ПРИМЕНЕНИЕ ОПТО- И ХЕМОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2019.11.2.21
УДК 616.858–071
Поступила 24.01.2019 г.

© **Н.И. Новиков,** д.м.н., научный сотрудник лаборатории системной организации нейронов;
Е.С. Бражник, к.б.н., научный сотрудник лаборатории системной организации нейронов;
В.Ф. Кичигина, д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории системной организации нейронов

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, ул. Институтская, 3, Пущино, Московская обл., 142290

Развитие генетики привело с созданию новых исследовательских методов — опто- и хемогенетических, которые позволяют избирательно и неинвазивно с помощью светочувствительных опсинов или модифицированных G-протеинзависимых рецепторов регулировать функцию нейронных сетей. Эти методы быстро нашли применение во многих направлениях науки о мозге, в частности в изучении процессов обучения и памяти, принятия решений и целенаправленного поведения. Светочувствительные опсины и DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs) позволяют управлять активностью отдельных нейронов и структур мозга, устанавливать степень их участия в специфических функциях нейронных сетей как в норме, так и при патологических состояниях — депрессии, зависимости от лекарств и наркотиков, нейродегенеративных заболеваниях, хронической боли.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; двигательные нарушения; базальные ганглии; дофамин; светочувствительные ионные каналы; модифицированные G-протеинзависимые рецепторы.

Как цитировать: Novikov N.I., Brazhnik E.S., Kichigina V.F. The use of optogenetic and dreadds techniques: applications to the behavioral pathology in Parkinson's disease. Sovremennye tehnologii v medicine 2019; 11(2): 150–163, https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.21

English

The Use of Optogenetic and DREADDs Techniques: Applications to the Behavioral Pathology in Parkinson's Disease (Review)

N.I. Novikov, DSc, Researcher, Laboratory of Systemic Organization of Neurons;
E.S. Brazhnik, PhD, Researcher, Laboratory of Systemic Organization of Neurons;
V.F. Kichigina, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Systemic Organization of Neurons

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, 3 Institutskaya St., Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

Recent advances in genetics have led to the development of novel optogenetic and chemogenetic tools that allow selective and remote interrogation of neural circuits using light-sensitive opsins and engineered G-protein-coupled receptors activated by inert drug-like small molecules. These novel techniques have been rapidly applied to many aspects of neuroscience, including research on learning and memory, decision making, and goal-directed behavior. By using specific light-sensitive opsins and DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs) to monitor the electrophysiological, biochemical, and behavioral outputs of specific neuronal types, the links between brain activity and behavior can be better evaluated. Additionally, optogenetics and DREADDs are beneficial in studying the pathogenesis of neurological conditions, such as depression, anxiety, pain, drug addiction, as well as neurodegenerative diseases, and may ultimately have therapeutic potential.

Key word: Parkinson's disease; movement disorders; basal ganglia; dopamine; light-sensitive ion channels; modified G-protein-coupled receptors.

Для контактов: Новиков Николай Иванович, e-mail: nikolay_novikov@hotmail.com

Введение

В течение последнего десятилетия примение опто- и хемогенетических методов позволило достичь ранее невозможных результатов при изучении организации нейронных сетей головного мозга, обеспечивающих работу органов чувств, двигательную активность и процессы мышления. Знание архитектуры нейронных микро- и макросетей открывает новые направления лечения различных неврологических расстройств, в том числе с использованием опто- и хемогенетических методов.

Болезнь Паркинсона, базальные ганглии и дофамин

Болезнь Паркинсона и моторные нарушения. Болезнь Паркинсона (БП) — комплексное и разнообразное по клиническим проявлениям патологическое состояние [1]. Типичные двигательные нарушения при БП (акинезия, брадикинезия, ригидность, тремор и трудность удержания равновесия тела) обычно связывают с гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции (substantia nigra pars compacta, SNc) и снижением содержания дофамина в стриатуме и бледном ядре (caudate-putamen). Утрата дофаминергической иннервации стриатума сопровождается нарушением функции базальных ганглиев (БГ). БГ — это нейронная сеть ядер переднего мозга, которую считают важной для обеспечения нормальной двигательной активности. Именно дезорганизация работы сети БГ обусловливает возникновение многих патологических состояний, в том числе БП [2]. БГ, получая информацию от моторного отдела коры головного мозга и таламуса, передают ее через локальные внутрибазальные круги к отделам мозга, которые участвуют в контроле двигательной активности, — верхние холмы четверохолмия, моторные ядра таламуса, мозжечок и pedunculopontine nucleus ствола мозга [3–5].

Дофамин контролирует работу нейронов стриатума, основного входящего ядра БГ, и модулирует приходящие сигналы к стриатуму [4–6]. Дофаминергические нейроны черной субстанции иннервируют ГАМК-ергические проекционные шипиковые нейроны (medium spiny neurons, MSNs) стриатума [7]. Входные ядра БГ, субталамическое ядро (subthalamic nucleus, STN) и стриатум получают информацию от моторных отделов коры головного мозга и передают ее к выходным ядрам — внутреннему сегменту бледного ядра (GPi) и ретикулярным нейронам черной субстанции (substantia nigra pars reticulata, SNr).

Проекции ГАМК-ергических нейронов стриатума образуют два независимых пути. Так называемый прямой путь (direct striato-nigral pathway) состоит из аксонов (dMSNs), экспрессирующих преимущественно дофаминовые рецепторы 1-го типа (D1Rs), которые моносинаптически заканчиваются на нейронах двух выходных ядер БГ — GPi и SNr. Нейроны непрямого пути (iMSNs striato-pallidal pathway) экспрессируют в основном дофаминовые рецепторы 2-го типа (D2Rs) и проецируются на наружный отдел бледного ядра (GP externa, GPe). В свою очередь GPe передает сигналы на GPi и SNr. Считается, что именно за счет наличия двух путей передачи информации от моторных отделов коры удается поддерживать динамический баланс между тормозными и активационными сигналами, что и обеспечивает тонкий контроль движений (см. обзоры [5, 8]). С другой стороны, нарушение баланса передачи информации по вышеперечисленным путям приводит к возникновению неврологических расстройств, в том числе БП [9, 10].

Лечение двигательных нарушений при болезни Паркинсона. На сегодняшний день нет возможности остановить или хотя бы замедлить развитие уже возникшей у человека БП. Лекарственная терапия леводопой (3,4-dihydrophenyl-L-alanine, L-dopa) в течение определенного времени значительно снижает выраженность двигательных нарушений у больных БП [11, 12]. К сожалению, через несколько лет после начала лечения у большинства пациентов развивается дискинезия (L-dopa induced dyskinesia, LID) и значительно уменьшается эффективность препарата [13].

В последние 15 лет применяют другой подход для уменьшения выраженности симптоматики БП — электрическую высокочастотную стимуляцию глубоких структур мозга (deep brain stimulation, DBS) посредством воздействия преимущественно на субталамическое ядро, но полного понимания механизма лечебного действия DBS пока нет.

В настоящее время разрабатываются новые методы лечения БП с использованием молекулярных и клеточных подходов. Они включают трансплантацию дофаминергических клеток эмбриональной черной субстанции; индуцированных полипотентных стволовых клеток человека; иммунную и противовоспалительную терапию с использованием антител; генную терапию AADC-TH-GCH (вектор, состоящий из трех генов: ароматической декарбоксилазы L-аминокислоты, тирозингидроксилазы, гуанозинтрифосфатциклогидролазы); введение с помощью вирусного носителя генов, обеспечивающих после синтеза соответствующих ферментных белков выработку дофамина или экспрессию специфических рецепторов; применение CRISP-Cas9-модификации генов, а также опто- и хемогенетические методы [14].

Экспериментальные модели болезни Паркинсона. Моделирование БП на экспериментальных животных широко применяется при изучении патофизиологических механизмов заболевания, разработке подходов для лечения двигательных нарушений, предотвращения и уменьшения тяжести вызванной длительным приемом леводопы дискинезии. Традиционно для этого используют системное введение MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) или мест-

ную инъекцию в область медиального переднемозгового пучка нейротоксина, бромированного аналога дофамина (6-OHDA, 6-hydroxydopamine hydrobromide), что позволяет получить фенотип БП у крыс, мышей и низших приматов. В последние 10 лет разработаны генетические (трансгенные) модели на мышах и крысах, по фенотипу совпадающие с БП у человека, особенно с моногенетической формой наследственной семейной БП. Все модели, как с использованием токсинов, так и трансгенные, имеют свои недостатки и преимущества, поэтому их выбор зависит от целей исследования (см. обзор [15]).

