

Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания

Е.И. Солнцева, П.Д. Рогозин, В.Г. Скребицкий

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В обзоре описано участие метаботропных глутаматных рецепторов группы mGluR1/5 в механизмах нейродегенеративных заболеваний и опыт их использования в качестве терапевтической мишени на животных моделях. mGluR1/5 локализованы преимущественно на постсинаптической мембране нервной клетки, где они контактируют с двумя белками — $G_{\alpha_{q/11}}$ и Homer, посредством которых запускается несколько биохимических каскадов. Каскад белка $G_{\alpha_{q/11}}$ включает выброс Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула (ER) через рецепторы к инозитол-1,4,5-трифосфату (IP_3R) и активацию депо-управляемого входа Ca^{2+} . Каскад белка $G_{\alpha_{q/11}}$ включает также производство диацилглицерола с последующей активацией различных протеинкиназ и влиянием на геном. Белок Homer прямо контактирует с NMDA-рецепторами и опорными белками Shank, посредством которых он регулирует активность различных протеинкиназ, в том числе Akt и ERK1/2. Активация mGluR1/5 приводит к индукции длительной депрессии глутаматергической передачи, механизмом которой служит эндоцитоз AMPA-рецепторов, вызванный изменением уровня фосфорилирования белков и активацией генома.

Предполагается, что mGluR1/5 играют важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. При болезни Альцгеймера mGluR1/5 выступают в качестве одной из мишеней для β -амилоидного пептида. Антагонисты mGluR1/5 вызывают нейропротекторный эффект на трансгенных мышах с болезнью Альцгеймера. Патогенез болезни Альцгеймера включает повышенный выброс Ca^{2+} из ER благодаря патологической активности mGluR1/5, а также влиянию мутированного пресенилин-белка на Ca^{2+} гомеостаз в ER. При этом восстановление уровня Ca^{2+} в ER нарушено из-за влияния пресенилин-белка на депо-управляемый вход Ca^{2+} .

mGluR5 (но не mGluR1) рассматривают в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения болезни Паркинсона. Многочисленные работы, выполненные на моделях болезни Паркинсона на грызунах и приматах, выявили выраженный антипаркинсонский эффект при применении антагонистов mGluR5. Механизмы нейропротекторного действия антагонистов mGluR5 связывают с ограничением повышения внутриклеточного Ca^{2+} благодаря снижению активации IP_3 - и NMDA-рецепторов. Болезнь Гентингтона связывают с мутацией гена HTT и способностью мутированного белка hhht сенситизировать IP_3 - и NMDA-рецепторы, вызывая тем самым перегрузку Ca^{2+} в нейронах. Нейропротекторный эффект на трансгенных мышах с болезнью Гентингтона был получен при применении положительных аллостерических модуляторов mGluR5, которые способны избирательно включать каскад, связанный с белком Homer и вызывающий активацию Akt.

Ключевые слова: метаботропные глутаматные рецепторы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона.

Адрес для корреспонденции: 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ НЦН. E-mail: synaptology@mail.ru. Солнцева Е.И.

Для цитирования: Солнцева Е.И., Рогозин П.Д., Скребицкий В.Г. Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 54–64.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8

Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases

Elena I. Solntseva, Pavel D. Rogozin, Vladimir G. Skrebitsky

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

This overview describes how group mGluR1/5 metabotropic glutamate receptors are involved in neurodegenerative diseases; it also touches upon their use as therapeutic targets in animal models. mGluR1/5 are primarily located on the neuronal postsynaptic membrane, where they communicate with two proteins, $G_{\alpha_{q/11}}$ and Homer, which, in turn, initiate several biochemical cascades. The $G_{\alpha_{q/11}}$ protein cascade includes Ca^{2+} release from the endoplasmic reticulum (ER) through the inositol trisphosphate receptors (IP_3R) and the activation of depot-controlled Ca^{2+} entry. The $G_{\alpha_{q/11}}$ protein cascade also includes the production of diacylglycerol with subsequent activation of various protein kinases, which, in turn, provide influences on the genome. The Homer protein communicates directly with the NMDA receptors and Shank scaffold proteins, through which it regulates the activity of various protein kinases, including Akt and ERK1/2. The activation of mGluR1/5 triggers long-term depression of glutamatergic transmission through the endocytosis of AMPA receptors, caused by changes in the level of protein phosphorylation and genome activation.

