

РОЛЬ ГЛИАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

УДК 612.81:616.8–002–056.7

Поступила 13.08.2015 г.



Т.В. Шишкина, аспирант кафедры нейротехнологий Института биологии и биомедицины¹;

лаборант отдела молекулярно-клеточных технологий ЦНИЛ²;

М.В. Ведунова, д.б.н., зав. лабораторией по разработке методов нейропротекции Института биологии и биомедицины¹; старший научный сотрудник отдела биохимии ЦНИЛ²;

Т.А. Мищенко, к.б.н., младший научный сотрудник отдела молекулярно-клеточных технологий ЦНИЛ²; младший научный сотрудник лаборатории по изучению фармакологических свойств нейротропных лекарственных средств Института биологии и биомедицины¹;

И.В. Мухина, д.б.н., профессор, зав. ЦНИЛ²; зав. кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова²; профессор кафедры нейротехнологий Института биологии и биомедицины¹; ведущий научный сотрудник группы криоконсервации тканей и биотехнологий³

¹Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, Н. Новгород, 603155, Верхне-Волжская набережная, 18

Глиальный нейротрофический фактор (GDNF) — один из наиболее важных факторов выживания нейронов, способствующий дифференцировке и поддержанию различных популяций клеток центральной и периферической нервной системы. В отличие от многих других нейротрофических факторов GDNF не связывается со своим рецептором напрямую, для реализации его биологических функций необходимо присутствие корецептора, играющего роль посредника при взаимодействии с GDNF-рецептором. В качестве основного рецептора для GDNF выступает рецептор с тирозинкиназной активностью Ret, запускающий под действием GDNF последующий внутриклеточный молекулярный каскад.

Особый интерес исследователей к данному нейротрофическому фактору вызван тем, что среди других нейротрофических факторов GDNF обладает мощным нейропротективным эффектом. В связи с этим в последние годы идет активное изучение этого фактора как возможного корректора при различных нарушениях работы нервной системы, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях.

В обзоре собрана основная информация о молекулярном строении GDNF и его рецепторов, рассмотрены механизмы реализации основных функций нейротрофического фактора, начиная с образования активного рецепторного комплекса, последующего запуска внутриклеточных сигнальных каскадов и проявления соответствующего клеточного ответа. Приведены данные публикаций, указывающие на возможность влияния GDNF на синаптогенез.

Ключевые слова: глиальный нейротрофический фактор; GDNF; корецепторы; GFR α ; рецептор с тирозинкиназной активностью Ret.

English

The Role of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in the Functioning of the Nervous System (Review)

T.V. Shishkina, PhD Student, Neurotechnology Department, Institute of Biology and Biomedicine¹;

Laboratory Technician, Molecular and Cell Technologies Department, Central Research Laboratory²;

M.V. Vedunova, DSc, Head of the Laboratory for Neuroprotection Methods Development, Institute of Biology and Biomedicine¹; Senior Researcher, Biochemistry Department, Central Research Laboratory²;

T.A. Mishchenko, PhD, Junior Researcher, Molecular and Cell Technologies Department, Central Research Laboratory²; Junior Researcher, Laboratory for Pharmacological Properties of Neurotropic Drugs Research, Institute of Biology and Biomedicine¹;

I.V. Mukhina, DSc, Professor, Head of the Central Research Laboratory²; Head of the Department Normal Physiology named after N.Y. Belenkov²; Professor, Neurotechnology Department, Institute of Biology and Biomedicine¹; Leading Researcher, Group of Tissues Cryopreservation and Biotechnology³

Для контактов: Ведунова Мария Валерьевна, e-mail: Mvedunova@yandex.ru

¹Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

³Privolzhsky Federal Research Medical Center, Ministry of Health of the Russian Federation, 18 Verkhne-Volzhsкая naberezhnaya St., Nizhny Novgorod, 603155, Russian Federation

Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) is one of the most important factors participating in the neuronal survival as well as promoting the differentiation and maintenance of various cellular populations in the central and peripheral nervous systems. In contrast to other neurotrophic factors, GDNF does not directly bind to its receptor. For the implementation of GDNF biological functions, the presence of co-receptor, acting as a mediator in the interaction with the receptor, is necessary required. Receptor with tyrosine kinase activity (Ret) regarded as the main receptor to GDNF, able to subsequent launch an intracellular molecular cascade.

Particular attention to GDNF investigation caused by the fact that, among other neurotrophic factors GDNF has potent neuroprotective effect. Therefore, GDNF is considered as a possible factor for the correction of various nervous system disorders, including neurodegenerative diseases.

In this review basic information concerning the molecular structure of GDNF and its receptors as well as the mechanisms for implementation the main functions of GDNF from the beginning of active receptor complex formation to the subsequent launching of intracellular signaling cascades until appropriate cellular response achieving, is collected. Furthermore, the review contains the data, indicating the possible GDNF effect on synaptogenesis.

Key words: glial cell line-derived neurotrophic factor; GDNF; co-receptors; GFR α ; receptor with tyrosine kinase activity Ret.

Нейротрофические факторы — полипептиды, которые регулируют развитие, поддержание, функционирование и пластичность центральной нервной системы позвоночных. Хотя первоначально эти факторы были определены как факторы выживания нейронов, они также контролируют многие другие нейронные процессы, начиная от клеточной пролиферации, дифференцировки аксонов, роста дендритов и модуляции синаптической передачи до функциональной активности нейронных ансамблей [1, 2].

Действие нейротрофических факторов заключается в модуляции биологических процессов, осуществляемых на различных уровнях. В общем виде это влияние состоит в регуляции экспрессии генов функционально значимых белков, рецепторов, медиаторов и, соответственно, во включении и/или выключении альтернативных регуляторных систем [3–5].

Один из эндогенных нейротрофических факторов, рассматривающийся как мощный терапевтический агент, — глиальный нейротрофический фактор (GDNF). Основное его действие связано с влиянием на центральную нервную систему, однако описаны его функции и в других тканях [6–8].

GDNF — необходимый фактор для нормального развития мозга в процессе эмбриогенеза, он способствует выживанию и дифференцировке различных популяций нейронов. GDNF играет важную нейропротективную роль при нейродегенеративных заболеваниях, патологиях центральной нервной системы. Многие работы указывают на его терапевтическое действие при болезни Паркинсона, ишемии головного мозга. Однако механизмы реализации действия GDNF раскрыты не до конца [9–12].

Структура глиального нейротрофического фактора

Глиальный нейротрофический фактор был впервые выделен из глиальных клеток в 1993 г. и охарактеризован как фактор выживания эмбриональных дофаминергических нейронов мозга в культуре. Позже

стало ясно, что GDNF также действует как мощный нейротрофический фактор для других типов нейронов *in vivo* в центральной и периферической нервной системе [13, 14].

GDNF является белковой молекулой, которая содержит цистеиновый «узел» и характеризуется двумя длинными сигнальными последовательностями, образованными парами антипараллельных β -нитей [15]. Для формирования димера мономеры связываются в положении «головка–хвост». В связи с антипараллельным расположением структура GDNF имеет лево-правую симметрию, которая указывает на то, что в структуре нейротрофина присутствует симметричный участок связывания димеризованного рецептора. Структурно-функциональный анализ показал, что первые 39 аминокислот на N-конце GDNF не требуются для его биологической активности. 3D-структуры на N-конце отсутствуют. С-конец имеет решающее значение для стабильности и биологической активности GDNF, поскольку на С-конце нейротрофина расположены β -спираль и сигнальные последовательности, участвующие в связывании GDNF с GFR α 1-рецептором [16–18].