Избыточная синхронизация в моторных сетях. Главным нейрофизиологическим признаком дисфункции базальных ганглиев при БП считается появление в них синхронизованной ритмической активности в диапазоне бета-частот (13–30 Гц) [16–21]. Усиление осцилляторной активности в бета-диапазоне наблюдалось у большинства пациентов с БП, а ее выраженность (амплитуда колебаний) положительно коррелировала с тяжестью двигательных нарушений и степенью снижения продукции дофамина [18]. В то же время клинические данные и результаты экспериментальных исследований указывают, что двигательные нарушения при БП не являются следствием возникновения синхронной осцилляторной активности в базальных ядрах [22–24]. С другой стороны, снижение выраженности осцилляций при заместительной терапии леводопой и стимуляции глубоких структур мозга, в частности субталамического ядра, практически всегда сопровождается исчезновением двигательных нарушений при паркинсонизме [25–30]. Отметим, что понимание механизмов возникновения повышенной осцилляторной активности, ее постепенного распространения по нейронным сетям может стать основой для разработки новых способов лечения БП.

Используя местное и системное введение фармакологических препаратов, хирургическое удаление и разрушение с помощью нейротоксинов определенных ядер в системе БГ, удалось понять функциональную структуру данной нейронной сети, ее участие в развитии двигательных нарушений у пациентов с БП и животных с экспериментальной БП. Недостатками вышеперечисленных подходов являются невысокая специфичность, необратимость эффектов действия (кроме ряда фармакологических агентов). До недавнего времени было сложно, а подчас и невозможно охарактеризовать тонкий баланс между функционированием нейронов разного типа, а также их роль в обмене информацией между ядрами базальных ганглиев. С началом применения опто- и хемогенетических подходов в руках нейрофизиологов оказались методы, позволяющие изучать неинвазивно в режиме реального времени клеточно-специфичную нейронную активность и манипулировать отдельными звеньями нейронных сетей [31, 32].

Опто- и хемогенетические методы в нейрофизиологии

Модуляция нейронной активности различных отделов мозга всегда лежала в основе нейрофизиологических и поведенческих исследований, имеющих целью раскрыть функциональную роль специфических отделов головного мозга, нейронных сетей и составляющих их структур и клеток. Оптогенетика, хемогенетика и недавно созданные искусственно модифицированные рецепторы буквально революционизировали возможности вмешательства в работу нейронных сетей. Эти методы используются практически во всех направлениях нейрофизиологии, включая изучение БП [33, 34].

Оптогенетический метод. Оптогенетический метод предусматривает доставку в клетки (например, нейроны) генов, обеспечивающих синтез ионных клеточных каналов с включенными в них светочувствительными белками (опсинами), активация которых изменяет функциональное состояние нейронов [35]. В настоящее время доступны разные опсины, функционирующие в составе ионных каналов, воздействие на которые повышает или тормозит клеточную активность.

Деполяризующие (возбуждающие) опсины являются различными вариантами катионного канала (channel rhodopsin, ChR) [32, 36]. Наиболее часто используемые гиперполяризующие (тормозящие) опсины представляют собой протонные или хлорные каналы — соответственно archaerhodopsin (Arch) [37] и halorhodopsin (NpHR) [38]. При свете нужной длины волны (голубой, желтый, зеленый, оранжевый и красный) опсины избирательно реагируют в течение нескольких миллисекунд. Это обеспечивает надежный и точный локальный контроль нейронной активности с быстрым началом и завершением процесса возбуждения или торможения. Общепризнанным недостатком данного метода считается необходимость вживления оптоволокна в участок мозга, где экспрессируются в нейронах опсины, или в зону окончаний афферентных аксонов.

Хемогенетический метод. Данный метод предусматривает активацию модифицированных G-протеинзависимых рецепторов (G-protein-coupled receptors, GPCRs), которые экспрессируются после доставки вирусами соответствующих генов в нейроны. Для активации рецепторов применяют системное введение биологически инертных препаратов [39, 40]. Хемогенетический подход заключается в экспрессии в клетках (нейронах) модифицированных рецепторов, активируемых только специальными лигандами. Для изучения функции группы нейронов в определенной структуре/участке мозга инъецируют векторный носитель генов в данную область. Для экспрессии модифицированных рецепторов обычно требуется 3–5 нед.

Создано два типа DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs) на основе че-

ловеческого мускаринового ацетилхолинового рецептора — активационный и тормозный. Они относятся к Gi/o-, Gq/11- или Gs-зависимым белкам. Эти рецепторы активируются клозапин-N-оксидом (clozapine-N-oxide, CNO). Третий, относительно новый, тормозный рецептор создан посредством модификации каппа-опиоидного рецептора человека (kappa-opiod receptor, KORD). Он активируется другим синтетическим лигандом — салвинорином Б (salvinorin B, Sal B) [41]. Имея DREADDs, активируемые разными лигандами, можно контролировать нейронную активность одной и той же популяции клеток в противоположных направлениях и таким образом выявлять их вовлеченность в конкретные физиологические процессы, например поведение. Метод DREADDs, созданный B.L. Roth и коллегами [42–45], позволяет манипулировать работой нейронных сетей и отдельных клеточных популяций, а также обладает серьезными преимуществами перед другими способами модуляции функций головного мозга. В частности, он малоинвазивен: непродолжительная стереотаксическая инъекция вирусного носителя через тонкую иглу практически не повреждает ткань мозга. Действие лигандов обратимо и хорошо контролируется путем подбора дозы. Несмотря на системное введение лигандов, не обнаружено каких-либо эффектов в участках мозга, не содержащих DREADDs. Для активации рецепторов не используется свет, не требуется вживлять оптоволокно.

Детальное описание опто- и хемогенетического методов представлено во многих работах [34, 46–48]. В целом они позволяют провести функциональный и поведенческий анализ участия различных нейронных сетей и структур мозга с высокой точностью [49–51]. В перспективе их использование даст возможность разработать новые подходы к лечению нейродегенеративных нарушений, в том числе БП.

Применение опто- и хемогенетических методов для изучения двигательных нарушений при болезни Паркинсона

Наши знания о нейронной сети БГ и их функции значительно расширились в последние годы в результате использования опто- и хемогенетики, особенно при определении участия прямого и непрямого путей в двигательной активности [52–60], описании нейронной гетерогенности внутри БГ [61–63], понимании значения дегенерации нейронов черной субстанции для функционирования стриатума [64–66], изучении изменения пластичности нейронной сети БГ при различных патологических состояниях [67–69]. Эта информация получена в основном при проведении работ на мышах и крысах (грызунах), применение же данных методов на низших приматах пока ограничено.

Отметим еще раз, что нормальная двигательная активность человека и животных возможна только при координированном действии многих взаимосвязанных отделов мозга. В составе моторных нейронных сетей есть структуры, влияние которых на процесс формирования движения особенно велико. Нарушение работы этих структур, в частности БГ, считается определяющим для развития БП.

Нейронная сеть базальных ганглиев и двигательные нарушения при болезни Паркинсона. Двигательный процесс при БП возможен только при интеграции информации нейронами стриатума, который является основным входящим ядром БГ. Нарушение переработки информации на уровне стриатума сопровождается патологическими изменениями в работе нижележащих ядер, что в свою очередь влияет на другие нейронные цепи, включающие моторные ядра таламуса, моторную кору и ядра ствола мозга.

В стриатуме содержатся два класса ГАМК-ергических проекционных нейронов, оказывающих противоположное действие на нижележащие ядра БГ. Проекционные шипиковые нейроны прямого пути (medium spiny neurons, dMSNs) экспрессируют дофаминергические рецепторы 1-го типа (D1Rs) и проецируются непосредственно на ретикулярной части черной субстанции (SNr), которая является основным выходным ядром системы базальных ганглиев. Шипиковые нейроны непрямого пути (indirect, iMSNs) экспрессируют дофаминовые рецепторы 2-го типа (D2Rs) и проецируются на то же ядро (SNr) с переключением в наружном сегменте бледного ядра (GPe). Активация этих путей вызывает противоположные эффекты в процессе формирования движения: iMSNs тормозят движение, в то время как при активации dMSNs оно инициируется. При БП шипиковые нейроны непрямого пути становятся гиперактивными и процесс начала движения затрудняется, в то время как активность dMSN снижается [70–73]. Предполагается, что дисбаланс в работе нейронов прямого и непрямого путей лежит в основе развития моторных нарушений при БП.

Подтвердить эту классическую модель традиционными методами в экспериментах на бодрствующих и в свободном поведении животных было невозможно. Только с появлением оптогенетических методов удалось доказать ее правомерность. Наиболее убедительные данные антагонистических эффектов прямого и непрямого путей были получены на грызунах, у которых поочередно фотостимулировали прямой и непрямой пути [53, 55]. У BAC-трансгенных мышей в стриатных проекционных нейронах селективно экспрессировали ChR2 в дофаминовых D1Rs-, D2Rs-рецепторах или A2A-рецепторах. Показано [55], что после двухстороннего повреждения дофаминовых клеток черной субстанции (модель с применением 6-OHDA) билатеральная стимуляция нейронов прямого пути (dMSN) восстанавливала двигательное поведение животных, т.е. устраняла гипокинезию. В работе M.B. Ryan с соавт. [74] продемонстрировано, что при двухстороннем разрушении дофаминпродуцирующих клеток черной субстанции активность нейронов прямого и непрямого путей изменяется по-разному. Частота разрядов нейронов непрямого пути повы-

шается, в то время как у нейронов прямого пути она значительно снижается и остается на этом уровне постоянно. При изучении вклада нейронов прямого и непрямого путей в инициацию движений у здоровых животных обнаружено, что оба типа нейронов конкурентно активны [52, 59, 75–77]. Более того, эти проекционные пути стриатума действуют комплементарно — в поддерживающей или разрешающей манере, а не оппозиционно, т.е. вызывая гиперкинетические или акинетические эффекты [60, 77].