It is thought that mGluR1/5 play an important role in the development of neurodegenerative diseases. In Alzheimer's disease, mGluR1/5 acts as a target for the β -amyloid peptide. mGluR1/5 antagonists have a neuroprotective effect in transgenic mice with Alzheimer's disease. The pathogenesis of Alzheimer's disease includes increased Ca^{2+} release from the ER due to the pathological activity of mGluR1/5, as well as the influence of mutated presenilin on Ca^{2+} homeostasis in the ER. At the same time, restoration of Ca^{2+} levels in the ER is disrupted by the effect of presenilin on depot-activated Ca^{2+} entry.

mGluR5 (but not mGluR1) is being studied as a potential therapeutic target in Parkinson's disease. Numerous studies on rodent and primate models of Parkinson's disease have demonstrated a significant antiparkinsonian effect when mGluR5 antagonists were used. It is thought that the neuroprotective mechanisms of action of mGluR5 antagonists involve limiting the increase in intracellular Ca^{2+} by reducing IP_3 and NMDA receptor activation. Huntington's disease is related to a mutation in the HTT gene and the ability of the mutant huntingtin protein to sensitise IP_3 and NMDA receptors, thus triggering Ca^{2+} overload in the neurons. A neuroprotective effect in transgenic mice with Huntington's disease was achieved by using positive allosteric modulators of mGluR5, capable of selectively activating cascades associated with the Homer protein and triggering Akt activation.

Keywords: *metabotropic glutamate receptors, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease.*

For correspondence: 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5. Research Center of Neurology. E-mail: synaptology@mail.ru. Solntseva E.I.

For citation: Solntseva E.I., Rogozin P.D., Skrebitsky V.G. [Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 54–64. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8

Биохимические процессы при активации mGluR1/5

Глутамат считается наиболее важным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих, он принимает участие в формировании памяти, синаптической пластичности и нейронального онтогенеза. Вместе с тем избыточная глутаматная стимуляция может запускать механизмы нейродегенерации [1]. Существуют два основных типа глутаматных рецепторов: ионотропные и метаботропные. Ионотропные глутаматные рецепторы включают NMDA-, AMPA- и каинатные рецепторы. Все они являются лиганд-управляемыми катионными каналами, которые осуществляют быструю возбуждающую нейротрансмиссию. Метаботропные глутаматные рецепторы модулируют нейрональную активность путем запуска биохимических каскадов, вызывающих изменение уровня фосфорилирования и активации генома [1].

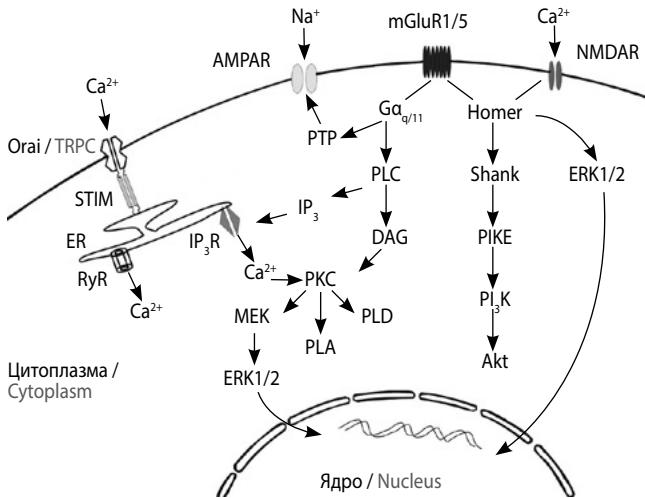
Семейство метаботропных глутаматных рецепторов (mGluRs) насчитывает восемь типов этих рецепторов, которые делят на три группы: 1-я группа (mGluR 1-го и 5-го типов), 2-я группа (mGluR 2-го и 3-го типов) и 3-я (mGluR 4-го, 6-го, 7-го и 8-го типов). Такое деление основано на гомологии последовательности аминокислот в белковых молекулах рецепторов, сходстве сигнальной трансдукции и фармакологическом профиле [2, 3]. Первая группа рецепторов (mGluR1/5) локализована преимущественно на постсинаптической мембране, где они регулируют возбудимость нейрона посредством множественных постсинаптических механизмов, в то время как 2-я и 3-я группы mGluRs локализованы преимущественно на пресинаптической мембране и регулируют выброс медиатора из пресинапса [4]. В настоящем обзоре рассматривается потенциальная роль лигандов 1-й группы mGluRs (mGluR1/5) в терапии нейродегенеративных заболеваний. Описание роли лигандов 2-й и 3-й групп mGluRs в терапии нейродегенеративных заболеваний можно найти в обзорах [1, 4, 5].

