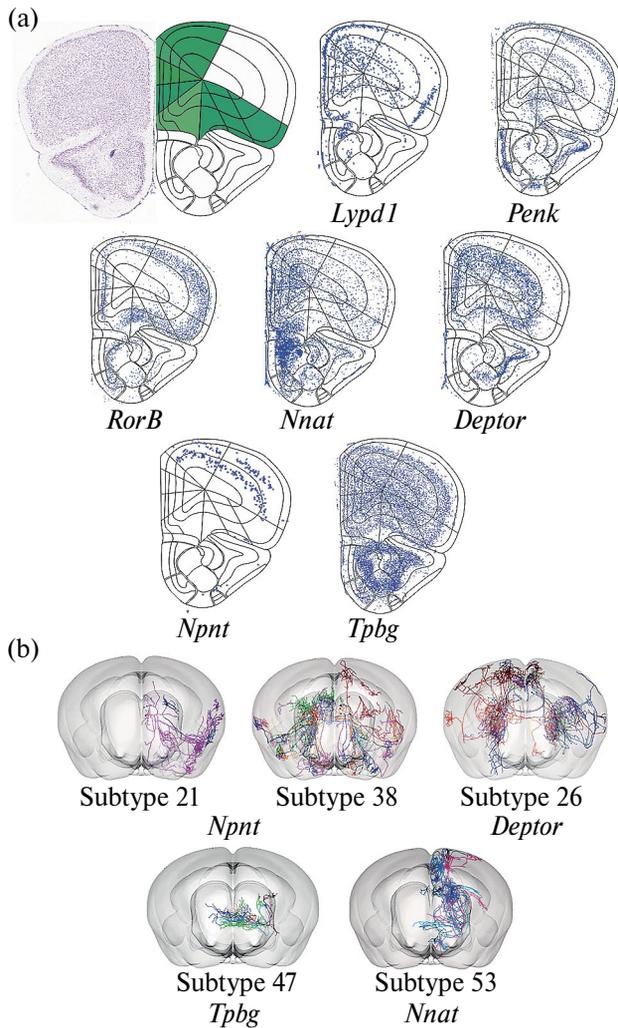


Рис. 5. Экспрессия основных генов маркеров. (а) – экспрессия основных маркерных генов в PFC по данным транскриптомики единичных клеток (данные *in situ* гибридизации взяты из Allen Mouse Brain Atlas, mouse.brain-map.org [98]); (б) – приведены некоторые типы проекционных нейронов и маркеры, которые экспрессируются преимущественно в них. Отдельные нейроны обозначены разными цветами. По данным Gao с соавт. [16].

ПРОЕКЦИОННЫЕ НЕЙРОНЫ PFC, ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР МОЗГА

BDNF участвует в широком спектре функций мозга, включая дифференцировку нейронов и рост нейритов во время развития, а также структуру и пластичность синапсов на протяжении развития и взрослой жизни [48, 49]. BDNF также имеет решающее значение для различных форм обучения и памяти [50, 51] и участвует в патогенезе ряда психических расстройств, включая депрессию, зависимость и обсессивно-компульсивное расстройство [19], а также шизофрению [8]. BDNF экспрессируется довольно

широко в головном мозге: в VTA, миндалине, гиппокампе и PFC [52]. Примечательно, что в дорсальном стриатуме (DS) и прилежащем ядре (NAc) BDNF практически не экспрессируется, а преимущественно поставляется за счет anterogradного аксонального транспорта от пирамидных нейронов PFC с незначительным вкладом от дофаминергических нейронов VTA [53]. В недавнем исследовании Ehinger с соавт. [54] выявили источники BDNF экспрессирующих проекций в DS. В своих исследованиях они использовали трансгенных мышей, экспрессирующих Cre-рекомбиназу под промотором *Bdnf*. Животным в различные части стриатума вводили ретроградные трассеры – частицы AAV, проникающие в нейроны ретроградно благодаря специально отобранному капсиду. В вирусном генетическом материале была закодирована репортерная конструкция, запускающаяся только после рекомбинации (рис. 6b, c). Таким образом обнаружилось, что нейроны mPFC, экспрессирующие BDNF, в основном дают проекции в дорсомедиальный стриатум (DMS), в то время как BDNF нейроны из первичной и вторичной моторной (M1 и M2) и агранулярной инсулярной коры (AI) проецируются в основном в дорсолатеральный стриатум (DLS) [54]. Важность BDNF-сигналинга в этих нейронных сетях уже была показана. Потребление алкоголя вызывает изменения в глутаматергических синапсах в проекциях из AI в DLS [55], причем BDNF нужен для этой синаптической адаптации [56], а в сети MO-DLS BDNF необходим для моторного обучения [57]. В то же время DMS играет важную роль в целенаправленном поведении [58], а BDNF в MO необходим для поддержания целенаправленного действия у мышей. В частности, Gourley с соавт. показали, что нокаут BDNF в MO снижает поведенческую чувствительность к девальвации подкрепления [59]. Таким образом, вполне вероятно, что BDNF, высвобождаемый MO-нейронами в DMS, регулирует контроль