Холинергические интернейроны стриатума. Никотиновая и мускариновая холинергическая иннервация контролирует выделение дофамина из синаптических терминалей приходящих афферентов черной субстанции, что делает ее важным участником модуляции активности D1Rs- и D2Rs-рецепторов MSNs и работы нейронной сети БГ. Холинергические интернейроны (CINs) составляют только 1–2% от общего количества нейронов стриатума, но они массивно иннервируют MSNs. В здоровом мозге они контролируют и объединяют многочисленные входящие в стриатум и выходящие информационные сигналы и, следовательно, регулируют двигательную активность. Традиционные методы не позволяют определить характер взаимодействия дофамин- и холинергической иннервации в работе проекционных нейронов стриатума. Дегенерация дофаминпродуцирующих клеток черной субстанции и, соответственно, снижение дофаминергической иннервации стриатума сопровождаются изменением функции его холинергических интернейронов — значительно возрастает их активность [78]. В экспериментах на трансгенных (ChAT-Cre) мышах с низким уровнем дофамина в стриатуме [79] выявлено, что оптогенетическое торможение CINs снижает выраженность двигательных нарушений. Это подтверждает участие CINs в формировании моторной дисфункции при БП. Авторы продемонстрировали также, что торможение CINs у паркинсонических мышей по-разному сказывается на активности dMSNs и iMSNs, усиливает торможение SNr, устраняет патологическую залповую активность в выходных ядрах базальных ганглиев GPi/SNr, нормализует проведение информации от моторной коры по прямому пути (стриатум–черная субстанция). У здоровых мышей торможение холинергических нейронов не влияет на моторное поведение, не изменяет активность в выходном звене БГ. Это свидетельствует в пользу того, что степень участия интернейронов в двигательной активности зависит от уровня содержания дофамина в стриатуме.

Наружный сегмент бледного ядра и субталамическое ядро. Наружный сегмент бледного ядра (GPe) вносит основной вклад в тормозный путь БГ. Гетерогенность этого ядра длительное время оставалась малоизученной, как и возможность модуляции его активности для коррекции двигательных нарушений при БП. Недостаток дофамина, наблюдающийся при паркинсонизме, приводит к усилению тормозного действия на GPe через непрямой путь [80]. На мышах с низким уровнем дофамина показано [81], что при оптогенетической активации парвальбумин-экспрессирующих нейронов (PV-GPe), проецирующихся к субталамическому ядру и SNr, наблюдается продолжительное восстановление моторного поведения и ослабление патологической осцилляторной активности в базальных ганглиях. Селективное торможение Lhx6-GPe-нейронов, которые проецируются к стриатуму и усиливают активность нейронов прямого пути, также нормализует двигательную активность. Разные субпопуляции нейронов GPe отличаются функционально, и направленное воздействие на конкретный тип нейронов может быть использовано в терапевтических целях. В отличие от представленных выше данных, F. Assaf и Y. Schiller [82] показали, что повышение суммарной активости в GPe, в котором экспрессирован возбуждающий DREADDs, приводило к заметному снижению выраженности двигательных нарушений у мышей с одно- и двухсторонним дефицитом дофамина.

Модуляция выходного звена базальных ганглиев. Согласно ведущей гипотезе, двигательные нарушения при БП обусловлены усилением тормозного сигнала в выходном звене базальных ганглиев — GPi/SNr. Изменение баланса действия прямого и непрямого путей (возрастание активности непрямого и снижение — прямого пути) усиливает тормозное действие GPi/SNr и уменьшает активационный эффект моторной коры в нейронной сети базальные ганглии–таламус–кора [83–85]. В уже цитированной работе [82] показана нормализация моторной активности у паркинсонических мышей при стимуляции тормозных DREADDs, экспрессированных в GPi. В экспериментах на паркинсонических крысах [86] выявлено, что оптогенетическое торможение entopeduncular (EP) ядра, аналога GPi у приматов, уменьшало тяжесть нарушений, присущих БП, в то время как активация этого ядра не снижала моторного дефицита.

Как уже отмечалось, БГ оркестрируют сложное двигательное поведение, что включает выбор и направленность движения, паттерн и координацию мышечной активности и другие аспекты движений. Это осуществляется посредством изменения активности «управляемых» структур — моторных ядер таламуса, моторных отделов коры и ядер ствола мозга. Изменение активности в стриатуме происходит за счет возбуждающей иннервации, приходящей из нескольких отделов мозга: глутаматергической — от коры и таламуса, а также реципроктной — от холинергических стволовых ядер [87–89].

Кора и гиперпрямой кортикально-субталамический путь. Функциональные нарушения в нейронных сетях коры наблюдаются при многих нейродегенеративных заболеваниях [90, 91]. Моторные отделы коры являются завершающим выходным звеном на нижележащие моторные нейроны спинного мозга и контролируют произвольные движения [92, 93]. Моторная кора ответственна за обучение и выполнение новых движений и хранение усвоенных двигательных навыков.

Координированное моторное поведение заключается в осуществлении движений в определенной последовательности по устойчивым паттернам, что требует высокой пластичности внутри кортико-стриатной нейронной сети. P.E. Rothwell и соавт. [94] при воздействии на специфические компоненты кортико-стриатной нейронной сети обнаружили, что последовательность движений при ходьбе контролируется моносинаптическим путем, связывающим вторичную моторную кору с клетками стриатума, аксоны которых формируют прямой путь через базальные ганглии.

Основываясь на сведениях о функциональных связях БГ с таламусом и моторой корой, было предположено, что при БП активность моторных областей должна снижаться [9, 71, 84, 95]. Однако до сих пор не сложилось единого мнения о том, какие функциональные изменения возникают в моторных областях коры при дофаминергической денервации. Имеются данные, что гиперпрямой путь от коры к STN играет важную роль в появлении патологической активности в STN при БП, а симптоматика двигательных нарушений сопряжена с развитием аномальной высококогерентной активности в коре и STN [96–101]. Однако в экспериментах на низших приматах с введением MPTP выявлена частичная дегенерация кортико-субталамических проекций [102]. Аналогичные результаты получены на паркинсонических мышах, у которых нервная передача в кортико-STN-путях снижалась на 50–70% за счет дегенерации аксоно-дендритных и аксоно-шипиковых синапсов, что проявлялось в утрате синаптической потенциации в этих путях (LTP) и снижении стабилизации активности STN.

Результаты комплексных исследований с применением опто- и хемогенетических методов, а также фармакологических воздействий дали основание предполагать, что ослабление передачи в сети кора–STN обусловлено растормаживанием STN и повышением активности NMDA-рецепторов. По мнению H.-Y. Chu с соавт. [103], потеря дофамина приводит к смещению баланса между возбуждением и торможением нейронов STN, что сопровождается развитием патологической синхронизованной активности в системе кора–базальные ганглии и последующим моторным нарушением.

Моторный таламус. Моторный таламус играет важную роль в нейронных сетях, участвующих в развитии двигательных нарушений при БП. Считается, что бради- и гипокинезия обусловлены повышением активности в выходных ядрах базальных ганглиев с последующим торможением активности в таламо-кортикальной сети [9, 71, 84, 95]. Усиление торможения нейронов таламуса запускает внутриклеточный механизм, приводящий к генерации низкопороговых залповых разрядов за счет активации Ca^{2+} каналов T-типа, что индуцирует сильный постсинаптический ответ со стороны коры. J. Kim и D. Kim [104] показали, что при вызове залповой активности нейронов вентролатерального таламуса у здоровых мышей возникают паркинсонические двигательные нарушения — акинезия, ригидность, тремор. И наоборот, при снятии залповой активности в вентролатеральном таламусе у паркинсонических мышей исчезали присущие БП двигательные нарушения. Таким образом, торможение нейронов вентролатерального таламуса приводит к возникновению двигательных нарушений, предположительно за счет генерации синхронной залповой активности в таламо-кортикальных нейронных сетях, что вызывает возрастание тонического напряжения скелетной мускулатуры и развитие ригидности и тремора.