Незрелая молекула GDNF состоит из 211 аминокислот, участков расщепления сигнальной последовательности и продомена. Зрелые молекулы имеют молекулярную массу 35 кДа и состоят из 134 аминокислот. В процессе созревания происходит гликозилирование белка и образование гомодимера за счет ковалентных дисульфидных связей [13]. Именно в форме гликозилированного гомодимера реализуются различные биологические функции данного нейротрофического фактора. GDNF синтезируется в виде белка-предшественника — pro-GDNF.

Установлены две формы незрелого пептида: (a)pro-GDNF и (b)pro-GDNF. Образование двух различных изоформ фермента обусловлено альтернативным сплайсингом мРНК. Показано, что (b)pro-GDNF способен индуцировать Ca²⁺-зависимую деполяризацию нейронов [19]. Обнаружено, что изоформа (a)pro-GDNF локализуется в аппарате Гольджи, в то время как (b)pro-GDNF относится к секреторной фракции. Роль

различных изоформ GDNF в настоящее время не определена. В человеческом мозге обнаружены дополнительные изоформы белка, одна из которых характерна для пациентов с болезнью Альцгеймера [20].

Ген GDNF локализуется на хромосоме 5p12-P13.1. Он содержит два экзона, один из которых кодирует зрелый белок GDNF, а также сайт расщепления, используемый при обработке белка-предшественника pro-GDNF [21, 22].

Семейство GDNF состоит из четырех членов: глиальный нейротрофический фактор, нейротурин, артемин и перзепфин. Все они играют важную роль в поддержании жизнеспособности, пролиферации, дифференцировки и миграции популяций нейронов [23].

Нейротурин (neurturin, NRTN) примерно на 42% гомологичен последовательности зрелого GDNF. Доказано влияние NRTN на выживаемость дофаминергических нейронов как *in vitro*, так и *in vivo* [24–26]. Несмотря на гомологию и способность связываться с рецепторами той же группы, биологические эффекты NRTN отличаются от GDNF-опосредованных эффектов.

Перзепфин (persephin, PSPN) примерно на 40% идентичен GDNF и NRTN. Как и все другие члены семейства GDNF, он поддерживает жизнедеятельность многих, в том числе дофаминергических, нейронов мозга, мотонейронов и базальных холинергических нейронов переднего мозга [27–31].

Артемин (artemin, ARTN) — самый отдаленный член семейства GDNF, он на 36% гомологичен GDNF. Показано, что артемин способствует поддержанию выживания сенсорных и симпатических нейронов в культуре. Он способен предотвратить нейропатические боли, морфологические и нейрохимические изменения в мозге животных. Однако экспрессия данного члена семейства ограничена периодом эмбрионального развития [32–37].

Рецепторы GDNF

Сигнализация GDNF опосредована связыванием с мембрано-связанным рецептором, состоящим из двух единиц. Одной из них является лиганд-связывающий компонент, специфический для семейства лигандов GDNF-коррецептор $GFR\alpha$, другой — рецептор с тирозинкиназной активностью Ret. Вместе они образуют функциональный блок рецепторов для связывания GDNF [38–40].

Семейство коррецепторов $GFR\alpha$ состоит из четырех представителей ($GFR\alpha$ 1–4), которые определяют специфику лиганда и выступают в качестве дополнительных коррецепторов для GDNF [41]. В структуре $GFR\alpha$ отсутствует внутриклеточный домен, поэтому данный рецептор выполняет роль передатчика сигнала к другим белкам, в частности к рецептору с тирозинкиназной активностью Ret, который в свою очередь активирует несколько внутриклеточных сигнальных каскадов [23, 42, 43].

GDNF оказывает действие не только в месте синтеза, но и дистанционно. Установлено, что нейроны способны к эндоцитозу молекул нейротрофического фактора. Поглощенный телами и проксимальными дендритами

по системе ретроградного транспорта GDNF доставляется в тело и афферентные синапсы [44–47].

Каждый лиганд семейства GDNF имеет предпочтительные $GFR\alpha$ -коррецепторы: $GFR\alpha$ 1 — для GDNF [38, 39], $GFR\alpha$ 2 — для нейротурин [48–51], $GFR\alpha$ 3 — для артемина [32, 52, 53] и $GFR\alpha$ 4 — для перзепфина [54, 55].

$GFR\alpha$ 1-рецептор в своей структуре имеет три домена (D1, D2 и D3), которые являются общими для всех млекопитающих. $GFR\alpha$ 1 (молекулярная масса около 47 кДа) состоит из 468 аминокислот, есть три потенциальных N-связанных сайта гликозилирования. Показано, что этот белок связывается с поверхностью клетки при помощи GPI-якоря (гликозилфосфатидилинитольный якорь). Также $GFR\alpha$ 1 может выступать в качестве альтернативного рецептора для нейротурин с целью активации Ret. Однако связывание NRTN с $GFR\alpha$ 1 гораздо слабее, чем с $GFR\alpha$ 2 [38, 56–58].

В 1997 г. были определены изоформы $GFR\alpha$ 1, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга, — $GFR\alpha$ 1a и $GFR\alpha$ 1b [51, 59, 60]. $GFR\alpha$ 1a экспрессируется во всех отделах нервной системы, а $GFR\alpha$ 1b был найден в периферических тканях [53, 59–61].

Комплекс GDNF/ $GFR\alpha$ для дальнейшей передачи сигнала связывается с Ret, который является общим сигнальным рецептором для лигандов семейства глиального нейротрофического фактора (GFLs) (рис. 1) [42, 56, 62, 63].

Ген, кодирующий рецептор с тирозинкиназной активностью Ret, является протоонкогеном, который был идентифицирован в 1985 г. Установлено, что он участвует в активации перестройки ДНК [64].

Ret — трансмембранный белок, в своей внеклеточной части содержит четыре кадгерин-подобных повтора, сайт связывания кальция и цистеин-обогащенный домен. Отличие внеклеточной области молекулы Ret от других рецепторных тирозинкиназ в том, что в ней отсутствуют лейциновые повторы, иммуно-

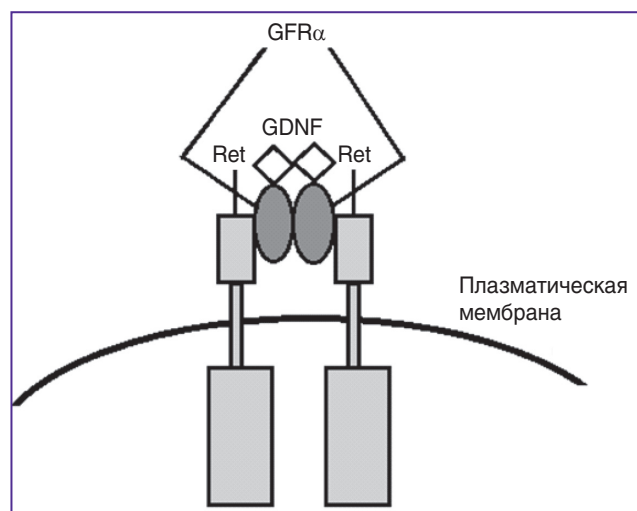


Рис. 1. Активация Ret-сигнализации GDNF. GDNF — глиальный нейротрофический фактор; $GFR\alpha$ — специфический коррецептор для GDNF; Ret — рецептор с тирозинкиназной активностью

глобулин и фибронектин-подобные домены, которые являются общими для многих других подобных рецепторов [65–67]. Внутриклеточная часть — типичный домен тирозинкиназы, состоящий из двух частей. Тирозинкиназный домен опосредует автофосфорилирование после активации рецептора. На основе гомологии с кадгерином кадгерин-подобные домены могут опосредовать клеточную адгезию, однако их

функции в настоящее время недостаточно определены [68]. Сайт связывания кальция, расположенный между вторым и третьим кадгерин-подобными доменами, необходим для фолдинга, секреции и передачи сигнала [69–72]. Цистеин-обогащенный домен содержит 16 остатков цистеина и играет роль в связывании с корецептором GFR α [73].