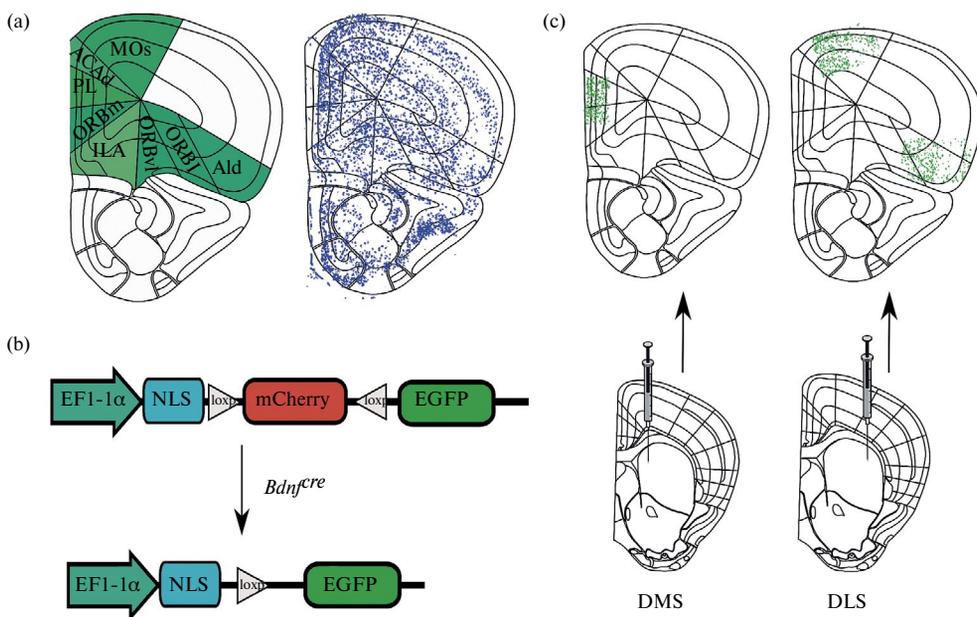


Рис. 6. Проекционные нейроны PFC, экспрессирующие нейротрофический фактор мозга *Bdnf*. (a) – экспрессия *Bdnf* в PFC. Приведены данные *in situ* гибридизации из Allen Mouse Brain Atlas, mouse.brain-map.org [98]. (b) – репортерная конструкция, которая вводилась Ehinger с соавт. *Bdnf^{Cre}* мыши в виде аденоассоциированных вирусов с капсидом, транслирующим нейроны ретроградно (ретроградных трассеров) в разные области стриатума. (c) – экспрессирующие BDNF нейроны PFC, проецирующиеся в разные области стриатума, выявленные при помощи введения ретроградных трассеров в дорсомедиальный (DMS) и дорсолатеральный (DLS) стриатум [54].

целенаправленного поведения. Другая возможная роль BDNF в этом кортикостриарном контуре заключается в формировании и модуляции синапсов нейронов стриатума.

Проекции из PL в NAc имеют критическое значение для терапевтического эффекта BDNF при употреблении кокаина, что было показано при помощи хомогенетического подхода с Сте-зависимой ретроградной экспрессией [60]. Ранее эти же исследователи уже продемонстрировали, что введение BDNF в PL нормализует вызванное кокаином снижение внеклеточного глутамата в NAc [61]. При этом подавление активности проекций PL в паравентрикулярное ядро таламуса вызывает такой же эффект и в отсутствие BDNF. Это в очередной раз подчеркивает многогранность функций, которые выполняет PFC или отдельные ее области, что может быть связано как с характером распространения аксонов и их терминалей, так и молекулярными механизмами, которые могут отличаться в разных популяциях нейронов в пределах одной области. Представленные выше данные указывают на то, что в сетях, образуемых при участии проекционных нейронов PFC, BDNF играет важную роль, связанную, видимо, с его функцией регуляции нейропластичности [62]. Тем не менее обширные коллатерали экспрессирующих BDNF нейронов PFC не были учтены в этих работах и могут быть предметом будущих исследований.

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ *BDNF*

Bdnf – ген с очень сложной транскрипционной и трансляционной регуляцией и посттрансляционным процессингом [63–67]. Белок BDNF закодирован в последнем экзоне. Существует большое количество сплайс-вариантов мРНК *Bdnf* [68], но сплайсинг не затрагивает белок-кодирующую последовательность, присутствующую во всех транскриптах, за которой идет 3'UTR – либо длинная, либо короткая нетранслируемая область (рис. 7а, б) [69]. Предполагается, что большое число сплайс-форм нужно для тонкой регуляции локального синтеза белка в дендритах и шипиках [68]. Так, показано, что различные сплайс-варианты мРНК локализованы в различных компартментах нейронов [68]. Регуляция транскрипции осуществляется как транскрипционными факторами, чьи сайты связывания присутствуют в промоторе, реагирующими на разрядную активность нейронов, например CREB [68], так и антисмысловой (lnc)РНК *Bdnf-as*, закодированной в комплементарной цепи [64, 70]. Нужно отметить, что картированная *Bdnf-as* человека кодируется протяженной областью между *Lin7c* и частично перекрывается с *Bdnf*, длинный транскрипт сплайсируется (рис. 7а), в то время как у мыши промотор lncРНК находится в 10кб от стоп-кодона *Bdnf*. siRNA нокаун lncРНК *Bdnf-as* приводил к 2–7-кратному увеличению мРНК *Bdnf* [64].

У нокаутных мышей с делецией промотора *Bdnf-as* уровень мРНК *Bdnf* и белка был повышен только на фоне повышения нейрональной активности после тестов, но не в покое [70]. Также эти мыши демонстрировали улучшение памяти в Y-образном лабиринте. Сайленсинг *Bdnf-as* осуществляется через связывание lncРНК с белком группы поликомб (polycomb), ремоделятором хроматина EZH2, который, в свою очередь, оставляет репрессивные триметилированные метки гистона H3 (H3K27me3) в регуляторных районах (рис. 7с) [71]. Стоит отметить, что *Bdnf* является геном, работа которого способна связать и объяснить программирующее действие стрессовых воздействий в ранний постнатальный период на последующее становление и развитие нервной системы. Так, показано *postmortem*, что в миндалине людей с ранним приобретением (< 21 года) алкоголизма наблюдается повышенный уровень транскрипта *Bdnf-as* и снижено количество метилированного аденозина (N6-methyladenosine) в этом транскрипте, что может служить прогностическим маркером раннего алкоголизма [71]. Повышенное метилирование CpG в промоторе самого *Bdnf*, а именно в сайте связывания CREB, наблюдается на модели пренатальных токсических воздействий бисфенолом А [72]. Сообщалось, что стресс вызывает гиперметилирование [73], особенно в экзоне IV BDNF [74, 75]. В mPFC социальный стресс у подростков приводит к снижению общего

уровня BDNF и транскрипта с промотора IV, повышению уровня метилирования гистона H3K9, следующего за промотором IV, и снижению ГАМКергической нейротрансмиссии, что связывают с депрессивным фенотипом [76, 77]. Такие эпигенетические изменения BDNF в mPFC после социального стресса у подростков могут быть связаны с регуляцией когнитивной дисфункции во взрослом возрасте.