Другие ядра моторного таламуса находятся в CM/Pf-комплексе (parafascicular nucleus), получающем тормозный вход от БГ и являющемся основным источником таламической иннервации стриатума и субталамического ядра [105–107]. При БП в CM/Pf-комплексе наблюдали значительное уменьшение количества нейронов [108, 109]. DBS в зоне этого ядра у больных БП и паркинсонических животных снижает выраженность симптоматики [110, 111]. В экспериментах на крысах обнаружено повышение активности нейронов Pf после введения 6-OHDA в медиальный переднемозговой пучок [112]. Предполагается, что Pf также задействован в патофизиологии БП [113, 114]. Окончания аксонов нейронов Pf формируют аксодендритные асимметричные синапсы с MSNs прямого и непрямого путей, а также с холинергическими интернейронами стриатума (см. обзор [114]). Нарушение синаптической пластичности в кортико-стриатных окончаниях считалось ранее одной из причин изменения активности нейронов стриатума при БП. Используя опто- и хемогенетический методы, P.R.L. Parker и соавт. [115] показали, что после снижения уровня дофамина в стриатуме мышей изменяется синаптическая потенциация в сети таламус–стриатум, но, что было неожиданно, не в сети кора–стриатум. Опто- и хемогенетическое торможение в сети таламус–стриатум устраняло двигательный дефицит у паркинсонических мышей [115] и крыс [116].

Вышеперечисленное свидетельствует о негативном вкладе повышенной активности таламо-стриатной сети в симптоматику моторного поведения при паркинсонизме.

Стволовые отделы мозга. Базальные ганглии проецируются на мезэнцефалическую локомоторную область (mesencephalic locomotor region, MLR), регулирующую двигательную активность. У млекопитающих она влючает pedunculopontine nucleus (PPN) и cuneform nucleus. Повреждение MLR у человека приводит к развитию двигательных нарушений [117]. Исследуя клеточно-специфичные функции MLR и влияние на них со стороны базальных ганглиев, T.K. Roseberry и соавт. [118] с помощью оптогенетических воздействий и записи с идентифицированных клеток при выполнении сложных поведенческих тестов выявили, что БГ активируют или подавляют двигательную активность за счет избирательного действия на различные популяции нейронов MLR, ассоциированных с моторными программами.

При БП поражаются не только дофаминергические нейроны черной субстанции. Нарушения возникают и в других структурах мозга, затрагивают системы нейротрансмиттеров и различные нейронные сети, что проявляется патологической симптоматикой со стороны двигательной системы и когнитивной дисфункцией. В частности, у страдающих БП отмечено значительное снижение количества нейронов в холинергическом ядре ствола — PPN, вследствие чего развиваются локомоторные нарушения [119]. Первоначально нейродегенерацию в PPN, вызванную подавлением активности протеосом, выявили в 2001 г. при патологоанатомическом исследовании тканей мозга людей, страдавших БП [120, 121]. Новая модель БП у животных была создана с использованием необратимого ингибитора активности протеосом — лактацистина [122]. При этом поведенческие признаки и биохимические показатели были близки к тем, что наблюдались у больных БП [120, 121]. I.S. Pienaar и соавт. [123], исследуя трансгенных крыс, экспрессирующих Cre-рекомбиназу в холинергических нейронах (ChAT-Cre), активировали PPTg (tegmenti pedunculopontine nucleus) — аналог PPN человека — и продемонстрировали, что усиление активности холинергических нейронов в PPTg у паркинсонических крыс (и мышей) устраняло двигательные нарушения. При этом в PPTg пораженного полушария количество холинергических нейронов было почти в два раза ниже, чем в здоровом. Можно предполагать, что DREADDs-индуцируемая активация PPN найдет терапевтическое применение, особенно в поздних стадиях БП.

Оптогенетический подход к стимуляции глубоких структур мозга

Стимуляция глубоких структур мозга (DBS) — один из методов лечения тяжелых неврологических расстройств, в том числе БП и депрессии. Мозг — это гетерогенная по клеточному и ядерному составу структура, поэтому для получения оптимального лечебного эффекта чрезвычайно важно знать, в какое место должен быть имплантирован электрод. При БП главной мишенью является STN, и длительное время считалось, что действием только на него ограничивается положительный эффект электростимуляции. К сожалению, по прошествии нескольких лет после начала лечения с помощью DBS у пациентов развивается патологическая нейронная активность и, кроме того, эффективность стимуляции снижается вследствие глиоза в окружающей электрод ткани. Теоретически оптогенетический подход к устранению дисфункции нейронных сетей имеет определенные преимущества перед DBS: он обеспечивает возможность клеточно-специфической стимуляции за счет экспрессии активационных рецепторов в ограниченном объеме и с высокой пространственной точностью [124].

K. Deisseroth и соавт. [32] первыми представили данные о надежном контроле спайковой активности нейронов с помощью оптогенетического метода. В дальнейшем были выполнены исследования на свободно двигающихся животных, у которых оптогенетически регулировали активность нейронных сетей и специфических типов нейронов. Адаптировав протокол проведения DBS для свободно двигающихся паркинсонических животных, авторы показали, что терапевтический эффект DBS субталамического ядра обусловлен прямой стимуляцией кортикальных афферентных аксонов, проецирующихся в STN [125]. Примечательно, что ни прямое NpHR-зависимое оптогенетическое торможение STN (посредством светочувствительного хлорного насоса), при котором спайковая активность нейронов снижалась на 80%, ни высокочастотная стимуляция с помощью светочувствительных катионных каналов (ChR2) не улучшали двигательную активность — нарушения сохранялись. В последующем было установлено, что аналогичного купирования моторных нарушений можно достичь с помощью фотостимуляции проекционных нейронов 5-го слоя первичной моторной коры. Эти результаты позволили заключить, что активационный гиперпрямой кортико-субталамический путь является определяющим для реализации положительных эффектов DBS (устранения двигательных нарушений) на модели животных с БП. Более того, эффект зависит от частоты стимуляции. Оптогенетическая активация афферентов с частотой 20 Гц усиливала тяжесть двигательных нарушений, что, кстати, подтверждает зависимость моторных нарушений от повышения синхронизованной осцилляторной активности в бета-диапазоне (15–30 Гц).

T.H. Sanders и D. Jaeger [126] показали, что при экспрессии специфического опсина в проекционных аксонах моторной коры M1 к STN и последущей оптогенетической стимуляции (100–130 Гц) у паркинсонических мышей устранялась брадикинезия. Они также установили, что низкочастотная стимуляция практически не влияет на выраженность моторных нарушений. Помимо орто- и антидромного действия активация кортикальных и субталамических нейронов индуцирует возрастание глутаматергической активности за счет коллатералей, проецирующихся на таламус и на другие отделы поврежденного полушария мозга, и, как следствие, повышает двигательную активность. Вышеперечисленные результаты получены при введении аденоассоциируемого вируса (AAV) генетически интактным мышам, но с нарушенной посредством 6-OHDA продукцией дофамина. Можно предположить, что специфическая DREADDs-индуцированная активация проекционного M1-STN-пути найдет применение для устранения двигательных нарушений у больных БП.

Использование опто- и хемогенетических методов для изучения нейронных сетей, задействованных в возникновении дискинезии

Заместительная терапия леводопой нормализует двигательную активность при БП. К сожале-

нию, по прошествии 10–15 лет от начала лечения почти у 80% пациентов развивается дискинезия, вызванная этим лекарственным препаратом (LID). Предполагалось, что LID возникает из-за появления аберрантной активности в стриатуме [127] и связана с усилением пластичности преимущественно на уровне кортико-стриатных синапсов dMSNs [128]. Хотя, как указывалось ранее, в развитии любой двигательной патологии большое значение имеет баланс активности нейронных сетей, включающих iMSNs и dMSNs, без понимания механизмов которого невозможно разработать правильную терапевтическую стратегию [129].

По данным, полученным в лаборатории Cenci [130], прямой и непрямой пути действуют противоположно на процесс движения животного и разнонаправленно изменяют реакцию на терапевтическую и LID-вызывающую дозы леводопы. Результаты ставят под сомнение утверждение, что возникновение LID обусловлено исключительно гиперактивацией dMSNs. Наоборот, развернутую по клинической картине дискинезию можно вызвать без введения леводопы при хемогенетической имитации действия этого препарата на оба типа нейронов стриатума.

В лаборатории A. Nelson для выявления нейронов, активность которых связана с возникновением дискинезии, проводили запись с группы нейронов стриатума, активность которых существенно возрастала при дискинезии (targeted recombination in active population, TRAP) [131]. При экспериментальном паркинсонизме у мышей было обнаружено, что нейроны TRAP составляют небольшую часть сенсомоторных клеток стриатума, преимущественно относящихся к dMSNs. Их оптогенетическая активация сопровождалась возникновением дискинезии в отсутствии леводопы. И наоборот, торможение этих клеток устраняло дискинезию, вызванную леводопой. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в стриатуме небольшого пула нейронов, непосредственно вовлеченных и, что не исключено, ответственных за возникновение дискинезии. Именно эти нейроны могут стать объектом терапевтического вмешательства для устранения последствий длительного лечения БП леводопой. В исследованиях [74, 132] авторы обнаружили субпопуляцию dMSNs, у которых значительно возрастала частота разрядов во время LID, причем степень увеличения частоты коррелировала с тяжестью дискинезии.