Центральные функции Ret осуществляет его внут-

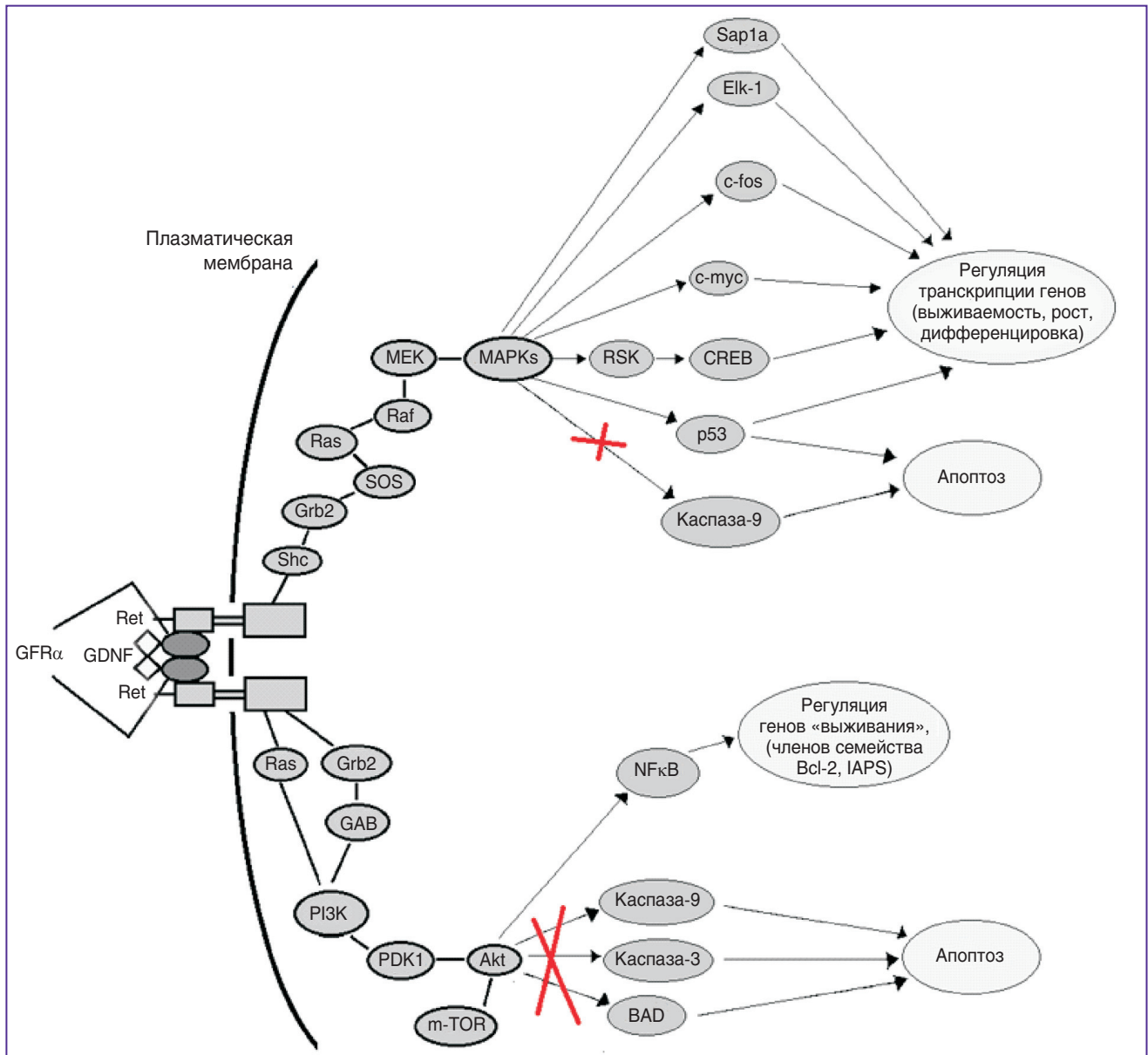


Рис. 2. Схема сигнальных путей GDNF через GFR α /Ret-рецепторный комплекс. Akt — протеинкиназа B; BAD — проапоптотический белок; c-fos — белок-регулятор транскрипции ряда индуцибельных генов; c-myc — ген, кодирующий белок — фактор транскрипции; CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор; Elk-1 — ETS-домен-содержащий белок, активатор транскрипции; GAB — адапторный белок, активатор PI3K; GDNF — глиальный нейротрофический фактор; GFR α — специфический корецептор для GDNF; Grb2 — адапторный белок; m-TOR — протеинкиназа серин-треониновой специфичности; MAPK — митоген-активирующаяся протеинкиназа; MEK — киназа MAPK; NF κ B — транскрипционный ядерный фактор каппа B; p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл; PDK1 — фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа; PI3K — фосфоинозитол-3-киназа; Raf — серин-треониновая протеинкиназа; Ras — малый ГТФ-связывающий белок; Ret — рецептор с тирозинкиназной активностью; RSK — p90 киназа рибосомального белка S6; Sap1a — фактор транскрипции; Shc — адапторный белок; SOS — фактор обмена гуаниновых нуклеотидов

рикеточный киназный домен. Лиганд-индуцированная Ret-димеризация двух расположенных рядом каталитических доменов приводит к взаимному трансфосфорилированию и дальнейшей передаче сигнала внутриклеточным белкам [74–76].

Ret-опосредованная сигнализация GDNF включает два основных сигнальных каскада, которые способствуют выживанию клеток в различных нейрональных и ненейрональных популяциях: Ras/ERK (MAPK)- и PI3K/Akt-пути (рис. 2).

Митоген-активированный протеинкиназный (MAPK) путь является эволюционно наиболее ранним и играет фундаментальную роль в регулировке различных клеточных процессов, включая эмбриогенез, пролиферацию, рост клеток, их дифференциацию или выживание, которые основаны на сигналах, полученных с поверхности клетки, а также о метаболическом состоянии клетки [77–79].

Запуск комплексом GDNF/GFR α /Ret MAPK-каскада приводит к активации в ядре нескольких транскрипционных факторов (в том числе c-fos и c-myc, p53, SMAD1–4, Sap1a, SP1 и Elk-1), участвующих в контроле подвижности клеток, пролиферации, дифференциации или выживания [77, 80, 81]. Известный эффект увеличения выживаемости осуществляется через фосфорилирование и активацию RSK (p90 рибосомальная S6 киназа), которая затем фосфорилирует транскрипционный фактор CREB, что приводит к активации генов «выживания» [82, 83].