Помимо регуляции на уровне транскрипции, показано, что экспрессия *Bdnf* регулируется посттранскрипционно, т.е. на уровне трансляции. Так, в дорсальных ганглиях трансляция мРНК *Bdnf* зависит от фосфорилирования кэп-связывающего белка eIF4E [67]. У трансгенных мышей eIF4ES209A с заменой серина 209 (по которому происходит фосфорилирование) на аланин значительно снижена трансляция мРНК *Bdnf*, а проноцицептивные раздражители не повышают уровень белка BDNF, несмотря на повышенный уровень мРНК *Bdnf* [67]. Примечательно, что интратекальное введение белка BDNF таким мышам дает гипералгезирующий эффект [67]. В то же время показано, что трансляция, связанная с долговременной потенциацией, опосредованная сигналингом BDNF-TRKB, имеет две фазы, в которых MAP-киназа-взаимодействующая киназа (MNK) играет двойственную роль (рис. 7d) [66]. В начальной фазе она фосфорилирует eIF4E и запускает трансляцию BDNF, а в поздней фазе, наоборот, привлекает репрессор трансляции 4E-BP2 и снижает синтез белка [66]. После трансляции на рибосоме синтезируется пре-проформа BDNF, от которой вначале отщепляется сигнальный пептид и образуется проформа proBDNF. Затем клеточные конвертазы отщепляют пропептид, образуя зрелую форму [78, 79].

proBDNF имеет свою физиологическую функцию, может также секретироваться и связываться со своим рецептором p75NTR, отличным от рецептора TrkB зрелой формы [80]. Зрелая форма оказывает свое действие через тирозинкиназный рецептор, чье действие критически важно для регуляции мощности синапсов и долговременной потенциации, а вследствие этого памяти. Проформа же действует через p75NTR, активация которого может модулировать долговременную синаптическую депрессию, приводить к апоптозу, а также коллапсировать конус роста нейронов [81]. Появляется все больше свидетельств, что пропептид в отдельности имеет биологическое действие. Так, он облегчает долговременную синаптическую депрессию в гиппокампе мышей, требующую активации NMDA-рецепторов, содержащих субъединицу GluN2B, и p75NTR-рецептора [78]. В то же время в развивающемся мозге proBDNF является превалирующей формой белка в PFC [82]. Сейчас становится все более понятно, что множественность синаптических эффектов BDNF не может быть однозначно интерпретирована, не принимая во внимание возможность совместного действия BDNF с сопутствующими продуктами его созревания [65]. Примечательно, что пропептид Val66Met (с заменой валина на метионин в 66-м положении) у человека полностью ингибирует долговременную синаптическую депрессию [78] и ухудшает память [83]. Эта несинонимичная замена нарушает внутриклеточный трафик и секрецию BDNF в ответ на нейрональную активность [78]. Показано, что этот аллель связан с повышенной встречаемостью таких психопатологий, как депрессия и тревожность [84]. У трансгенных мышей Val68Met, моделирующих данный человеческий полиморфизм, прием алкоголя самками на 12–19-й день беременности и потомками на P2–9 постнатальный день жизни приводил к снижению объема гранулярного слоя зубчатой извилины гиппокампа на 15-й день жизни только у BDNFmet/met и сниженному нейрогенезу в гиппокампе на 90-й день [83]. Во взрослом возрасте эти потомки демонстрировали неспособность к обучению и сниженную тревожность. Однако исследования на человеке по связи этого полиморфизма с алкогольной зависимостью дают противоречивые результаты [85]. Одни исследователи говорят об их связи [84], другие, наоборот, не подтверждают этого [85]. Возможно, это связано с тем, что исследования проводились на разных популяциях людей. Однако эти результаты в целом могут указывать на важную роль проформы BDNF в высших когнитивных функциях, которая должна быть предметом будущих исследований.

Ввиду многочисленных свидетельств о том, что сигналинг BDNF нарушается при различных расстройствах нервной системы, много усилий прилагается для разработки подходов к его терапевтическому использованию. К сожалению, остаются некоторые существенные ограничения для такой терапии, а именно короткий период полураспада и побочные эффекты BDNF, а также, по мнению некоторых авторов, необходимость пересечения гематоэнцефалического барьера [86]. Кроме введения экзогенного BDNF, исследовались агенты, которые усиливают транскрипцию, трансляцию и секрецию BDNF, включая генную терапию с использованием вирусных векторов ([87], (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05040217>) и введение плазмидной ДНК, кодирующей BDNF, в наночастицах [88, 89]. Биодоставка инкапсулированных генетически модифицированных человеческих клеток, предназначенных для высвобождения BDNF, рассматривалась как терапия эпилепсии [90]. Также существуют возможности фармако-

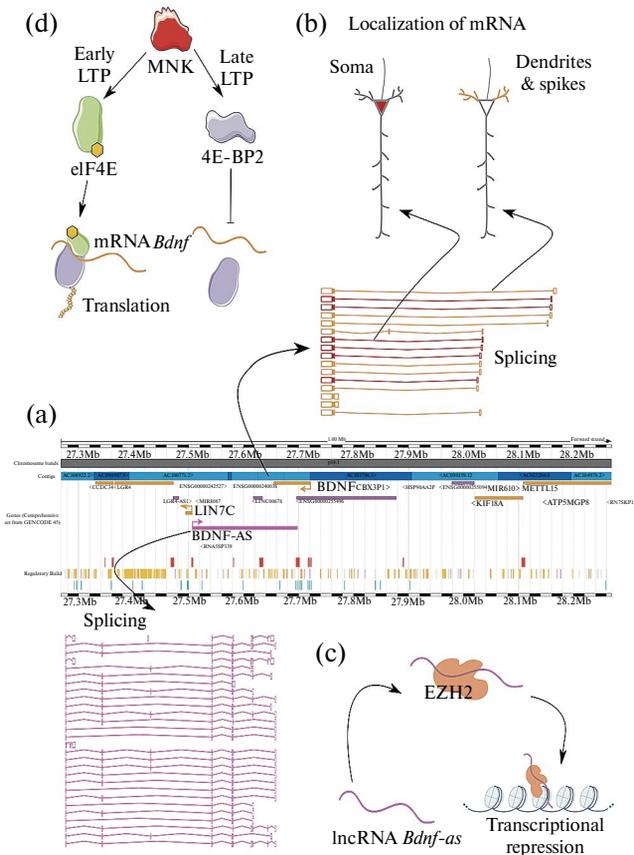


Рис. 7. Регуляция экспрессии *Bdnf*. (a) – схема локуса человека, в котором располагаются *Bdnf* и *Bdnf-as* [64]. (b) – существует большое количество сплайс вариантов мРНК *Bdnf* [68], которые могут располагаться в различных компартаментах нейрона и обеспечивать различный локальный синтез белка. (c) – антисмысловая РНК (lncРНК) *Bdnf-as*, связывается с поликомб белком EZH2 и вызывает метилирование гистонов и транскрипционную репрессию [71]. (d) – синтез белка BDNF происходит по-разному, в зависимости от фазы синаптической потенциации (LTP), что контролируется киназой MNK [66].