В нескольких работах приводятся сведения о связи активности в локальных холинергических путях стриатума и двигательных нарушений при лечении леводопой [133–137]. Согласно этим данным, возникновение LID происходит за счет усиления фосфорилирования ERK в холинергических нейронах (CINs) стриатума после многократного введения леводопы. Селективное торможение CINs уменьшало проявления дискинезии у паркинсонических мышей [133, 135]. Используя две линии трансгенных крыс — холинацетилтрансфераза-ChAT-Cre и двойную трансгенную линию — тирозингидроксилаза-Cre/ChAT-Cre (TH-Cre/ChAT-Cre), P. Aldrin-Kirk и соавт. [137] показали, что селективная и обратимая активация CINs с применением DREADDs повышала двигательную активность у интактных крыс, потенцировала терапевтическое действие леводопы у животных с экспериментальной БП и усиливала выраженность LID.

Представленные выше сведения не только расширяют наши знания о механизмах, лежащих в основе паркинсонизма и возникновения дискинезии, но и дают направления развития новых методов лечения БП, которые могут стать более эффективными, чем только применение леводопы.

DREADDs при клеточной заместительной терапии

Доступные в настоящее время методы лечения (в основном фармакологические) БП в целом малоэффективны: они только временно и частично устраняют симптоматику двигательных нарушений. Пока нет способа воздействия на необратимый процесс гибели нейронов в черной субстанции и восстановления синтеза эндогенного дофамина. Все больше внимания привлекают другие подходы: введение дофаминпродуцирующих клеток и генная терапия. Хемогенетические методы позволяют модулировать активность дофаминпродуцирующих клеток трансплантата, улучшать процесс интеграции донорских нейронов в ткань мозга реципиента, а также временно снижать тяжесть проявлений БП у экспериментальных животных. Показано, что трансплантация клеток, продуцирующих дофамин, улучшает двигательную активность паркинсонических животных [138–141]. Аналогичные результаты получены у пациентов с БП, которым подсаживали человеческие фетальные дофаминергические клетки [142]. Отметим, что с помощью хемогенетических методов можно регулировать процесс выработки дофамина в трансплантате в соответствии с потребностями организма, избегая его гиперпродукции. Исследования в этом направлении с участием больных, страдающих БП, обнадеживают, но находятся на начальном этапе.

Заключение

Оптогенетический и хемогенетический с использованием DREADDs методы значительно углубили наше понимание вклада различных отделов мозга, конкретных типов нейронов и индивидуальных нейронных сетей в формирование моторного поведения в норме и при патологических состояниях, например при болезни Паркинсона. Они дают возможность проводить исследования на экспериментальных моделях прогрессирующих двигательных нейродегенеративных заболеваний у разных видов животных с высокой воспроизводимостью полученных результатов. Важно и то, что незначительность инвазивного вмешательства в функционирование различных структур мозга мини-

мизирует влияние стрессорных факторов на результаты поведенческих тестов. Данные многочисленных исследований на животных моделях показывают, что с помощью опто- и хемогенетических методов удается ликвидировать двигательные нарушения при болезни Паркинсона. Их можно также применять в комбинации с генной терапией, а использование методологии DREADDs способствует улучшению интеграции трансплатата в ткани организма реципиента. Из вирусных векторов, применяемых в генной терапии у человека, AAV, предлагаемый для лечения болезни Паркинсона, признан безопасным. В целом нынешнее состояние и перспективы совершенствования этих методов дают надежду на возможность их клинического применения в лечении различных заболеваний нервной системы человека.

Финансирование исследования. Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований №18-015-00157 а и совместным грантом Российского фонда фундаментальных исследований и Министерства инноваций и инвестиций Московской области №17-44-500312 р_а.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Lees A.J., Hardy J., Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373(9680): 2055–2066, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60492-x.

2. Pisani A., Bernardi G., Ding J., Surmeier D.J. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends Neurosci* 2007; 30(10): 545–553, https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.07.008.

3. Nakano K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev* 2000; 22(Suppl 1): S5–S16, https://doi.org/10.1016/s0387-7604(00)00139-x.

4. DeLong M.R., Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007; 64(1): 20, https://doi.org/10.1001/archneur.64.1.20.

5. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Benitez-Temino B., Blesa F.J., Guridi J., Marin C., Rodriguez M. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(Suppl 3): S548–S559, https://doi.org/10.1002/mds.22062.

6. Wichmann T., DeLong M.R., Guridi J., Obeso J.A. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(6): 1032–1041, https://doi.org/10.1002/mds.23695.

7. Gerfen C.R., Surmeier D.J. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 2011; 34(1): 441–466, https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113641.

8. Obeso J.A., Marin C., Rodriguez-Oroz C., Blesa J., Benitez-Temiño B., Mena-Segovia J., Rodríguez M., Olanow C.W. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 2008; 64(Suppl 2): S30–S46, https://doi.org/10.1002/ana.21481.

9. Albin R.L., Young A.B., Penney J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366–375, https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-x.

10. Maia T.V., Frank M.J. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci* 2011; 14(2): 154–162, https://doi.org/10.1038/nn.2723.

11. Cotzias G.C., Papavasiliou P.S., Gellene R. Modification of parkinsonism — chronic treatment with L-DOPA. *N Engl J Med* 1969; 13; 280(7): 337–345, https://doi.org/10.1056/nejm196902132800701.

12. Marsden C.D. Parkinson's disease. *Lancet* 1990; 35(8695): 948–952, https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91006-v.

13. Nyholm D. The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(Suppl): S13–S17, https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.005.

14. Dobrzanski G., Kossut M. Application of the DREADD technique in biomedical brain research. *Pharmacol Rep* 2017; 69(2): 213–221, https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.10.015.

15. Blandini F., Armentero M.T. Animal models of Parkinson's disease. *FEBS J* 2012; 279(7): 1156–1166, https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08491.x.

16. Bergman H., Feingold A., Nini A., Raz A., Slovin H., Abeles M., Vaadia E. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998; 21: 32–38, https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01151-x.

17. Bevan M.D., Magill P.J., Terman D., Bolam J.P., Wilson C.J. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci* 2002; 25(10): 525–531, https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02235-x.

18. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(4): 357–363, https://doi.org/10.1002/mds.10358.

19. Hutchison W.D., Dostrovsky J.O., Walters J.R., Courtemanche R., Boraud T., Goldberg J., Brown P. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J Neurosci* 2004; 24(42): 9240–9243, https://doi.org/10.1523/jneurosci.3366-04.2004.

20. Gatev P., Darbin O., Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord* 2006; 21(10): 1566–1577, https://doi.org/10.1002/mds.21033.

21. Corbit V.L., Whalen T.C., Zitelli K.T., Crilly S.Y., Rubin J.E., Gittis A.H. Pallidostriatal projections promote β oscillations in a dopamine-depleted biophysical network model. *J Neurosci* 2016; 36(20): 5556–5571, https://doi.org/10.1523/jneurosci.0339-16.2016.

22. Leblois A., Meissner W., Bioulac B., Gross C.E., Hansel D., Boraud T. Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive parkinsonism. *Eur J Neurosci* 2007; 26(6): 1701–1713, https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05777.x.

23. Mallet N., Pogosyan A., Sharott A., Csicsvari J., Bolam J.P., Brown P., Magill P.J. Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J Neurosci* 2008; 28(18): 4795–4806, https://doi.org/10.1523/jneurosci.0123-08.2008.

24. Degos B., Deniau J.-M., Chavez M., Maurice N. Chronic but not acute dopaminergic transmission interruption promotes a progressive increase in cortical beta frequency synchronization: relationships to vigilance state and akinesia. *Cereb Cortex* 2009; 19(7): 1616–1630, https://doi.org/10.1093/cercor/bhn199.

25. Kühn A.A., Kupsch A., Schneider G.H., Brown P. Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006; 23(7): 1956–1960, https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x.

26. Hammond C., Bergman H., Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007; 30(7): 357–364, https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004.

27. Kühn A.A., Tsui A., Aziz T., Ray N., Brücke C., Kupsch A., Schneider G.H., Brown P. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol* 2009; 215(2): 380–387, https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.11.008.

28. Eusebio A., Thevathasan W., Doyle Gaynor L., Pogosyan A., Bye E., Foltynie T., Zrinzo L., Ashkan K., Aziz T., Brown P. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(5): 569–573, https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.217489.

29. Little S., Pogosyan A., Kuhn A.A., Brown P. Beta band stability over time correlates with parkinsonian rigidity and bradykinesia. *Exp Neurol* 2012; 236(2): 383–388, https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.04.024.

30. Oswal A., Beudel M., Zrinzo L., Limousin P., Hariz M., Foltynie T., Litvak V., Brown P. Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and spectrally distinct resting state networks in Parkinson's disease. *Brain* 2016; 139(Pt 5): 1482–1496, https://doi.org/10.1093/brain/aww048.