Фосфоинозитол-3-киназа (PI3K) является главным регулятором выживания различных клеточных популяций [84]. Известны два основных пути активации PI3K: 1) PI3K может быть непосредственно активирована GTP-связанным Ras, 2) активация с помощью формирования Grb2/GAB1/2-комплекса. Сигнальный путь PI3K/Akt способен подавлять действие каспазы-3 и -9, апоптотический белок BAD, активировать гены «выживания» (Bcl-2 и IAPs), а также фосфорилировать транскрипционные факторы, подавляя их способность активировать апоптотические гены [85, 86].

Экспрессия GFR α в районах, лишенных Ret, и способность GDNF активировать сигнальные механизмы в клеточных линиях и первичных нейрональных культурах с низкой экспрессией Ret указывают на наличие Ret-независимого пути передачи сигнала GDNF/GFR α 1. Были идентифицированы молекулы адгезии нервных клеток (NCAM) в качестве нового рецептора для GDNF в нейронах [87]. Позже было выявлено, что NCAM также является дополнительным рецептором для еще как минимум двух членов семейства лигандов GDNF — NRTN и ARTN [88].

NCAM — молекулы некадгериновой системы адгезии, трансмембранные белки, единожды пересекающие плазматическую мембрану. Внутриклеточные домены участвуют в клеточной передаче сигнала. Большая внеклеточная часть полипептидной цепи NCAM свернута в пять иммуноглобулино-подобных доменов, а также несет один или два домена, которые представляют собой повторы, встречающиеся в молекулах фибронектина [89, 90].

Связывание GFR α 1 и NCAM приводит к формированию высокоаффинного рецептора для GDNF с последующей активацией цитоплазматической Src-подобной киназы Fyn и киназы фокусной адгезии FAK. Присутствие GDNF способствует адгезии клеток с помощью Fyn и FAK, при отсутствии GDNF GFR α 1 ингибирует NCAM-опосредованную клеточную адгезию [87, 91]. Связывание GDNF с NCAM стимулирует миграцию шванновских клеток, рост аксонов в гиппокампе и корковых нейронах вне зависимости от наличия рецептора с тирозинкиназной активностью Ret [92, 93].

Влияние GDNF на синаптогенез

Согласно современным представлениям, минимальной функциональной единицей нервной системы является нейронная сеть. Именно на уровне нейронной сети происходят процессы консолидации памяти, обработки и передачи информации [94–96]. Каждый нейрон является частью сети и постоянно участвует в передаче информации. Суммарный сигнал, получаемый от нейронов сети, приводит к изменению мембранного потенциала и генерации потенциала действия, который в свою очередь передается другим нейронам, входящим в данный функциональный ансамбль. Особый интерес представляют сведения о роли отдельных сигнальных молекул, в частности нейротрофических факторов, в работе целостной сети.

Некоторые представители семейства GFLs участвуют не только в развитии синапсов, но и в синаптической пластичности. Показано, что GDNF способен стимулировать высвобождение нейротрансмиттера в дофаминергических нейронах среднего мозга и нервно-мышечных синапсах и, таким образом, регулировать образование и функциональные свойства синаптических окончаний. Увеличение количества кластеров пресинаптических везикул, наблюдаемое в дофаминергических нейронах среднего мозга, указывает на роль GDNF в пресинаптической дифференцировке [97, 98]. Установлено, что GDNF модулирует A-тип K⁺-каналов и, как следствие, возбудимость этих нейронов в культуре [99]. Также выявлено, что длительное применение GFLs индуцирует значительное увеличение числа и размера пресинаптических везикул и кластеров рецептора ацетилхолина (AChR), указывая, что члены семейства GFLs способны координировать развитие нервно-мышечных синапсов через пре- и постсинаптические механизмы [100]. Показано, что GDNF в культуре дофаминергических нейронов вызывает быстрое и обратимое повышение возбудимости нейронов. Этот эффект, по всей вероятности, опосредован подавлением K⁺-каналов с помощью механизма, который включает активацию MAPK. GDNF также вызывает увеличение проницаемости Ca²⁺-каналов. Изменения в возбудимости нейронов и ионных каналов ведут к функциональной модуляции синаптической передачи. Таким образом, GDNF может рассматриваться как вещество, активно влияющее на паттерн сетевой функциональной активности нейронной сети [101, 102].

Особый интерес вызывают исследования роли GDNF и его основного рецептора в стабилизации синаптических контактов на ранних стадиях синаптогенеза. При изучении времени экспрессии и локализации GDNF и рецептора в развивающемся гиппокампе установлено, что GDNF и GFR α 1 являются лиганд-индуцируемыми молекулами клеточной адгезии [103]. Иммуобилизованный источник экзогенного рецептора GFR α 1, имитирующего постсинаптическую локализацию, способен индуцировать дифференциацию нейронов гиппокампа. Подобные эффекты были получены для возбуждающих и тормозных нейронов гиппокампа [103]. Тем не менее актуальным остается решение вопроса, является ли этот механизм общим для всех нейрональных популяций. Показано, что развитие пресинаптической терминали, индуцированное GDNF, не зависит от Ret-опосредованных внутриклеточных механизмов и частично зависит от NCAM. Таким образом, в развитии, вероятнее всего, участвуют дополнительные эффекторные молекулярные реакции [104, 105]. Способность GDNF вызывать трансгомофильные взаимодействия между молекулами GFR α 1 может рассматриваться как один из механизмов синаптогенеза. Данный механизм связан с действием как растворимых, так и мембрано-связанных молекул [106].

Исследования показали, что нейротрофические факторы GDNF и BDNF способны стимулировать промоторную активность GluR2-субъединиц AMPA-рецепторов, играющих важную роль в синаптогенезе и формировании нейронной сети, а также в синаптической пластичности, в том числе долговременной потенциации (LTP) и долговременной депрессии (LTD) [107, 108, 109], через нейронподавляющий элемент (NRSE) [110].

Заключение

GDNF играет ключевую роль в нейрогенезе, а также является необходимым фактором для поддержания жизнеспособности и функционирования нейронов. Защитное действие GDNF опосредовано его способностью блокировать апоптоз, запуская в клетке сигнальные каскады, влияющие на экспрессию генов. GDNF реализует нейротрофическую активность через формирование активного комплекса со своими рецепторами — GDNF/GFR α /Ret. Данный комплекс активизирует работу сигнальных путей MAPK и PI3K, результатом действия которых является активация транскрипционных факторов, а также подавление проапоптотических белков и каспаз.

Несмотря на это, механизмы физиологического действия GDNF, а также весь спектр его нейротрофического потенциала до конца не выяснены. Исследование всех аспектов влияния GDNF на адаптацию нейронных сетей мозга к стресс-условиям, а также решение проблемы прохождения белка через гематоэнцефалический барьер могут дать толчок к разработке новых терапевтических стратегий и созданию лекарственных средств на основе использования данного нейротрофического фактора.

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2014–2020 годы». Соглашение о предоставлении субсидии №14.578.21.0094 от 24.11.2014 г. (уникальный идентификатор проекта RFMEFI57814X0094).