логического воздействия на рецепторы, с которыми связываются BDNF и его проформы. Так, малая молекула миметика BDNF-7,8-дигидроксифлавонон – активирует TrkB [91]. Также для усиления сигналинга BDNF использовались агонисты TrkB-FL (полноразмерная тропомиозин-родственная киназа B), трансактиваторы TrkB-F1 или медиаторы эффектов, опосредованных TrkB-FL, такие, как агонисты аденозинового рецептора A2A. Однако сила эффектов, опосредованных рецептором TrkB, ограничена ввиду явления эндоцитоза [92]. Антагонист рецептора р75NTR, с которым связывается proBDNF, – циклический пептид CATDIKGAEC снижает нейровоспаление, вызванное бета-амилоидом [93]. Также идентифицировано несколько антагонистов малых молекул с многообещающим терапевтическим потенциалом [94, 95]. Впрочем, результаты тестирования этих агентов и их доставки остаются противоречивыми и зачастую не воспроизводятся, поэтому даже крупные метаанализы не могут предоставить достаточно информации для разработки надежных рандомизированных клинических испытаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проекционные нейроны PFC имеют связи со множеством областей головного мозга, включая как близко и отдаленно расположенные области коры больших полушарий, так и подкорковые области. Такое распределение проекций PFC лежит в основе физиологических процессов и высшей нервной деятельности, в которых PFC играет ассоциативную роль. Между тем лишь совсем недавно появились технические возможности и были разработаны методики для детального изучения связей конкретных нейронов PFC и определения пути следования их аксонов. Исходя из освещенных в статье последних результатов, становится ясно, что организация коннектома PFC может быть сложнее, чем это представлялось ранее. Так, на смену представления о том, что каждый отдельный нейрон PFC преимущественно проецируется на одну, максимум 2 мишени, приходит понимание, что аксоны этих нейронов имеют множество коллатералей, которые могут проецироваться в самые разнообразные структуры мозга. Эти данные подкрепляют убеждение об ассоциативных функциях PFC, поскольку одновременная связь нейронов с разными областями мозга может позволять PFC координировать сложные процессы, которые, видимо, лежат в основе высших исполнительных функций, особенно развитых у людей.

Несмотря на то, что результаты, полученные на модельных животных, и в особенности на грызунах, было сложно экстраполировать на людей ввиду отсутствия анатомически гомологичных областей или несоответствия цитоархитектонического строения, последние исследования предоставляют все больше данных для установления функциональной гомологии. Так, подробное изучение нейронных контуров, образованных при участии нейронов PFC, в будущем может позволить установить гомологию между нейронами PFC разных видов, исходя из того, с какими областями мозга эти нейроны имеют связи. Создание наиболее точной модели на животных необходимо как для прояснения деталей нормального функционирования PFC, так и для изучения механизмов психических расстройств, участие PFC в которых уже хорошо показано. В настоящее время для этого прилагается множество усилий, некоторые результаты которых освещены в статье.

Несмотря на то, что за последние годы появилось множество данных, свидетельствующих о роли *Bdnf*, его полиморфизмов и его транскриптов как в физиологических процессах головного мозга, так и в патогенезе многих заболеваний, все конкретные нейронные контуры, в функционировании которых BDNF может иметь свои особенности, еще предстоит изучить. В PFC BDNF экспрессируется в глутаматергических нейронах и транссинаптически оказывает влияние на проекционные области этих нейронов. Этот транспорт BDNF может иметь особую роль для тех структур головного мозга, где не происходит собственной экспрессии BDNF. Расположение проекционных

нейронов, которые поставляют BDNF в DS, лишь недавно было картировано в PFC. Другие подобные нейронные контуры еще предстоит картировать в PFC. Потенциально это позволит в будущем манипулировать процессами, происходящими в этих нейронах или при их участии.

Таким образом, рассмотренные в статье результаты отражают интерес исследователей всего мира к устройству коннектома PFC и функций, осуществляемых при ее участии. Несомненно, более глубокое понимание этой проблемы в будущем поможет разработке методов коррекции заболеваний головного мозга, в основе которых лежит нарушение в функционировании нейронных контуров, образованных при участии нейронов PFC.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (Л. Д. А.), подбор литературы (Д. У. С., Л. Д. А., С. А. В.), написание и редактирование рукописи (Д. У. С., Л. Д. А., С. А. В.), подготовка иллюстраций (Д. У. С., Л. Д. А., Ф. Я. А.)

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Российского научного фонда (проект № 24–25–00154). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shipman ML, Johnson GC, Bouton ME, Green JT (2019) Chemogenetic Silencing of Prelimbic Cortex to Anterior Dorsomedial Striatum Projection Attenuates Operant Responding. *eneuro* 6(5): ENEURO.0125–19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0125–19.2019>
2. Liu D, Gu X, Zhu J, Zhang X, Han Z, Yan W, Cheng Q, Hao J, Fan H, Hou R, Chen Z, Chen Y, Li CT (2014) Medial Prefrontal Activity during Delay Period Contributes to Learning of a Working Memory Task. *Science* 346: 458–463. <https://doi.org/10.1126/science.1256573>
3. Murugan M, Jang HJ, Park M, Miller EM, Cox J, Taliaferro JP, Parker NF, Liang Y, Nectow AR, Pillow JW, Witten IB, Parker NF, Bhavé V, Hur H (2017) Combined Social and Spatial Coding in a Descending Projection from the Prefrontal Cortex. *Cell* 171: 1663–1677.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.002>
4. Riceberg JS, Shapiro ML (2017) Orbitofrontal Cortex Signals Expected Outcomes with Predictive Codes When Stable Contingencies Promote the Integration of Reward History. *J Neurosci* 37: 2010–2021. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2951–16.2016>
5. Pizzagalli DA, Roberts AC (2022) Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology* 47: 225–246. <https://doi.org/10.1038/s41386–021–01101–7>
6. Kenwood MM, Kalin NH, Barbas H (2022) The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 47: 260–275. <https://doi.org/10.1038/s41386–021–01109–z>
7. Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ, Carter CS (2011) Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning. *Neuropsychopharmacology* 36: 316–338. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.156>