Присутствующие в поверхностной мембране нейронов mGluR1/5 связаны с двумя независимыми мембранными белками — $G_{\alpha_{q/11}}$ и Homer, которые включают различные биохимические каскады (рисунок) [1, 6]. При активации $G_{\alpha_{q/11}}$ стимулируется фосфолипаза C с последующей продукцией инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3) и диацилглицерола. IP_3 способствует выбросу Ca^{2+} из ER посредством активации IP_3 -рецепторов (IP_3R). Диацилглицерол совместно с Ca^{2+} активирует протеинкиназу C, которая способна усиливать активность нескольких других протеинкиназ и модулировать работу ионных каналов. При определенных условиях выброс Ca^{2+} в цитоплазму через IP_3R может

являться причиной Ca^{2+} -перегрузки и нейродегенерации [7]. Белок Homer контактирует с NMDA-рецепторами в поверхностной мембране и способен регулировать вход Ca^{2+} через них в цитоплазму. Кроме этого, Homer через опорные белки Shank запускает сигнальные пути, которые обеспечивают нейропротекторные механизмы, а именно пути, включающие MEK/ERK1/2 и фосфоинозитид-3-киназу/Akt [8]. Киназы Akt и ERK являются ключевыми ферментами сигнальных путей, регулирующих пролиферацию, рост и выживание клеток [8]. Таким образом, в литературе указывается на двойственную функцию mGluR1/5, которая проявляется в их способности как осуществлять нейропротекцию, так и усиливать нейродегенерацию в зависимости от типа нейронов и способа активации [9].

Важным компонентом биохимического каскада, запускаемого активацией mGluR1/5, является система деполуправляемого кальциевого входа (SOCE) плазматической мембраны [10]. Эта система включает три группы белков: STIM, Orai и TRPC. Белки STIM локализованы в мембране ER и являются Ca^{2+} -сенсорами. При активации mGluR1/5 и выбросе Ca^{2+} из ER уровень Ca^{2+} в ER снижается, что приводит к активации белков STIM и их миграции из ER к плазматической мембране, где они взаимодействуют с белками Orai и TRPC (transient receptor potential channels). Эти две группы белков являются Ca^{2+} -каналами, которые активируются под действием STIM. Приток Ca^{2+} в клетку через SOCE обеспечивает поддержание оптимального уровня Ca^{2+} в ER и активность Ca^{2+} -кальмодулинзависимой протеинкиназы II [11]. Высокий уровень Ca^{2+} в ER необходим для выполнения такой важной функции, как правильное сворачивание белков (фолдинг), т.е. придания им необходимой трехмерной структуры. Нарушение Ca^{2+} -гомеостаза в ER может привести к накоплению и агрегации неправильно свернутых белков и апоптозу.