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Chao M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(4): 299–309, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1078>.
2. Davies A.M. Regulation of neuronal survival and death by extracellular signals during development. *EMBO J* 2003; 22(11): 2537–2545, <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/cdg254>.
3. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга: справочно-информационное издание. CD-версия. М; 2004. Gomazkov O.A. *Neurotroficheskie faktory mozga: spravocno-informatsionnoe izdanie*. CD-versiya [Brain-derived neurotrophic factor: the reference edition. CD-version]. Moscow; 2004.
4. Sakharnova T.A., Vedunova M.V., Mukhina I.V. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its role in the functioning of the central nervous system. *Neurochemical Journal* 2012; 6(4): 251–259, <http://dx.doi.org/10.1134/s1819712412030129>.
5. Vedunova M.V., Mishchenko T.A., Mitroshina E.V., Mukhina I.V. TrkB-mediated neuroprotective and antihypoxic properties of brain-derived neurotrophic factor. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 453901, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/453901>.
6. Costantini F., Shakya R. GDNF/Ret signaling and the development of the kidney. *Bioessays* 2006; 28(2): 117–127, <http://dx.doi.org/10.1002/bies.20357>.
7. Naughton C.K., Jain S., Strickland A.M., Gupta A., Milbrandt J. Glial cell-line derived neurotrophic factor-mediated RET signaling regulates spermatogonial stem cell fate. *Biol Reprod* 2006; 74(2): 314–321, <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.105.047365>.
8. Mironov V.I., Romanov A.S., Simonov A.Y., Vedunova M.V., Kazantsev V.B. Oscillations in a neurite growth model with extracellular feedback. *Neurosci Lett* 2014; 570: 16–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.041>.
9. Mickiewicz A.L., Kordower J.H. GDNF family ligands: a potential future for Parkinson's disease therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10(6): 703–711, <http://dx.doi.org/10.2174/187152711797247876>.
10. Duarte E.P., Curcio M., Canzoniero L.M., Duarte C.B. Neuroprotection by GDNF in the ischemic brain. *Growth Factors* 2012; 30(4): 242–257, <http://dx.doi.org/10.3109/08977194.2012.691478>.
11. Allen S.J., Watson J.J., Shoemark D.K., Barua N.U., Patel N.K. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther* 2013; 138(2): 155–175, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.004>.
12. Vedunova M.V., Sakharnova T.A., Mitroshina E.V., Shishkina T.V., Astrakhanova T.A., Mukhina I.V. Antihypoxic and neuroprotective properties of BDNF and GDNF in vitro and in vivo under hypoxic conditions. *Sovremennye tehnologii v medicinie* 2014; 6(4): 38–47.
13. Lin L.F., Doherty D.H., Lile J.D., Bektesh S., Collins F.

GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 1993; 260(5111): 1130–1132, <http://dx.doi.org/10.1126/science.8493557>.

14. He Z., Jiang J., Kokkinaki M., Golestaneh N., Hofmann M.C., Dym M. GDNF upregulates c-Fos transcription via the Ras/Erk1/2 pathway to promote mouse spermatogonial stem cell proliferation. *Stem Cells* 2008; 26(1): 266–278, <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2007-0436>.

15. Eigenbrot C., Gerber N. X-ray structure of glial cell-derived neurotrophic factor at 1.9 Å resolution and implications for receptor binding. *Nat Struct Biol* 1997; 4(6): 435–438, <http://dx.doi.org/10.1038/nsb0697-435>.

16. Chen Z.Y., He Z.Y., He C., Lu C.L., Wu X.F. Human glial cell-line-derived neurotrophic factor: a structure-function analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268(3): 692–696, <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.2196>.

17. Chen Z., He Z., He C., Lu C., Wu X. A structure-function analysis of human GDNF. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2000; 32(3): 243–247.

18. Parkash V., Lindholm P., Peränen J., Kalkkinen N., Oksanen E., Saarma M., Leppänen V.M., Goldman A. The structure of the conserved neurotrophic factors MANF and CDNF explains why they are bifunctional. *Protein Eng Des Sel* 2009; 22(4): 233–241, <http://dx.doi.org/10.1093/protein/gzn080>.

19. Lonka-Nevalaita L., Lume M., Leppänen S., Jokitalo E., Peränen J., Saarma M. Characterization of the intracellular localization, processing, and secretion of two glial cell line-derived neurotrophic factor splice isoforms. *J Neurosci* 2010; 30(34): 11403–11413, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5888-09.2010>.

20. Airavaara M., Pletnikova O., Doyle M.E., Zhang Y.E., Troncoso J.C., Liu Q.R. Identification of novel GDNF isoforms and cis-antisense GDNFOS gene and their regulation in human middle temporal gyrus of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2011; 286(52): 45093–45102, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.310250>.

21. Schindelbauer D., Schuffenhauer S., Gasser T., Steinkasserer A., Meitinger T. The gene coding for glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) maps to chromosome 5p12-p13.1. *Genomics* 1995; 28(3): 605–607, <http://dx.doi.org/10.1006/geno.1995.1202>.

22. Woodbury D., Schaar D.G., Ramakrishnan L., Black I.B. Novel structure of the human GDNF gene. *Brain Res* 1998; 803(1–2): 95–104, [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00627-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00627-1).

23. Sariola H., Saarma M. Novel functions and signalling pathways for GDNF. *J Cell Sci* 2003; 116(Pt 19): 3855–3862, <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.00786>.

24. Kotzbauer P.T., Lampe P.A., Heuckeroth R.O., Golden J.P., Creedon D.J., Johnson E.M. Jr., Milbrandt J. Neurturin, a relative of glial-cell-line-derived neurotrophic factor. *Nature* 1996; 384(6608): 467–470, <http://dx.doi.org/10.1038/384467a0>.

25. Horger B.A., Nishimura M.C., Armanini M.P., Wang L.S., Poulsen K.T., Rosenblad C., Kirik D., Moffat B., Simmons L., Johnson E. Jr., Milbrandt J., Rosenthal A., Bjorklund A., Vanden R.A., Hynes M.A., Phillips H.S. Neurturin exerts potent actions on survival and function of midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci* 1998; 18(13): 4929–4937.

26. Zihlmann K.B., Ducray A.D., Schaller B., Huber A.W., Krebs S.H., Andres R.H., Seiler R.W., Meyer M., Widmer H.R. The GDNF family members neurturin, artemin and persephin promote the morphological differentiation of cultured ventral mesencephalic dopaminergic neurons. *Brain Res Bull* 2005; 68(1–2): 42–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.10.012>.

27. Widenfalk J., Nosrat C., Tomac A., Westphal H., Hoffer B., Olson L. Neurturin and glial cell line-derived neurotrophic factor receptor-beta (GDNFR-beta), novel proteins related to GDNF

and GDNFR-alpha with specific cellular patterns of expression suggesting roles in the developing and adult nervous system and in peripheral organs. *J Neurosci* 1997; 17(21): 8506–8519.

28. Luukko K., Saarma M., Thesleff I. Neurturin mRNA expression suggests roles in trigeminal innervation of the first branchial arch and in tooth formation. *Dev Dyn* 1998; 213(2): 207–219, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199810\)213:2<207::AID-AJA6>3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199810)213:2<207::AID-AJA6>3.0.CO;2-K).