8. Nieto RR, Carrasco A, Corral S, Castillo R, Gaspar PA, Bustamante ML, Silva H (2021) BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review. *Front Psychiatry* 12: 662407. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.662407>
9. Krishnamurthy K, Yeung MK, Chan AS, Han YMY (2020) Effortful Control and Prefrontal Cortex Functioning in Children with Autism Spectrum Disorder: An fNIRS Study. *Brain Sci* 10: 880. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110880>
10. Ilchibaeva T, Tsybko A, Lipnitskaya M, Eremin D, Milutinovich K, Naumenko V, Popova N (2023) Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Mechanisms of Autistic-like Behavior in BTBR Mice: Crosstalk with the Dopaminergic Brain System. *Biomedicines* 11: 1482. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051482>
11. Arnsten AFT (2009) ADHD and the Prefrontal Cortex. *J Pediatr* 154: I-S43. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.018>
12. Donahue CJ, Glasser MF, Preuss TM, Rilling JK, Van Essen DC (2018) Quantitative assessment of prefrontal cortex in humans relative to nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721653115>
13. Goldman-Rakic PS Topography of cognition: Parallel distributed networks in primate association cortex. *Ann Rev Neurosci* 11: 137–156. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.11.030188.001033>
14. Le Merre P, Ahrlund-Richter S, Carlén M (2021) The mouse prefrontal cortex: Unity in diversity. *Neuron* 109: 1925–1944. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.03.035>
15. Hanganu-Opatz IL, Klausberger T, Sigurdsson T, Nieder A, Jacob SN, Bartos M, Sauer J-F, Durstewitz D, Leibold C, Diester I (2023) Resolving the prefrontal mechanisms of adaptive cognitive behaviors: A cross-species perspective. *Neuron* 111: 1020–1036. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.03.017>
16. Gao L, Liu S, Gou L, Hu Y, Liu Y, Deng L, Ma D, Wang H, Yang Q, Chen Z, Liu D, Qiu S, Wang X, Wang D, Wang X, Ren B, Liu Q, Chen T, Shi X, Yao H, Xu C, Li CT, Sun Y, Li A, Luo Q, Gong H, Xu N, Yan J (2022) Single-Neuron Projectome of Mouse Prefrontal Cortex. *Nature Neurosci* 25: 515–529. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01041-5>
17. Arévalo JC, Deogracias R (2023) Mechanisms Controlling the Expression and Secretion of BDNF. *Biomolecules* 13: 789. <https://doi.org/10.3390/biom13050789>
18. Galloway EM, Woo NH, Lu B (2008) Chapter 15 Persistent neural activity in the prefrontal cortex: A mechanism by which BDNF regulates working memory? In: *Progress in Brain Research*. Elsevier. 251–266. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00015-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00015-5)
19. Autry AE, Monteggia LM (2012) Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacol Rev* 64: 238–258. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>
20. Han M, Zeng D, Tan W, Chen X, Bai S, Wu Q, Chen Y, Wei Z, Mei Y, Zeng Y (2025) Brain region-specific roles of brain-derived neurotrophic factor in social stress-induced depressive-like behavior. *Neural Regen Res* 20: 159–173. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01419>
21. Deyama S, Duman RS (2020) Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacol Biochem Behav* 188: 172837. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172837>
22. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y (2021) Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci Bull* 37: 863–880. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00638-3>
23. De-Paula VJ, Gattaz WF, Forlenza OV (2016) Long-term lithium treatment increases intracellular and extracellular brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cortical and hippocampal neurons at subtherapeutic concentrations. *Bipolar Disord* 18: 692–695. <https://doi.org/10.1111/bdi.12449>
24. Liu D, Tang Q-Q, Wang D, Song S-P, Yang X-N, Hu S-W, Wang Z-Y, Xu Z, Liu H, Yang J-X, Montgomery SE, Zhang H, Han M-H, Ding H-L, Cao J-L (2020) Mesocortical BDNF signaling mediates antidepressive-like effects of lithium. *Neuropsychopharmacology* 45: 1557–1566. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0713-0>
25. Fuster JM (2015) Prefrontal Cortex. In: *Comparative Neuroscience and Neurobiology. Readings from the Encyclopedia of Neuroscience*. Birkhäuser, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6776-3_43
26. Haber SN, Liu H, Seidlitz J, Bullmore E (2022) Prefrontal connectomics: from anatomy to human imaging. *Neuropsychopharmacology* 47: 20–40. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01156-6>