В электрофизиологических экспериментах показано, что активация mGluR1/5 с помощью специального протокола стимуляции, а также кратковременной аппликации специфического агониста дигидроксифенилглицина вызывает длительную депрессию глутаматергической передачи [12, 13]. Считается, что этот феномен mGluR1/5 участвует в поддержании нормальных когнитивных функций [14], благодаря способности удерживать оптимальный уровень возбуждения при высокой концентрации глутамата. Ослабление синаптической передачи объясняют, во-первых, снижением количества AMPA-рецепторов в постсинаптической мембране вследствие их интернализации [12] и, во-вторых, изменением «качества» этих рецепторов с заменой субъединицы GluA1 на субъединицу GluA2 с соответствующей



mGluR1/5-зависимые биохимические каскады.

mGluR1/5 контактирует с белками $G_{\alpha q/11}$ и Homer. $G_{\alpha q/11}$ стимулирует фосфолипазу C (PLC) с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3) и диацилглицерола (DAG). IP_3 взаимодействует с рецепторами (IP_3R) на мембране ER и вызывает выброс Ca^{2+} из ER в цитоплазму. DAG совместно с Ca^{2+} активирует протеинкиназу C (PKC), которая стимулирует фосфолипазы A (PLA) и D (PLD), и киназу MEK. MEK усиливает активность киназы, регулируемой экстраклеточным сигналом (ERK1/2), которая способна влиять на экспрессию генов. Выброс Ca^{2+} из ER через IP_3R или рианодиновые рецепторы (RyR) понижает уровень Ca^{2+} в ER, что приводит к активации белков стромальной взаимодействующей, их миграции к поверхностной мембране и взаимодействию с деполаризуемыми Ca^{2+} -каналами Orai и TRPC. Активация Orai и TRPC вызывает вход Ca^{2+} в клетку извне и пополнение ER этими ионами. Каскад, запускаемый $G_{\alpha q/11}$, включает также активацию протеин-тирозинфосфатазы (PTP) с последующим дефосфорилированием и эндоцитозом AMPA-рецепторов (AMPA). Другой каскад mGluR1/5 связан с активацией белка Homer. Белок Homer контактирует с NMDA-рецепторами (NMDAR) и регулирует вход Ca^{2+} через них в цитоплазму. Кроме этого, Homer через опорные белки Shank влияет на активность α -серин/треониновой протеинкиназы (Akt) посредством механизма, включающего фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и белок — усилитель этой киназы (PIKE). Через активацию киназы ERK1/2 белок Homer способен влиять на экспрессию генома

mGluR1/5-dependent biochemical cascades.

mGluR1/5 communicates with $G_{\alpha q/11}$ and Homer proteins. $G_{\alpha q/11}$ stimulates phospholipase C (PLC), forming inositol triphosphate (IP_3) and diacylglycerol (DAG). IP_3 interacts with its receptors (IP_3R) on the ER membrane and triggers the release of Ca^{2+} from the ER into the cytoplasm. Together with Ca^{2+} , DAG activates protein kinase C (PKC), which stimulates phospholipase A (PLA) and D (PLD), and MEK kinase. MEK increases kinase activity regulated by extracellular signals (ERK1/2), which can influence gene expression. The release of Ca^{2+} from the ER through IP_3R or the ryanodine receptors (RyR) lowers the level of Ca^{2+} in the ER, leading to the activation of stromal interaction molecule proteins, their migration to the surface membrane and interaction with the depot-activated Ca^{2+} channels, Orai and TRPC. Orai and TRPC activation triggers Ca^{2+} entry into the cell and the ER being replenished with these ions. The cascade launched by $G_{\alpha q/11}$ also includes the activation of protein tyrosine phosphatase (PTP) with subsequent dephosphorylation and endocytosis of AMPA receptors (AMPA). Another mGluR1/5 cascade is associated with Homer activation. The Homer protein communicates with NMDA receptors (NMDAR) and uses them to control Ca^{2+} entry into the cytoplasm. Furthermore, Homer affects the activity of α -serine/threonine-protein kinase (Akt) through the scaffold proteins, using a mechanism that includes phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and its enhancer protein (PIKE). The Homer protein can affect gene expression through the activation of ERK1/2 kinase