31. Armbruster B.N., Li X., Pausch M.H., Herlitze S., Roth B.L. Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(12): 5163–5168, https://doi.org/10.1073/pnas.0700293104.

32. Boyden E.S., Zhang F., Bamberg E., Nagel G., Deisseroth K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci* 2005; 8(9): 1263–1268, https://doi.org/10.1038/nn1525.

33. Vazey E.M., Aston-Jones G. New tricks for old dogmas: optogenetic and designer receptor insights for Parkinson's disease. *Brain Res* 2013; 1511: 153–163, https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.01.021.

34. Wiegert J.S., Mahn M., Prigge M., Printz Y., Yizhar O. Silencing neurons: tools, applications, and experimental constraints. *Neuron* 2017; 95(3): 504–529, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.050.

35. Fenno L., Yizhar O., Deisseroth K. The development and application of optogenetics. *Annu Rev Neurosci* 2011; 34(1): 389–412, https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113817.

36. Nagel G., Szellas T., Kateriya S., Adeishvili N., Hegemann P., Bamberg E. Channelrhodopsins: directly light-gated cation channels. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(4): 863–866, https://doi.org/10.1042/bst0330863.

37. Chow B.Y., Han X., Dobry A.S., Qian X., Chuong A.S., Li M., Henninger M.A., Belfort G.M., Lin Y., Monahan P.E., Boyden E.S. High-performance genetically targetable optical neural silencing by light-driven proton pumps. *Nature* 2010; 463(7277): 98–102, https://doi.org/10.1038/nature08652.

38. Gradinaru V., Thompson K.R., Deisseroth K. eNpHR: a natronomonas halorhodopsin enhanced for optogenetic applications. *Brain Cell Biol* 2008; 36(1–4): 129–139, https://doi.org/10.1007/s11068-008-9027-6.

39. Farrell M.S., Roth B.L. Pharmacosynthetics: reimagining the pharmacogenetic approach. *Brain Res* 2013; 1511: 6–20, https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.09.043.

40. Sternson S.M., Roth B.L. Chemogenetic tools to interrogate brain functions. *Annu Rev Neurosci* 2014; 37: 387–407, https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014048.

41. Vardy E., Robinson J.E., Li C., Olsen R.H.J., DiBerto J.F., Giguere P.M., Sassano F.M., Huang X.P., Zhu H., Urban D.J., White K.L., Rittiner J.E., Crowley N.A., Pleil K.E., Mazzone C.M., Mosier P.D., Song J., Kash T.L., Malanga C.J., Krashes M.J., Roth B.L. A new DREADD facilitates the multiplexed chemogenetic interrogation of behavior. *Neuron* 2015; 86(4): 936–946, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.065.

42. Lee H.M., Giguere P.M., Roth B.L. DREADDs: novel tools for drug discovery and development. *Drug Discov Today* 2014; 19(4): 469–473, https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.10.018.

43. Zhu H., Roth B.L. Silencing synapses with DREADDs. *Neuron* 2014; 82(4): 723–725, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.002.

44. Urban D.J., Roth B.L. DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs): chemogenetic tools with therapeutic utility. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55(1): 399–417, https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124803.

45. Roth B.L. DREADDs for neuroscientists. *Neuron* 2016; 89(4): 683–694, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.040.

46. Bernstein J.G., Boyden E.S. Optogenetic tools for analyzing the neural circuits of behavior. *Trends Cogn Sci* 2011; 15(12): 592–600, https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.003.

47. Sjulson L., Cassataro D., DasGupta S., Miesenböck G. Cell-specific targeting of genetically encoded tools for neuroscience. *Annu Rev Genet* 2016; 50(1): 571–594, https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120215-035011.

48. Jiang J., Cui H., Rahmouni K. Optogenetics and pharmacogenetics: principles and applications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017; 313(6): R633–R645, https://doi.org/10.1152/ajpregu.00091.2017.

49. Boyden E.S. A history of optogenetics: the development of tools for controlling brain circuits with light. *F1000 Biol Rep* 2011; 3: 11, https://doi.org/10.3410/b3-11.

50. Deisseroth K. Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nat Neurosci* 2015; 18(9): 1213–1225, https://doi.org/10.1038/nn.4091.

51. Rajasethupathy P., Ferenczi E., Deisseroth K. Targeting neural circuits. *Cell* 2016; 165(3): 524–534, https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.047.

52. Cui G., Jun S.B., Jin X., Pham M.D., Vogel S.S., Lovinger D.M., Costa R.M. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 2013; 494(7436): 238–242, https://doi.org/10.1038/nature11846.

53. Freeze B.S., Kravitz A.V., Hammack N., Berke J.D., Kreitzer A.C. Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *J Neurosci* 2013; 33(47): 18531–18539, https://doi.org/10.1523/jneurosci.1278-13.2013.

54. Lenz J.D., Lobo M.K. Optogenetic insights into striatal function and behavior. *Behav Brain Res* 2013; 255: 44–54, https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.018.

55. Kravitz A.V., Freeze B.S., Parker P.R., Kay K., Thwin M.T., Deisseroth K., Kreitzer A.C. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 2010; 466(7306): 622–666, https://doi.org/10.1038/nature09159.

56. Kravitz A.V., Tye L.D., Kreitzer A.C. Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat Neurosci* 2012; 15(6): 816–818, https://doi.org/10.1038/nn.3100.

57. Lee H.J., Weitz A.J., Bernal-Casas D., Duffy B.A., Choy M., Kravitz A.V., Kreitzer A.C., Lee J.H. Activation of direct and indirect pathway medium spiny neurons drives distinct brain-wide responses. *Neuron* 2016; 91(2): 412–424, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.06.010.

58. Oldenburg I.A., Sabatini B.L. Antagonistic but not symmetric regulation of primary motor cortex by basal ganglia direct and indirect pathways. *Neuron* 2015; 86(5): 1174–1181, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.008.

59. Tecuapetla F., Matias S., Dugue G.P., Mainen Z.F., Costa R.M. Balanced activity in basal ganglia projection pathways is critical for contraversive movements. *Nat Commun* 2014; 5(1), https://doi.org/10.1038/ncomms5315.

60. Tecuapetla F., Jin X., Lima S.Q., Costa R.M. Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution. *Cell* 2016; 166(3): 703–715, https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032.

61. Glajch K.E., Kelver D.A., Hegeman D.J., Cui Q., Xenias H.S., Augustine E.C., Hernández V.M., Verma N., Huang T.Y., Luo M., Justice N.J., Chan C.S. Npas1+ pallidal neurons target striatal projection neurons. *J Neurosci* 2016; 36(20): 5472–5488, https://doi.org/10.1523/jneurosci.1720-15.2016.

62. Saunders A., Huang K.W., Sabatini B.L. Globus pallidus externus neurons expressing parvalbumin interconnect the subthalamic nucleus and striatal interneurons. *PLoS One* 2016; 11(2): e0149798, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149798.

63. Straub C., Saulnier J.L., Bègue A., Feng D.D., Huang K.W., Sabatini B.L. Principles of synaptic organization of GABAergic interneurons in the striatum. *Neuron* 2016; 92(1): 84–92, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.007.

64. Tritsch N.X., Ding J.B., Sabatini B.L. Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature* 2012; 490(7419): 262–266, https://doi.org/10.1038/nature11466.

65. Straub C., Tritsch N.X., Hagan N.A., Gu C., Sabatini B.L. Multiphasic modulation of cholinergic interneurons by nigrostriatal afferents. *J Neurosci* 2014; 34(25): 8557–8569, https://doi.org/10.1523/jneurosci.0589-14.2014.

66. Howe M.W., Dombeck D.A. Rapid signalling in distinct dopaminergic axons during locomotion and reward. *Nature* 2016; 535(7613): 505–510, https://doi.org/10.1038/nature18942.

67. Miguelez C., Morin S., Martinez A., Goillandeau M., Bezard E., Bioulac B., Baufreton J. Altered pallido-pallidal synaptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of Parkinson's disease. *J Physiol* 2012; 590(22): 5861–5875, https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.241331.

68. Fieblinger T., Graves S.M., Sebel L.E., Alcacer C., Plotkin J.L., Gertler T.S., Chan C.S., Heiman M., Greengard P., Cenci M.A., Surmeier D.J. Cell type-specific plasticity of striatal projection neurons in parkinsonism and L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Commun* 2014; 5(1), https://doi.org/10.1038/ncomms6316.

69. Chu H.-Y., Atherton J.F., Wokosin D., Surmeier D.J., Bevan M.D. Heterosynaptic regulation of external globus pallidus inputs to the subthalamic nucleus by the motor cortex. *Neuron* 2015; 85(2): 364–376, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.022.

70. Alexander G.E., Crutcher M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13(7): 266–271, https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-l.

71. DeLong M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13(7): 281–285, https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-v.