27. *Ongur D* (2000) The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cerebr Cortex* 10: 206–219.
<https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
28. *Savage MA, McQuade R, Thiele A* (2017) Segregated fronto-cortical and midbrain connections in the mouse and their relation to approach and avoidance orienting behaviors. *J Compar Neurol* 525: 1980–1999.
<https://doi.org/10.1002/cne.24186>
29. *Menon V, D'Esposito M* (2022) The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology* 47: 90–103.
<https://doi.org/10.1038/s41386-021-01152-w>
30. *Preuss TM, Wise SP* (2022) Evolution of Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology* 47: 3–19.
<https://doi.org/10.1038/s41386-021-01076-5>
31. *Spellman T, Svei M, Kaminsky J, Manzano-Nieves G, Liston C* (2021) Prefrontal deep projection neurons enable cognitive flexibility via persistent feedback monitoring. *Cell* 184: 2750–2766.e17.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.047>
32. *Gabbott PLA, Warner TA, Jays PRL, Salway P, Busby SJ* (2005) Prefrontal cortex in the rat: Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J Comp Neurol* 492: 145–177.
<https://doi.org/10.1002/cne.20738>
33. *Otis JM, Namboodiri VMK, Matan AM, Voets ES, Mohorn EP, Kosyk O, McHenry JA, Robinson JE, Resendez SL, Rossi MA, Stuber GD* (2017) Prefrontal cortex output circuits guide reward seeking through divergent cue encoding. *Nature* 543: 103–107.
<https://doi.org/10.1038/nature21376>
34. *Power RM, Huisken J* (2017) A guide to light-sheet fluorescence microscopy for multiscale imaging. *Nat Methods* 14: 360–373.
<https://doi.org/10.1038/nmeth.4224>
35. *Oh SW, Harris JA, Ng L, Winslow B, Cain N, Mihalas S, Wang Q, Lau C, Kuan L, Henry AM, Mortrud MT, Ouellette B, Nguyen TN, Sorensen SA, Slaughterbeck CR, Wakeman W, Li Y, Feng D, Ho A, Nicholas E, Hirokawa KE, Bohn P, Joines KM, Peng H, Hawrylycz MJ, Phillips JW, Hohmann JG, Wohnoutka P, Gerfen CR, Koch C, Bernard A, Dang C, Jones AR, Zeng H* (2014) A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature* 508: 207–214.
<https://doi.org/10.1038/nature13186>
36. *Cyranoski D* (2017) China launches brain-imaging factory. *Nature* 548: 268–269.
<https://doi.org/10.1038/548268a>
37. *Jhang J, Lee H, Kang MS, Lee H-S, Park H, Han J-H* (2018) Anterior cingulate cortex and its input to the basolateral amygdala control innate fear response. *Nat Commun* 9: 2744.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05090-y>
38. *Shipman ML, Johnson GC, Bouton ME, Green JT* (2019) Chemogenetic Silencing of Prelimbic Cortex to Anterior Dorsomedial Striatum Projection Attenuates Operant Responding. *eNEURO*.0125–19.2019.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0125-19.2019>
39. *Murugan M, Jang HJ, Park M, Miller EM, Cox J, Taliaferro JP, Parker NF, Bhave V, Hur H, Liang Y, Nectow AR, Pillow JW, Witten IB* (2017) Combined Social and Spatial Coding in a Descending Projection from the Prefrontal Cortex. *Cell* 171: 1663–1677.e16.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.002>
40. *Groman SM, Keistler C, Keip AJ, Hammarlund E, DiLeone RJ, Pittenger C, Lee D, Taylor JR* (2019) Orbitofrontal Circuits Control Multiple Reinforcement-Learning Processes. *Neuron* 103: 734–746.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.042>
41. *White MG, Panicker M, Mu C, Carter AM, Roberts BM, Dharmasri PA, Mathur BN* (2018) Anterior Cingulate Cortex Input to the Claustrum Is Required for Top-Down Action Control. *Cell Rep* 22: 84–95.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.023>
42. *Lodge DJ* (2011) The Medial Prefrontal and Orbitofrontal Cortices Differentially Regulate Dopamine System Function. *Neuropsychopharmacology* 36: 1227–1236.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.7>
43. *Carr DB, Sesack SR* (2000) Projections from the Rat Prefrontal Cortex to the Ventral Tegmental Area: Target Specificity in the Synaptic Associations with Mesoaccumbens and Mesocortical Neurons. *J Neurosci* 20: 3864–3873.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-10-03864.2000>
44. *Vázquez-Borsetti P, Celada P, Cortés R, Artigas F* (2011) Simultaneous projections from prefrontal cortex to dopaminergic and serotonergic nuclei. *Int J Neuropsychopharm* 14: 289–302.
<https://doi.org/10.1017/S1461145710000349>

45. *Dembrow N, Johnston D* (2014) Subcircuit-specific neuromodulation in the prefrontal cortex. *Front Neural Circuits* 8.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00054>
46. *Lui JH, Nguyen ND, Grutzner SM, Darmanis S, Peixoto D, Wagner MJ, Allen WE, Kebschull JM, Richman EB, Ren J, Newsome WT, Quake SR, Luo L* (2021) Differential encoding in prefrontal cortex projection neuron classes across cognitive tasks. *Cell* 184: 489–506.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.046>
47. *Bhattacharjee A, Djekidel MN, Chen R, Chen W, Tuesta LM, Zhang Y* (2019) Cell type-specific transcriptional programs in mouse prefrontal cortex during adolescence and addiction. *Nat Commun* 10: 4169.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12054-3>
48. *Binder DK, Scharfman HE* (2004) Mini Review. *Growth Factors* 22: 123–131.
<https://doi.org/10.1080/08977190410001723308>
49. *Park H, Poo M* (2013) Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci* 14: 7–23.
<https://doi.org/10.1038/nrn3379>
50. *Yamada K, Nabeshima T* (2003) Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB Signaling in Memory Processes. *J Pharmacol Sci* 91: 267–270.
<https://doi.org/10.1254/jphs.91.267>
51. *Lu Y, Christian K, Lu B* (2008) BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Memory* 89: 312–323.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.08.018>
52. *Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall CM, Varon S* (1997) Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein and mRNA in the Normal Adult Rat CNS: Evidence for Anterograde Axonal Transport. *J Neurosci* 17: 2295–2313.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-07-02295.1997>
53. *Altar CA, Cai N, Bliven T, Juhasz M, Conner JM, Acheson AL, Lindsay RM, Wiegand SJ* (1997) Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature* 389: 856–860.
<https://doi.org/10.1038/39885>
54. *Ehinger Y, Soneja D, Phamluong K, Salvi A, Ron D* (2023) Identification of Novel BDNF-Specific Corticostriatal Circuitries. *eNeuro* 10: ENEURO.0238–21.2023.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0238-21.2023>
55. *Haggerty DL, Munoz B, Pennington T, Viana Di Prisco G, Grecco GG, Atwood BK* (2022) The role of anterior insular cortex inputs to dorsolateral striatum in binge alcohol drinking. *eLife* 11: e77411.
<https://doi.org/10.7554/eLife.77411>
56. *Jeanblanc J, Logrip ML, Janak PH, Ron D* (2013) BDNF – mediated regulation of ethanol consumption requires the activation of the MAP kinase pathway and protein synthesis. *Eur J Neurosci* 37: 607–612.
<https://doi.org/10.1111/ejn.12067>
57. *Andreska T, Rauskolb S, Schukraft N, Lüningschrör P, Sasi M, Signoret-Genest J, Behringer M, Blum R, Sauer M, Tovote P, Sendtner M* (2020) Induction of BDNF Expression in Layer II/III and Layer V Neurons of the Motor Cortex Is Essential for Motor Learning. *J Neurosci* 40: 6289–6308.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0288-20.2020>
58. *Vandaele Y, Mahajan NR, Ottenheimer DJ, Richard JM, Mysore SP, Janak PH* (2019) Distinct recruitment of dorsomedial and dorsolateral striatum erodes with extended training. *eLife* 8: e49536.
<https://doi.org/10.7554/eLife.49536>
59. *Gourley SL, Zimmermann KS, Allen AG, Taylor JR* (2016) The Medial Orbitofrontal Cortex Regulates Sensitivity to Outcome Value. *J Neurosci* 36: 4600–4613.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4253-15.2016>
60. *Giannotti G, Barry SM, Siemsen BM, Peters J, McGinty JF* (2018) Divergent Prelimbic Cortical Pathways Interact with BDNF to Regulate Cocaine-seeking. *J Neurosci* 38: 8956–8966.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1332-18.2018>
61. *Berglind WJ, Whitfield TW, LaLumiere RT, Kalivas PW, McGinty JF* (2009) A Single Intra-PFC Infusion of BDNF Prevents Cocaine-Induced Alterations in Extracellular Glutamate within the Nucleus Accumbens. *J Neurosci* 29: 3715–3719.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5457-08.2009>
62. *Cunha* (2010) A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci* 3: 1.
<https://doi.org/10.3389/neuro.02.001.2010>
63. *Ruiz CR, Shi J, Meffert MK* (2014) Transcript specificity in BDNF-regulated protein synthesis. *Neuropharmacology* 76 Pt C: 657–663.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.004>