шм снижением проводимости AMPA-канала [15]. Указанные изменения в работе AMPA-рецепторов, по мнению разных авторов, протекают с вовлечением множественных механизмов, включающих как изменение уровня фосфорилирования с помощью, в частности, протеин-тирозинфос-

фатазы, так и активацию генома и процессов трансляции [16, 17]. В наших экспериментах было показано, что вызванная дигидроксифенилглицином длительная депрессия глутаматергической передачи в гиппокампе крысы зависит от активности таких белков-шаперонов, как σ_1 -рецепторы [18]. Кратковременная обработка среза гиппокампа агонистом σ_1 -рецепторов PRE-084 приводила к усилению депрессии.

mGluRs и болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) является распространенным нейродегенеративным заболеванием, вызывающим тяжелую форму деменции. Патологические признаки этого заболевания характеризуются присутствием в мозге внеклеточных агрегатов β -амилоидного пептида (β -АП) [19] и внутриклеточных сплетений микротрубочек, содержащих гиперфосфорилированный τ -белок [20]. Наследственные формы БА вызываются мутациями в генах, кодирующих белок-предшественник β -амилоида, пресенилин-1 и пресенилин-2 [21]. Два последних белка выполняют функцию каталитической субъединицы γ -секретазы, катализирующей белок-предшественник β -амилоида с образованием β -амилоида.

Наиболее распространенным объяснением патогенеза БА является нейротоксичность β -АП [22]. β -АП может осуществлять нейротоксический эффект различным образом: нарушая функции митохондрий [23], изменяя кальциевый гомеостаз [24, 25], вызывая деполаризацию мембраны [26], активируя микроглию с экспрессией провоспалительных генов [27] а также повышая продукцию активных форм кислорода [28], что в конечном итоге приводит к нарушению синаптической пластичности [29].

Вовлеченность mGluR1/5 в патогенез БА является сегодня предметом обсуждения [1, 30, 31]. В некоторых работах, проведенных на культуре нейронов [31] и на БА-модели мышей [32], указывается на способность mGluR1/5 регулировать токсичность β -АП. Показано участие mGluR1/5 в механизмах деполаризации мембраны нейронов, вызванной β -АП [26]. Особый интерес представляет исследование роли mGluR1/5 в нарушении пластических свойств синапсов, а именно в нарушении длительной потенциации глутаматергической передачи и длительной депрессии глутаматергической передачи. Эксперименты на генетических БА-моделях и контрольных грызунах с применением экзогенного β -АП показали, что под действием β -АП ослабляется длительная потенциация и усиливается длительная депрессия глутаматергической передачи [33]. При этом обнаружено, что усиление депрессии под влиянием β -АП происходит с вовлечением mGluR1/5, протеинкиназы p38MAPK, фосфатазы STEP и каспазы-3 [32]. Предполагается, что mGluR5 играет роль ко-рецептора для прионового белка PrPc и β -АП-олигомеров [34]. Взаимодействие β -АП с mGluR1/5 вызывает нарушение латеральной диффузии и образование кластеров последних, следствием чего является повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} с последующим возможным повреждением синапса [31]. Показано, что антагонист mGluR1/5 SIB1757 и их негативные аллостерические модуляторы препятствуют нейродегенерации, вызванной β -АП, как и генетический нокаут самого mGluR5 у БА-мышей [31, 35, 36].

Другая гипотеза патогенеза БА, так называемая «кальциевая гипотеза», основана на нарушениях кальциевой сиг-