29. Milbrandt J., de Sauvage F.J., Fahrner T.J., Baloh R.H., Leitner M.L., Tansey M.G., Lampe P.A., Heuckeroth R.O., Kotzbauer P.T., Simburger K.S., Golden J.P., Davies J.A., Vejsada R., Kato A.C., Hynes M., Sherman D., Nishimura M., Wang L.C., Vanden R., Moffat B., Klein R.D., Poulsen K., Gray C., Garce A., Johnson E.M. Jr. Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron* 1998; 20(2): 245–253, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80453-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80453-5).

30. Golden J.P., DeMaro J.A., Osborne P.A., Milbrandt J., Johnson E.M. Jr. Expression of neurturin, GDNF, and GDNF family-receptor mRNA in the developing and mature mouse. *Exp Neurol* 1999; 158(2): 504–528, <http://dx.doi.org/10.1006/exnr.1999.7127>.

31. Golden J.P., Milbrandt J., Johnson E.M. Jr. Neurturin and persephin promote the survival of embryonic basal forebrain cholinergic neurons in vitro. *Exp Neurol* 2003; 184(1): 447–455, <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2003.07.999>.

32. Baloh R.H., Tansey M.G., Lampe P.A., Fahrner T.J., Enomoto H., Simburger K.S., Leitner M.L., Araki T., Johnson E.M. Jr., Milbrandt J. Artemin, a novel member of the GDNF ligand family, supports peripheral and central neurons and signals through the GFRalpha3-RET receptor complex. *Neuron* 1998; 21(6): 1291–1302, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80649-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80649-2).

33. Nishino J., Mochida K., Ohfuji Y., Shimazaki T., Meno C., Ohishi S., Matsuda Y., Fujii H., Saijoh Y., Hamada H. GFR alpha3, a component of the artemin receptor, is required for migration and survival of the superior cervical ganglion. *Neuron* 1999; 23(4): 725–736, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)80031-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(01)80031-3).

34. Honma Y., Araki T., Gianino S., Bruce A., Heuckeroth R., Johnson E., Milbrandt J. Artemin is a vascular-derived neurotrophic factor for developing sympathetic neurons. *Neuron* 2002; 35(2): 267–282, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00774-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00774-2).

35. Gardell L.R., Wang R., Ehrenfels C., Ossipov M.H., Rossomando A.J., Miller S., Buckley C., Cai A.K., Tse A., Foley S.F., Gong B., Walus L., Carmillo P., Worley D., Huang C., Engber T., Pepinsky B., Cate R.L., Vanderah T.W., Lai J., Sah D.W., Porreca F. Multiple actions of systemic artemin in experimental neuropathy. *Nat Med* 2003; 9(11): 1383–1389, <http://dx.doi.org/10.1038/nm944>.

36. Bennett D.L., Boucher T.J., Michael G.J., Popat R.J., Malcangio M., Averill S.A., Poulsen K.T., Priestley J.V., Shelton D.L., McMahon S.B. Artemin has potent neurotrophic actions on injured C-fibres. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11(4): 330–345, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2006.00106.x>.

37. Thornton P., Hatcher J.P., Robinson I., Sargent B., Franzén B., Martino G., Kitching L., Glover C.P., Anderson D., Forsmo-Bruce H., Low C.P., Cusdin F., Dosanjh B., Williams W., Steffen A.C., Thompson S., Eklund M., Lloyd C., Chessell I., Hughes J. Artemin-GFR α 3 interactions partially contribute to acute inflammatory hypersensitivity. *Neurosci Lett* 2013; 545: 23–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.04.007>.

38. Jing S., Wen D., Yu Y., Holst P.L., Luo Y., Fang M., Tamir R., Antonio L., Hu Z., Cupples R., Louis J.C., Hu S., Altrock B.W., Fox G.M. GDNF-induced activation of the ret protein tyrosine kinase is mediated by GDNFR-alpha, a novel receptor for GDNF. *Cell* 1996; 85(7): 1113–1124, [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81311-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81311-2).