64. *Modarresi F, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, Fatemi RP, Magistri M, Brothers SP, van der Brug MP, Wahlestedt C* (2012) Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional upregulation. *Nat Biotechnol* 30: 453–459.
<https://doi.org/10.1038/nbt.2158>
65. *Bogacheva PO, Molchanova AI, Pravdivceva ES, Miteva AS, Balezina OP, Gaydukov AE* (2022) ProBDNF and Brain-Derived Neurotrophic Factor Prodomain Differently Modulate Acetylcholine Release in Regenerating and Mature Mouse Motor Synapses. *Front Cell Neurosci* 16: 866802.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.866802>
66. *Panja D, Kenney JW, D'Andrea L, Zalfa F, Vedeler A, Wibrand K, Fukunaga R, Bagni C, Proud CG, Bramham CR* (2014) Two-Stage Translational Control of Dentate Gyrus LTP Consolidation Is Mediated by Sustained BDNF-TrkB Signaling to MNK. *Cell Rep* 9: 1430–1445.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.016>
67. *Moy JK, Khoutorsky A, Asiedu MN, Dussor G, Price TJ* (2018) eIF4E Phosphorylation Influences Bdnf mRNA Translation in Mouse Dorsal Root Ganglion Neurons. *Front Cell Neurosci* 12: 29.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00029>
68. *Baj G, Leone E, Chao MV, Tongiorgi E* (2011) Spatial segregation of BDNF transcripts enables BDNF to differentially shape distinct dendritic compartments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 16813–16818.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1014168108>
69. *O'Neill KM, Donohue KE, Omelchenko A, Firestein BL* (2018) The 3' UTRs of Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts Differentially Regulate the Dendritic Arbor. *Front Cell Neurosci* 12: 60.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00060>
70. *Modarresi F, Pedram Fatemi R, Razavipour SF, Ricciardi N, Makhmutova M, Khoury N, Magistri M, Volmar C-H, Wahlestedt C, Faghihi MA* (2021) A novel knockout mouse model of the noncoding antisense Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) gene displays increased endogenous Bdnf protein and improved memory function following exercise. *Heliyon* 7: e07570.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07570>
71. *Bohnsack JP, Teppen T, Kyzar EJ, Dzitoyeva S, Pandey SC* (2019) The lncRNA BDNF-AS is an epigenetic regulator in the human amygdala in early onset alcohol use disorders. *Transl Psychiatr* 9: 34.
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0367-z>
72. *Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA* (2015) DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: 6807–6813.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1408355111>
73. *Ju L-S, Yang J-J, Lei L, Xia J-Y, Luo D, Ji M-H, Martynyuk AE, Yang J-J* (2017) The Combination of Long-term Ketamine and Extinction Training Contributes to Fear Erasure by Bdnf Methylation. *Front Cell Neurosci* 11: 100.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00100>
74. *Blaze J, Roth TL* (2017) Caregiver maltreatment causes altered neuronal DNA methylation in female rodents. *Dev Psychopathol* 29: 477–489.
<https://doi.org/10.1017/S0954579417000128>
75. *Wearick-Silva LE, Orso R, Martins LA, Creutzberg KC, Centeno-Silva A, Xavier LL, Grassi-Oliveira R, Mestriner RG* (2019) Dual influences of early life stress induced by limited bedding on walking adaptability and Bdnf/TrkB and Drd1/Drd2 gene expression in different mouse brain regions. *Behav Brain Res* 359: 66–72.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.10.025>
76. *Xu H, Wang J, Zhang K, Zhao M, Ellenbroek B, Shao F, Wang W* (2018) Effects of adolescent social stress and antidepressant treatment on cognitive inflexibility and Bdnf epigenetic modifications in the mPFC of adult mice. *Psychoneuroendocrinology* 88: 92–101.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.11.013>
77. *Xu H, Wang J, Jing H, Ellenbroek B, Shao F, Wang W* (2021) mPFC GABAergic transmission mediated the role of BDNF signaling in cognitive impairment but not anxiety induced by adolescent social stress. *Neuropharmacology* 184: 108412.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108412>
78. *Mizui T, Ishikawa Y, Kumanogoh H, Lume M, Matsumoto T, Hara T, Yamawaki S, Takahashi M, Shiosaka S, Itami C, Uegaki K, Saarma M, Kojima M* (2015) BDNF pro-peptide actions facilitate hippocampal LTD and are altered by the common BDNF polymorphism Val66Met. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1422336112>