72. Gerfen C.R., Engber T.M., Mahan L.C., Susel Z., Chase T.N., Monsma F.J. Jr., Sibley D.R. D1Rs and D2Rs dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250(4986): 1429–1432, https://doi.org/10.1126/science.2147780.

73. Durieux P.F., Schiffmann S.N., de Kerchove d'Exaerde A. Differential regulation of motor control and response to dopaminergic drugs by D1RsR and D2RsR neurons in distinct dorsal striatum subregions. *EMBO J* 2011; 31(3): 640–653, https://doi.org/10.1038/emboj.2011.400.

74. Ryan M.B., Bair-Marshall C., Nelson A.B. Aberrant striatal activity in parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia. *Cell Rep* 2018; 23(12): 3438–3446.e5, https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.059.

75. Tai L.-H., Lee A.M., Benavidez N., Bonci A., Wilbrecht L. Transient stimulation of distinct subpopulations of striatal neurons mimics changes in action value. *Nat Neurosci* 2012; 15(9): 1281–1289, https://doi.org/10.1038/nn.3188.

76. Isomura Y., Takekawa T., Harukuni R., Handa T., Aizawa H., Takada M., Fukai T. Reward-modulated motor information in identified striatum neurons. *J Neurosci* 2013; 33(25): 10209–10220, https://doi.org/10.1523/jneurosci.0381-13.2013.

77. Jin X., Tecuapetla F., Costa R.M. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences. *Nat Neurosci* 2014; 17(3): 423–430, https://doi.org/10.1038/nn.3632.

78. Tubert C., Taravini I.R.E., Flores-Barrera E., Sánchez G.M., Prost M.A., Avale M.E., Tseng K.Y., Rela L., Murer M.G. Decrease of a current mediated by Kv 1.3 channels causes striatal cholinergic interneuron hyperexcitability in experimental parkinsonism. *Cell Rep* 2016; 16(10): 2749–2762, https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.016.

79. Maurice N,, Liberge M., Jaouen F., Ztaou S., Hanini M., Camon J., Deisseroth K., Amalric M., Kerkerian-Le Goff L., Beurrier C. Striatal cholinergic interneurons control motor behavior and basal ganglia function in experimental parkinsonism. *Cell Rep* 2015; 13(4): 657–666, https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.034.

80. DeLong M.R., Wichmann T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in parkinson disease. *JAMA Neurol* 2015; 72(11): 1354, https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2397.

81. Mastro K.J., Zitelli K.T., Willard A.M., Leblanc K.H., Kravitz A.V., Gittis A.H. Cell-specific pallidal intervention induces long-lasting motor recovery in dopamine-depleted mice. *Nat Neurosci* 2017; 20(6): 815–823, https://doi.org/10.1038/nn.4559.

82. Assaf F., Schiller Y. A chemogenetic approach for treating experimental Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019; 34(4): 469–479, https://doi.org/10.1002/mds.27554.

83. Lanciego J.L., Luquin N., Obeso J.A. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(12): a009621–a009621, https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621.

84. Galvan A., Devergnas A., Wichmann T. Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Front Neuroanat* 2015; 9: 5, https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00005.

85. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(4): 251–259, https://doi.org/10.1038/nrn.2017.25.

86. Moon H.C., Won S.Y., Kim E.G., Kim H.K., Cho C.B., Park Y.S. Effect of optogenetic modulation on entopeduncular input affects thalamic discharge and behavior in an AAV2-α-synuclein-induced hemiparkinson rat model. *Neurosci Lett* 2018; 662: 129–135, https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.10.019.

87. Kötter R. Postsynaptic integration of glutamatergic and dopaminergic signals in the striatum. *Prog Neurobiol* 1994; 44(2): 163–196, https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90037-x.

88. Fernandez E., Schiappa R., Girault J.-A., Le Novère N. DARPP-32 is a robust integrator of dopamine and glutamate signals. *PLoS Comput Biol* 2006; 2(12): e176, https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0020176.eor.

89. Hunnicutt B.J., Jongbloets B.C., Birdsong W.T., Gertz K.J., Zhong H., Mao T. A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *eLife* 2016; 5, https://doi.org/10.7554/elife.19103.

90. Marinelli L., Quartarone A., Hallett M., Frazzitta G., Ghilardi M.F. The many facets of motor learning and their relevance for Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(7): 1127–1141, https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.042.

91. Gruszka A., Hampshire A., Barker R.A., Owen A.M. Normal aging and Parkinson's disease are associated with the functional decline of distinct frontal-striatal circuits. *Cortex* 2017; 93: 178–192, https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.05.020.

92. Churchland M.M., Cunningham J.P., Kaufman M.T., Foster J.D., Nuyujukian P., Ryu S.I., Shenoy K.V. Neural population dynamics during reaching. *Nature* 2012; 487(7405): 51–56, https://doi.org/10.1038/nature11129.

93. Omrani M., Kaufman M.T., Hatsopoulos N.G., Cheney P.D. Perspectives on classical controversies about the motor cortex. *J Neurophysiol* 2017; 118(3): 1828–1848, https://doi.org/10.1152/jn.00795.2016.

94. Rothwell P.E., Hayton S.J., Sun G.L., Fuccillo M.V., Lim B.K., Malenka R.C. Input- and output-specific regulation of serial order performance by corticostriatal circuits. *Neuron* 2015; 88(2): 345–356, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.035.

95. Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M., Lanciego J.L., Artieda J., Gonzalo N., Olanow C.W. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23: S8–S19, https://doi.org/10.1016/s1471-1931(00)00028-8.

96. Litvak V., Jha A., Eusebio A., Oostenveld R., Foltynie T., Limousin P., Zrinzo L., Hariz M.I., Friston K., Brown P. Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2010; 134(2): 359–374, https://doi.org/10.1093/brain/awq332.

97. Whitmer D., de Solages C., Hill B., Yu H., Henderson J.M., Bronte-Stewart H. High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:155, https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00155.

98. de Hemptinne C., Ryapolova-Webb E.S., Air E.L., Garcia P.A., Miller K.J., Ojemann J.G., Ostrem J.L., Galifianakis N.B., Starr P.A. Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(12): 4780–4785, https://doi.org/10.1073/pnas.1214546110.

99. Shimamoto S.A., Ryapolova-Webb E.S., Ostrem J.L., Galifianakis N.B., Miller K.J., Starr P.A. Subthalamic nucleus neurons are synchronized to primary motor cortex local field potentials in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2013; 33(17): 7220–7233, https://doi.org/10.1523/jneurosci.4676-12.2013.

100. Sharott A., Gulberti A., Zittel S., Tudor Jones A.A., Fickel U., Münchau A., Köppen J.A., Gerloff C., Westphal M., Buhmann C., Hamel W., Engel A.K., Moll C.K. Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2014; 34(18): 6273–6285, https://doi.org/10.1523/jneurosci.1803-13.2014.

101. Delaville C., McCoy A.J., Gerber C.M., Cruz A.V., Walters J.R. Subthalamic nucleus activity in the awake hemiparkinsonian rat: relationships with motor and cognitive networks. *J Neurosci* 2015; 35(17): 6918–6930, https://doi.org/10.1523/jneurosci.0587-15.2015.

102. Mathai A., Ma Y., Paré J.-F., Villalba R.M., Wichmann T., Smith Y. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain* 2015; 138(4): 946–962, https://doi.org/10.1093/brain/awv018.

103. Chu H.-Y., McIver E.L., Kovaleski R.F., Atherton J.F., Bevan M.D. Loss of Hyperdirect pathway cortico-subthalamic inputs following degeneration of midbrain dopamine neurons. *Neuron* 2017; 95(6): 1306–1318.e5, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.038.

104. Kim J., Kim D. Rebound excitability mediates motor abnormalities in Parkinson's disease. *BMB Rep* 2018; 51(1): 3–4, https://doi.org/10.5483/bmbrep.2018.51.1.004.

105. Yasukawa T., Kita T., Xue Y., Kita H. Rat intralaminar thalamic nuclei projections to the globus pallidus: a biotinylated dextran amine anterograde tracing study. *J Comp Neurol* 2004; 471(2): 153–167, https://doi.org/10.1002/cne.20029.

106. Alloway K.D., Smith J.B., Watson G.D.R. Thalamostriatal projections from the medial posterior and parafascicular nuclei have distinct topographic and physiologic properties. *J Neurophysiol* 2014; 111(1): 36–50, https://doi.org/10.1152/jn.00399.2013.

107. Kita T., Shigematsu N., Kita H. Intralaminar and tectal projections to the subthalamus in the rat. *Eur J Neurosci* 2016; 44(11): 2899–2908, https://doi.org/10.1111/ejn.13413.

108. Henderson J.M., Carpenter K., Cartwright H., Halliday G.M. Degeneration of the centré median-parafascicular complex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47(3): 345–352, https://doi.org/10.1002/1531-8249(200003)47:3<345::aid-ana10>3.3.co;2-m.