39. Treanor J.J., Goodman L., de Sauvage F., Stone D.M., Poulsen K.T., Beck C.D., Gray C., Armanini M.P., Pollock R.A., Hefti F., Phillips H.S., Goddard A., Moore M.W., Buj-Bello A., Davies A.M., Asai N., Takahashi M., Vandlen R., Henderson C.E., Rosenthal A. Characterization of a multicomponent receptor for GDNF. *Nature* 1996; 382(6586): 80–83, <http://dx.doi.org/10.1038/382080a0>.
40. Aron L. Genetic analysis of dopaminergic neuron survival GDNF/Ret signaling and the Parkinson's disease-associated gene DJ-1 [dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2009.
41. Serra M.P., Quartu M., Mascia F., Manca A., Boi M., Pisu M.G., Lai M.L., Del Fiacco M. Ret, GFRalpha-1, GFRalpha-2 and GFRalpha-3 receptors in the human hippocampus and fascia dentate. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 425–438, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2005.05.003>.
42. Airaksinen M.S., Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(5): 383–394, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn812>.
43. Lucini C., Facello B., Maruccio L., Langellotto F., Sordino P., Castaldo L. Distribution of glial cell line-derived neurotrophic factor receptor alpha-1 in the brain of adult zebrafish. *J Anat* 2010; 217(2): 174–185, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01254.x>.
44. Tomac A., Widenfalk J., Lin L.F., Kohno T., Ebendal T., Hoffer B.J., Olson L. Retrograde axonal transport of glial cell line-derived neurotrophic factor in the adult nigrostriatal system suggests a trophic role in the adult. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(18): 8274–8278, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.18.8274>.
45. Leitner M.L., Molliver D.C., Osborne P.A., Vejsada R., Golden J.P., Lampe P.A., Kato A.C., Milbrandt J., Johnson E.M. Jr. Analysis of the retrograde transport of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurturin, and persephin suggests that in vivo signaling for the GDNF family is GFRalpha coreceptor-specific. *J Neurosci* 1999; 19(21): 9322–9331.
46. Rind H.B., Butowt R., von Bartheld C.S. Synaptic targeting of retrogradely transported trophic factors in motoneurons: comparison of glial cell line-derived neurotrophic factor, brain-derived neurotrophic factor, and cardiotrophin-1 with tetanus toxin. *J Neurosci* 2005; 25(3): 539–549, <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.4322-04.2005>.
47. Tsui C.C., Pierchala B.A. The differential axonal degradation of Ret accounts for cell-type-specific function of glial cell line-derived neurotrophic factor as a retrograde survival factor. *J Neurosci* 2010; 30: 5149–5158, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5246-09.2010>.
48. Baloh R.H., Tansey M.G., Golden J.P., Creedon D.J., Heuckeroth R.O., Keck C.L., Zimonjic D.B., Popescu N.C., Johnson E.M. Jr., Milbrandt J. TrnR2, a novel receptor that mediates neurturin and GDNF signaling through Ret. *Neuron* 1997; 18(5): 793–802, [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80318-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80318-9).
49. Buj-Bello A., Adu J., Piñón L.G., Horton A., Thompson J., Rosenthal A., Chinchetru M., Buchman V.L., Davies A.M. Neurturin responsiveness requires a GPI-linked receptor and the Ret receptor tyrosine kinase. *Nature* 1997; 387(6634): 721–724, <http://dx.doi.org/10.1038/42729>.
50. Klein R.D., Sherman D., Ho W.H., Stone D., Bennett G.L., Moffat B., Vandlen R., Simmons L., Gu Q., Hongo J.A., Devaux B., Poulsen K., Armanini M., Nozaki C., Asai N., Goddard A., Phillips H., Henderson C.E., Takahashi M., Rosenthal A. A GPI-linked protein that interacts with Ret to form a candidate neurturin receptor. *Nature* 1997; 387: 717–721, <http://dx.doi.org/10.1038/42722>.
51. Sanicola M., Hession C., Worley D., Carmillo P., Ehrenfels C., Walus L., Robinson S., Jaworski G., Wei H., Tizard R., Whitty A., Pepinsky R.B., Cate R.L. Glial cell line-derived neurotrophic factor-dependent RET activation can be mediated by two different cell-surface accessory proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(12): 6238–6243, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.12.6238>.
52. Naveilhan P., Baudet C., Mikaelis A., Shen L., Westphal H., Ernfors P. Expression and regulation of GFRalpha3, a glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(3): 1295–1300, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.3.1295>.
53. Widenfalk J., Tomac A., Lindqvist E., Hoffer B., Olson L. GFRalpha-3, a protein related to GFRalpha-1, is expressed in developing peripheral neurons and ensheathing cells. *Eur J Neurosci* 1998; 10(4): 1508–1517, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00192.x>.
54. Enokido Y., de Sauvage F., Hongo J.A., Ninkina N., Rosenthal A., Buchman V.L., Davies A.M. GFRalpha-4 and the tyrosine kinase Ret form a functional receptor complex for persephin. *Curr Biol* 1998; 8(18): 1019–1022, [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822\(07\)00422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822(07)00422-8).
55. Lindahl M., Poteryaev D., Yu L., Arumae U., Timmusk T., Bongarzone I., Aiello A., Pierotti M.A., Airaksinen M.S., Saarma M. Human glial cell line-derived neurotrophic factor receptor alpha 4 is the receptor for persephin and is predominantly expressed in normal and malignant thyroid medullary cells. *J Biol Chem* 2001; 276(12): 9344–9351, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m008279200>.
56. Creedon D.J., Tansey M.G., Baloh R.H., Osborne P.A., Lampe P.A., Fahrner T.J., Heuckeroth R.O., Milbrandt J., Johnson E.M. Jr. Neurturin shares receptors and signal transduction pathways with glial cell line-derived neurotrophic factor in sympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(13): 7018–7023, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.13.7018>.
57. Suvanto P., Wartiovaara K., Lindahl M., Arumae U., Moshnyakov M., Horelli-Kuitunen N., Airaksinen M.S., Palotie A., Sariola H., Saarma M. Cloning, mRNA distribution and chromosomal localisation of the gene for glial cell line-derived neurotrophic factor receptor beta, a homologue to GDNFR-alpha. *Hum Mol Genet* 1997; 6(8): 1267–1273, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/6.8.1267>.
58. Airaksinen M.S., Titievsky A., Saarma M. GDNF family neurotrophic factor signaling: four masters, one servant? *Mol Cell Neurosci* 1999; 13(5): 313–325, <http://dx.doi.org/10.1006/mcne.1999.0754>.
59. Dey B.K., Wong Y.W., Too H.P. Cloning of a novel murine isoform of the glial cell line-derived neurotrophic factor receptor. *Neuroreport* 1998; 9(1): 37–42, <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199801050-00008>.
60. Shefelbine S.E., Khorana S., Schultz P.N., Huang E., Thobe N., Hu Z.J., Fox G.M., Jing S., Cote G.J., Gagel R.F. Mutational analysis of the GDNF/RET-GDNFR alpha signaling complex in a kindred with vesicoureteral reflux. *Hum Genet* 1998; 102(4): 474–478, <http://dx.doi.org/10.1007/s004390050724>.
61. Yoong L.F., Peng Z.N., Wan G., Too H.P. Tissue expression of alternatively spliced GFRalpha1, NCAM and RET isoforms and the distinct functional consequence of ligand-induced activation of GFRalpha1 isoforms. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 139(1): 1–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molbrainres.2005.05.016>.
62. Baloh R.H., Enomoto H., Johnson E.M. Jr., Milbrandt J. The GDNF family ligands and receptors — implications for neural development. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10(1): 103–110, [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)00048-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388(99)00048-3).
63. Wang X. Structural studies of GDNF family ligands with their receptors — Insights into ligand recognition and activation of receptor tyrosine kinase RET. *Biochim Biophys*