79. Mizui T, Ishikawa Y, Kumanogoh H, Kojima M (2016) Neurobiological actions by three distinct subtypes of brain-derived neurotrophic factor: Multi-ligand model of growth factor signaling. *Pharmacol Res* 105: 93–98.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.12.019>
80. Camuso S, La Rosa P, Fiorenza MT, Canterini S (2022) Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: Implications for neurodevelopmental disorders. *Neurobiol Dis* 163: 105606.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105606>
81. Lanshakov DA, Sukhareva EV, Bulygina VV, Bannova AV, Shaburova EV, Kalinina TS (2021) Single neonatal dexamethasone administration has long-lasting outcome on depressive-like behaviour, Bdnf, Nt-3, p75ngfr and sorting receptors (SorCS1–3) stress reactive expression. *Sci Rep* 11: 8092.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-87652-7>
82. Menshanov PN, Lanshakov DA, Dygalo NN (2015) proBDNF Is a Major Product of bdnf Gene Expressed in the Perinatal Rat Cortex. *Physiol Res* 64(6): 925–934.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.932996>
83. Bird CW, Baculis BC, Mayfield JJ, Chavez GJ, Ontiveros T, Paine DJ, Marks AJ, Gonzales AL, Ron D, Valenzuela CF (2019) The brain-derived neurotrophic factor VAL68MET polymorphism modulates how developmental ethanol exposure impacts the hippocampus. *Genes Brain Behav* 18: e12484.
<https://doi.org/10.1111/gbb.12484>
84. Nees F, Witt SH, Dinu-Biringer R, Lourdasamy A, Tzschoppe J, Vollstädt-Klein S, Millenet S, Bach C, Poustka L, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, Bromberg U, Büchel C, Conrod PJ, Frank J, Frouin V, Gallinat J, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Irttermann B, Mann K, Martinot J-L, Paus T, Pausova Z, Robbins TW, Smolka MN, Rietschel M, Schumann G, Flor H (2015) BDNF Val66Met and reward-related brain function in adolescents: role for early alcohol consumption. *Alcohol* 49(2): 103–110.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.12.004>
85. Muschler MAN, Heberlein A, Frieling H, Vogel N, Becker C-M, Kornhuber J, Bleich S, Hillemecher T (2011) Brain-derived neurotrophic factor, Val66Met single nucleotide polymorphism is not associated with alcohol dependence. *Psychiat Genet* 21: 53–54.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32834133ab>
86. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W (2022) Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener* 11: 4.
<https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>
87. Katsu-Jiménez Y, Loria F, Corona JC, Díaz-Nido J (2016) Gene Transfer of Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) Prevents Neurodegeneration Triggered by FXN Deficiency. *Mol Therap* 24: 877–889.
<https://doi.org/10.1038/mt.2016.32>
88. Xia M, Zhao T, Wang X, Li Y, Li Y, Zheng T, Li J, Feng Y, Wei Y, Sun P (2021) Brain-derived Neurotrophic Factor and Its Applications through Nanosystem Delivery. *Iran J Pharm* 20(4): 137–151.
<https://doi.org/10.22037/ijpr.2021.115705.15484>
89. Lopes CDF, Gonçalves NP, Gomes CP, Saraiva MJ, Pego AP (2017) BDNF gene delivery mediated by neuron-targeted nanoparticles is neuroprotective in peripheral nerve injury. *Biomaterials* 121: 83–96.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.12.025>
90. Falcicchia C, Paolone G, Emerich DF, Lovisari F, Bell WJ, Fradet T, Wahlberg LU, Simonato M (2018) Seizure-Suppressant and Neuroprotective Effects of Encapsulated BDNF-Producing Cells in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Mol Therap – Methods Clin Develop* 9: 211–224.
<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.03.001>
91. Yang S, Zhu G (2022) 7,8-Dihydroxyflavone and Neuropsychiatric Disorders: A Translational Perspective from the Mechanism to Drug Development. *Curr Neuropharmacol* 20(8): 1479–1497.
<https://doi.org/10.2174/1570159X19666210915122820>
92. Miranda-Lourenço C, Ribeiro-Rodrigues L, Fonseca-Gomes J, Tanqueiro SR, Belo RF, Ferreira CB, Rei N, Ferreira-Manso M, De Almeida-Borlido C, Costa-Coelho T, Freitas CF, Zavalco S, Mouro FM, Sebastião AM, Xapelli S, Rodrigues TM, Diógenes MJ (2020) Challenges of BDNF-based therapies: From common to rare diseases. *Pharmacol Res* 162: 105281.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105281>
93. Yaar M, Arble BL, Stewart KB, Qureshi NH, Kowall NW, Gilchrist BA (2008) p75NTR Antagonistic Cyclic Peptide Decreases the Size of β Amyloid-Induced Brain Inflammation. *Cell Mol Neurobiol* 28: 1027–1031.
<https://doi.org/10.1007/s10571-008-9298-6>

94. Yang T, Tran KC, Zeng AY, Massa SM, Longo FM (2020) Small molecule modulation of the p75 neurotrophin receptor inhibits multiple amyloid beta-induced tau pathologies. *Sci Rep* 10: 20322. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77210-y>
95. Mossa AH, Galan A, Cammisotto PG, Velasquez Flores M, Shamout S, Barcelona P, Saragovi HU, Campeau L (2020) Antagonism of proNGF or its receptor p75NTR reverses remodelling and improves bladder function in a mouse model of diabetic voiding dysfunction. *Diabetologia* 63: 1932–1946. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05222-4>
96. Allen Reference Atlas – Human Brain [brain atlas]. Available from atlas.brain-map.org.
97. Allen Reference Atlas – Mouse Brain [brain atlas]. Available from atlas.brain-map.org.
98. Allen Institute for Brain Science (2004). Allen Mouse Brain Atlas [dataset]. Available from mouse.brain-map.org. Allen Institute for Brain Science (2011).

Projection Neurons of the Prefrontal Cortex, their Participation in the Formation of Various Forms of Behavior and Expression in them of Brain-derived Neurotrophic Factor

U. S. Drozd^a, Y. A. Frik^{a, b}, A. V. Smagin^a, and D. A. Lanshakov^{a, b, c, *}

^a*The Institute of Cytology and Genetic SB RAS, Novosibirsk, Russia*

^b*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

^c*Novosibirsk Medical State University, Novosibirsk, Russia*

^{*}*e-mail: lanshakov@bionet.nsc.ru*

The prefrontal cortex (PFC) plays a key role in cognitive plasticity and is involved in various processes of higher nervous activity. At the same time, studying the processes underlying various forms of behavior in which PFC neurons participate is a non-trivial task. The associative functions of the PFC are associated with the nature of the connectivity of this structure with other areas of the brain, which, according to recent data, is much more complex than previously thought. Thus, it becomes clear that the axons of PFC projection neurons have many collaterals projecting to many different targets in the brain. In this review, we highlight the latest results in studying the connectivity of PFC neurons using the latest methods for analyzing projections and single-cell transcriptomes. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays an important role in the functioning of these neurons and their projection targets, but the transport of this neurotrophin by PFC projection neurons to structures where it is not locally expressed may be especially important. We review recent results mapping such neurons in the PFC, highlighting *Bdnf* expression and potential role in the pathogenesis of mental disorders.

Keywords: prefrontal cortex, connectivity, projection neurons, brain-derived neurotrophic factor