109. Villalba R.M., Wichmann T., Smith Y. Neuronal loss in the caudal intralaminar thalamic nuclei in a primate model

of Parkinson's disease. *Brain Struct Funct* 2013; 219(1): 381–394, https://doi.org/10.1007/s00429-013-0507-9.

110. Peppe A., Gasbarra A., Stefani A., Chiavalon C., Pierantozzi M., Fermi E., Stanzione P., Caltagirone C., Mazzone P. Deep brain stimulation of CM/PF of thalamus could be the new elective target for tremor in advanced Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14(6): 501–504, https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.11.005.

111. Jouve L., Salin P., Melon C., Kerkerian-Le Goff L. Deep brain stimulation of the center median-parafascicular complex of the thalamus has efficient anti-parkinsonian action associated with widespread cellular responses in the basal ganglia network in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2010; 30(29): 9919–9928, https://doi.org/10.1523/jneurosci.1404-10.2010.

112. Yan W., Zhang Q.J., Liu J., Wang T., Wang S., Liu X., Chen L., Gui Z.H. The neuronal activity of thalamic parafascicular nucleus is conversely regulated by nigrostriatal pathway and pedunculopontine nucleus in the rat. *Brain Res* 2008; 1240: 204–212, https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.09.015.

113. Nevado-Holgado A.J., Mallet N., Magill P.J., Bogacz R. Effective connectivity of the subthalamic nucleus-globus pallidus network during Parkinsonian oscillations. *J Physiol* 2014; 592(7): 1429–1455, https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.259721.

114. Smith Y., Galvan A., Ellender T.J., Doig N., Villalba R.M., Huerta-Ocampo I., Wichmann T., Bolam J.P. The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front Syst Neurosci* 2014; 8: 5, https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00005.

115. Parker P.R.L., Lalive A.L., Kreitzer A.C. Pathway-specific remodeling of thalamostriatal synapses in parkinsonian mice. *Neuron* 2016; 89(4): 734–740, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.038.

116. Brazhnik E., Novikov N., Preston M.W., Weiss A.R. Jr., McCoy A.J., Walters J.R. Effects of inhibitory DREADD activation in the parafascicular thalamic nucleus on nigral and cortical high beta oscillations and motor behavior in hemiparkinsonian rats. *SFN Abstract*; 2018.

117. Kuo S.-H., Kenney C., Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23(4): 616–619, https://doi.org/10.1002/mds.21917.

118. Roseberry T.K., Lee A.M., Lalive A.L., Wilbrecht L., Bonci A., Kreitzer A.C. Cell-type-specific control of brainstem locomotor circuits by basal ganglia. *Cell* 2016; 164(3): 526–537, https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.037.

119. Hirsch E.C., Graybiel A.M., Duyckaerts C., Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(16): 5976–5980, https://doi.org/10.1073/pnas.84.16.5976.

120. McNaught K.S., Jenner P. Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001; 297(3): 191–194, https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01701-8.

121. McNaught K.S., Björklund L.M., Belizaire R., Isacson O., Jenner P., Olanow C.W. Proteasome inhibition causes nigral degeneration with inclusion bodies in rats. *Neuroreport* 2002; 13(11): 1437–1441, https://doi.org/10.1097/00001756-200208070-00018.

122. Pienaar I.S., Harrison I.F., Elson J.L., Bury A., Woll P., Simon A.K., Dexter D.T. An animal model mimicking pedunculopontine nucleus cholinergic degeneration in Parkinson's disease. *Brain Struct Funct* 2013; 220(1): 479–500, https://doi.org/10.1007/s00429-013-0669-5.

123. Pienaar I.S., Gartside S.E., Sharma P., De Paola V., Gretenkord S., Withers D., Elson J.L., Dexter D.T. Pharmacogenetic stimulation of cholinergic pedunculopontine neurons reverses motor deficits in a rat model of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2015; 10(1): 47, https://doi.org/10.1186/s13024-015-0044-5.

124. Little S., Brown P. Focusing brain therapeutic interventions in space and time for Parkinson's disease. *Curr Biol* 2014; 24(18): R898–R909, https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.002.

125. Gradinaru V., Mogri M., Thompson K.R., Henderson J.M., Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009; 324(5925): 354–359, https://doi.org/10.1126/science.1167093.

126. Sanders T.H., Jaeger D. Optogenetic stimulation of cortico-subthalamic projections is sufficient to ameliorate bradykinesia in 6-ohda lesioned mice. *Neurobiol Dis* 2016; 95: 225–237, https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.021.

127. Jenner P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(9): 665–677, https://doi.org/10.1038/nrn2471.

128. Suarez L.M., Solis O., Aguado C., Lujan R., Moratalla R. L-DOPA oppositely regulates synaptic strength and spine morphology in D1Rs and D2Rs striatal projection neurons in dyskinesia. *Cereb Cortex* 2016; 26(11): 4253–4264, https://doi.org/10.1093/cercor/bhw263.

129. Cenci M.A., Jörntell H., Petersson P. On the neuronal circuitry mediating L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neural Transm* 2018; 125(8): 1157–1169, https://doi.org/10.1007/s00702-018-1886-0.

130. Alcacer C., Andreoli L., Sebastianutto I., Jakobsson J., Fieblinger T., Cenci M.A. Chemogenetic stimulation of striatal projection neurons modulates responses to Parkinson's disease therapy. *J Clin Invest* 2017; 127(2): 720–734, https://doi.org/10.1172/jci90132.

131. Girasole A.E., Lum M.Y., Nathaniel D., Bair-Marshall C.J., Guenthner C.J., Luo L., Kreitzer A.C., Nelson A.B. A subpopulation of striatal neurons mediates levodopa-induced dyskinesia. *Neuron* 2018; 97(4): 787–795.e6, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.017.

132. Sagot B., Li L., Zhou F.-M. Hyperactive response of direct pathway striatal projection neurons to L-DOPA and D1 agonism in freely moving parkinsonian mice. *Front Neural Circuits* 2018; 12: 57, https://doi.org10.3389/fncir.2018.00057.

133. Ding Y., Won L., Britt J.P., Lim S.A.O., McGehee D.S., Kang U.J. Enhanced striatal cholinergic neuronal activity mediates L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 108(2): 840–845, https://doi.org/10.1073/pnas.1006511108.

134. Lim S.A.O., Kang U.J., McGehee D.S. Striatal cholinergic interneuron regulation and circuit effects. *Front Synaptic Neurosci* 2014; 6, https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00022.

135. Won L., Ding Y., Singh P., Kang U.J. Striatal cholinergic cell ablation attenuates L-DOPA induced dyskinesia in parkinsonian mice. *J Neurosci* 2014; 34(8): 3090–3094, https://doi.org/10.1523/jneurosci.2888-13.2014.

136. Shen W., Plotkin J.L., Francardo V., Ko W.K., Xie Z., Li Q., Fieblinger T., Wess J., Neubig R.R., Lindsley C.W., Conn P.J., Greengard P., Bezard E., Cenci M.A., Surmeier D.J.

M4 muscarinic receptor signaling ameliorates striatal plasticity deficits in models of L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuron* 2015; 88(4): 762–773, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.10.039.

137. Aldrin-Kirk P., Heuer A., Rylander Ottosson D., Davidsson M., Mattsson B., Björklund T. Chemogenetic modulation of cholinergic interneurons reveals their regulating role on the direct and indirect output pathways from the striatum. *Neurobiol Dis* 2018; 109: 148–162, https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.10.010.

138. Dell'Anno M.T., Caiazzo M., Leo D., Dvoretskova E., Medrihan L., Colasante G., Giannelli S., Theka I., Russo G., Mus L., Pezzoli G., Gainetdinov R.R., Benfenati F., Taverna S., Dityatev A., Broccoli V. Remote control of induced dopaminergic neurons in parkinsonian rats. *J Clin Invest* 2014; 124(7): 3215–3229, https://doi.org/10.1172/jci74664.

139. Aldrin-Kirk P., Heuer A., Wang G., Mattsson B., Lundblad M., Parmar M., Björklund T. DREADD modulation of transplanted DA neurons reveals a novel parkinsonian dyskinesia mechanism mediated by the Serotonin 5-HT6 receptor. *Neuron* 2016; 90(5): 955–968, https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.017.

140. Chen Y., Xiong M., Dong Y., Haberman A., Cao J., Liu H., Zhou W., Zhang S.C. Chemical control of grafted human PSC-derived neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 2016; 18(6): 817–826, https://doi.org/10.1227/01.neu.0000499710.89208.c.

141. Zuo F., Xiong F., Wang X., Li X., Wang R., Ge W., Bao X. Intrastriatal transplantation of human neural stem cells restores the impaired subventricular zone in parkinsonian mice. *Stem Cells* 2017; 35(6): 1519–1531, https://doi.org/10.1002/stem.2616.

142. Politis M., Lindvall O. Clinical application of stem cell therapy in Parkinson's disease. *BMC Med* 2012; 10: 1, https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-1.