- Acta* 2013; 1834(10): 2205–2212, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2012.10.008>.
64. Takahashi M., Ritz J., Cooper G.M. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell* 1985; 42(2): 581–588, [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90115-1](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(85)90115-1).
65. Iwamoto T., Taniguchi M., Asai N., Ohkusu K., Nakashima I., Takahashi M. cDNA cloning of mouse ret proto-oncogene and its sequence similarity to the cadherin superfamily. *Oncogene* 1993; 8(4): 1087–1091.
66. Schneider R. The human protooncogene ret: a communicative cadherin? *Trends Biochem Sci* 1992; 17(11): 468–469, [http://dx.doi.org/10.1016/0968-0004\(92\)90490-z](http://dx.doi.org/10.1016/0968-0004(92)90490-z).
67. Traugott A.L., Moley J.F. The RET protooncogene. *Cancer Treat Res* 2010; 153: 303–319, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-0857-5_17.
68. Anders J., Kjar S., Ibáñez C.F. Molecular modeling of the extracellular domain of the RET receptor tyrosine kinase reveals multiple cadherin-like domains and a calcium-binding site. *J Biol Chem* 2001; 276(38): 35808–35817, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m104968200>.
69. Nozaki C., Asai N., Murakami H., Iwashita T., Iwata Y., Horibe K., Klein R.D., Rosenthal A., Takahashi M. Calcium-dependent Ret activation by GDNF and neurturin. *Oncogene* 1998; 16(3): 293–299, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1201548>.
70. van Weering D.H., Bos J.L. Signal transduction by the receptor tyrosine kinase Ret. *Recent Results Cancer Res* 1998; 154: 271–281, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-46870-4_18.
71. van Weering D.H., Moen T.C., Braakman I., Baas P.D., Bos J.L. Expression of the receptor tyrosine kinase Ret on the plasma membrane is dependent on calcium. *J Biol Chem* 1998; 273(20): 12077–12081, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.273.20.12077>.
72. Ibáñez C.F. Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5(2): a009134, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a009134>.
73. Runeberg-Roos P., Saarma M. Neurotrophic factor receptor RET: structure, cell biology, and inherited diseases. *Ann Med* 2007; 39(8): 572–580, <http://dx.doi.org/10.1080/07853890701646256>.
74. Liu X., Vega Q.C., Decker R.A., Pandey A., Worby C.A., Dixon J.E. Oncogenic RET receptors display different autophosphorylation sites and substrate binding specificities. *J Biol Chem* 1996; 271(10): 5309–5312, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.271.10.5309>.
75. Kawamoto Y., Takeda K., Okuno Y., Yamakawa Y., Ito Y., Taguchi R., Kato M., Suzuki H., Takahashi M., Nakashima I. Identification of RET autophosphorylation sites by mass spectrometry. *J Biol Chem* 2004; 279(14): 14213–14224, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m312600200>.
76. Lemmon M.A., Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010; 141(7): 1117–1134, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.011>.
77. Dhillon A.S., Hagan S., Rath O., Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 2007; 26(22): 3279–3290, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1210421>.
78. Krishna M., Narang H. The complexity of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) made simple. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(22): 3525–3544, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-008-8170-7>.
79. Yang S.H., Sharrocks A.D., Whitmarsh A.J. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene* 2013; 513(1): 1–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.033>.
80. Raman M., Chen W., Cobb M.H. Differential regulation and properties of MAPKs. *Oncogene* 2007; 26(22): 3100–3112, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1210392>.
81. Turjanski A.G., Vaqué J.P., Gutkind J.S. MAP kinases and the control of nuclear events. *Oncogene* 2007; 26(22): 3240–3253, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1210415>.
82. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361(1473): 1545–1564, <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2006.1894>.
83. Ron D., Janak P.H. GDNF and addiction. *Rev Neurosci* 2005; 16(4): 277–285, <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro.2005.16.4.277>.
84. Manning B.D., Cantley L.C. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129(7): 1261–1274, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.009>.
85. Kim D., Chung J. Akt: versatile mediator of cell survival and beyond. *J Biochem Mol Biol* 2002; 35(1): 106–115, <http://dx.doi.org/10.5483/bmbrep.2002.35.1.106>.
86. Datta S.R., Brunet A., Greenberg M.E. Cellular survival: a play in three Acts. *Genes Dev* 1999; 13(22): 2905–2927, <http://dx.doi.org/10.1101/gad.13.22.2905>.
87. Paratcha G., Ledda F., Ibáñez C.F. The neural cell adhesion molecule NCAM is an alternative signaling receptor for GDNF family ligands. *Cell* 2003; 113(7): 867–879, [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00435-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00435-5).
88. Schmutzler B.S., Roy S., Pittman S.K., Meadows R.M., Hingtgen C.M. Ret-dependent and Ret-independent mechanisms of Gfl-induced sensitization. *Mol Pain* 2011; 7: 22, <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-7-22>.
89. Gegelashvili G., Bock E., Schousboe A., Linnemann D. Two types of amyloid precursor protein (APP) mRNA in rat glioma cell lines: upregulation via a cyclic AMP-dependent pathway. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 37(1–2): 151–156, [http://dx.doi.org/10.1016/0169-328x\(95\)00302-9](http://dx.doi.org/10.1016/0169-328x(95)00302-9).
90. Owczarek S., Kristiansen L.V., Hortsch M., Walmod P.S. Cell adhesion molecules of the NCAM family and their roles at synapses. *The Sticky Synapse* 2009; 265–299, http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-92708-4_13.
91. Ibáñez C.F. Beyond the cell surface: new mechanisms of receptor function. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396(1): 24–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.136>.
92. Canty A.J., Dietze J., Harvey M., Enomoto H., Milbrandt J., Ibáñez C.F. Regionalized loss of parvalbumin interneurons in the cerebral cortex of mice with deficits in GFRalpha1 signaling. *J Neurosci* 2009; 29(34): 10695–10705, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2658-09.2009>.
93. Sjöstrand D., Ibáñez C.F. Insights into GFRalpha1 regulation of neural cell adhesion molecule (NCAM) function from structure-function analysis of the NCAM/GFRalpha1 receptor complex. *J Biol Chem* 2008; 283(20): 13792–13898, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M800283200>.
94. Yuste R. From the neuron doctrine to neural networks. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(8): 487–497, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3962>.
95. Schlingloff D., Káli S., Freund T.F., Hájos N., Gulyás A.I. Mechanisms of sharp wave initiation and ripple generation. *J Neurosci* 2014; 20(34): 11385–11398, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0867-14.2014>.
96. Tong M.T., Peace S.T., Cleland T.A. Properties and mechanisms of olfactory learning and memory. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 238, <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00238>.
97. Bourque M.J., Trudeau L.E. GDNF enhances the synaptic efficacy of dopaminergic neurons in culture. *Eur J Neurosci* 2000; 12(9): 3172–3180, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00219.x>.
98. Nguyen Q.T., Parsadanian A.Sh., Snider W.D., Lichtman J.W. Hyperinnervation of neuromuscular junctions caused by GDNF overexpression in muscle. *Science* 1998; 279: 1725–1729, <http://dx.doi.org/10.1126/science.279.5357.1725>.

99. Yang F., Feng L., Zheng F., Johnson S.W., Du J., Shen L., Wu C.P., Lu B. GDNF acutely modulates excitability and A-type K(+) channels in midbrain dopaminergic neurons. *Nat Neurosci* 2001; 4(11): 1071–1078, <http://dx.doi.org/10.1038/nn734>.
100. Wang C.Y., Yang F., He X.P., Je H.S., Zhou J.Z., Eckermann K., Kawamura D., Feng L., Shen L., Lu B. Regulation of neuromuscular synapse development by glial cell line-derived neurotrophic factor and neurturin. *J Biol Chem* 2002; 277(12): 10614–10625, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M106116200>.
101. Wang J., Chen G., Lu B., Wu C.P. GDNF acutely potentiates Ca²⁺ channels and excitatory synaptic transmission in midbrain dopaminergic neurons. *Neurosignals* 2003; 12(2): 78–88, <http://dx.doi.org/10.1159/000071817>.
102. Weiss J.L., Burgoyne R.D. Sense and sensibility in the regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Trends Neurosci* 2002; 25(10): 489–491, [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02247-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02247-6).
103. Ledda F., Paratcha G., Sandoval-Guzmán T., Ibáñez C.F. GDNF and GFRalpha1 promote formation of neuronal synapses by ligand-induced cell adhesion. *Nat Neurosci* 2007; 10(3): 293–300, <http://dx.doi.org/10.1038/nn1855>.
104. Rutishauser U. Polysialic acid in the plasticity of the developing and adult vertebrate nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(1): 26–35, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2285>.
105. Vöikar V., Rossi J., Rauvala H., Airaksinen M.S. Impaired behavioural flexibility and memory in mice lacking GDNF family receptor alpha2. *Eur J Neurosci* 2004; 20(1): 308–312, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03475.x>.
106. Paratcha G., Ledda F. GDNF and GFRalpha: a versatile molecular complex for developing neurons. *Trends Neurosci* 2008; 31(8): 384–391, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2008.05.003>.
107. Choi D.W. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 1992; 23(9): 1261–1276, <http://dx.doi.org/10.1002/neu.480230915>.
108. Lipton S.A., Rosenberg P.A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 330(9): 613–622, <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199403033300907>.
109. Vedunova M., Sakharnova T., Mitroshina E., Perminova M., Pimashkin A., Zakharov Yu., Dityatev A., Mukhina I. Seizure-like activity in hyaluronidase-treated dissociated hippocampal cultures. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 149, <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2013.00149>.
110. Brené S., Messer C., Okado H., Hartley M., Heinemann S.F., Nestler E.J. Regulation of GluR2 promoter activity by neurotrophic factors via a neuron-restrictive silencer element. *Eur J Neurosci* 2000; 12(5): 1525–1533, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00040.x>.