нальной системы, которые обуславливают дефект в работе синапсов и лежат в основе нарушений памяти на ранней стадии заболевания [37, 38]. Показано, что мутированные PSEN-белки способны вызывать нарушение Ca^{2+} -гомеостаза и нейрональную дисфункцию прежде, чем становятся заметными изменения в уровнях β -АП и τ -белка [39–41]. Кальциевая гипотеза предлагает новую стратегию терапии БА, основанную на восстановлении нарушенного Ca^{2+} -гомеостаза в нейронах. На экспериментальных моделях БА и на клетках больных БА было показано увеличение выброса ионов Ca^{2+} в цитоплазму из внутриклеточных кальциевых депо, таких как ER [42]. Это увеличение объясняют патологическим влиянием мутированных PSEN-белков на различные компоненты системы Ca^{2+} -гомеостаза в ER: пассивную утечку Ca^{2+} из ER [43], Ca^{2+} -АТФазу [44], IP₃R [45, 46] и рианодиновые рецепторы [47, 48]. Показано, что приступы депрессии на ранних пресимптоматических стадиях БА коррелируют с повышенной утечкой Ca^{2+} из ER через рианодиновые рецепторы и вызванным этим нарушением работы синапсов [38, 49, 50]. На различных БА-моделях мышей показано, что ингибитор рианодиновых рецепторов дантролен стабилизирует Ca^{2+} -сигнал, снижает когнитивные расстройства и накопление β -АП [50–52]. Другой возможной мишенью для терапии БА, которая рассматривается в рамках кальциевой гипотезы БА, является система SOCE плазматической мембраны. Эта система включает в себя три группы белков: Ca^{2+} -сенсор STIM и Ca^{2+} -каналы, Orai и TRPC [10]. На БА-модельных мышцах показано, что мутация PSEN-генов влечет за собой нарушение работы белка STIM2 и, как следствие, уменьшение притока Ca^{2+} через SOCE, деформацию грибообразных шипиков [53] и расстройство обучения и памяти [54]. Усиление входа Ca^{2+} через SOCE с помощью позитивного модулятора NSN21778 либо путем увеличения экспрессии STIM2 может рассматриваться как возможный способ лечения нарушения памяти при БА, а также при старении [6, 11, 53, 55].

Сочетание двух гипотез БА — амилоидной и кальциевой позволяет составить более полную картину патогенеза БА. Взаимодействие β -АП с mGluR1/5 приводит к патологической активации последних, чрезмерной продукции IP₃ и выбросу Ca^{2+} из ER. Действие мутированных PSEN-белков на различные компоненты системы Ca^{2+} -гомеостаза в ER усиливают опустошение ER, а нарушение работы SOCE не позволяет компенсировать утрату Ca^{2+} в ER, что вызывает стресс в ER с последующим апоптозом.

mGluRs и болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности после БА нейродегенеративным заболеванием в мире, которое характеризуется допаминергической нейродегенерацией в области компактной части черной субстанции среднего мозга и соответствующим снижением уровня допамина в стриатуме [56, 57]. Классическими симптомами заболевания являются тремор, постуральная неустойчивость и гипокинез [57–60]. Дегенерация допаминовых нейронов в компактной черной субстанции является причиной возрастания активности глутаматергических нейронов в субталамических ядрах, что вносит свой вклад в нарушение моторики при БП [61]. Классическая терапия БП состоит в применении 3,4-дигидроксифенилаланина (L-DOPA) с целью восстановления уровня допамина в стриатуме [62–64]. Однако длительное применение L-DOPA приводит к проявлению побочного эффекта, из-

вестного как L-DOPA-дискинезия [65] и предположительно связанного с нарушением баланса между допаминовой и глутаматной сигнализацией [66]. Доклинические исследования показали, что антагонисты ионотропных глутаматных рецепторов снижают симптоматику БП, но из-за выраженных побочных эффектов их применение в клинике вряд ли возможно [67]. В качестве альтернативной мишени для снижения чрезмерного возбуждения в базальных ганглиях предлагаются mGluR1/5, которые широко представлены в этих структурах [68–70]. Однако эксперименты на трансгенных животных — моделях БП с применением негативных аллостерических модуляторов mGluR1 показали, что этот тип рецепторов не подходит в качестве мишени для лечения симптомов БП и L-DOPA-дискинезии [71]. Другой вывод был сделан в отношении mGluR5, для которых была показана их значимость как для моторного дефицита при БП, так и для L-DOPA-дискинезии в экспериментах на грызунах и приматах [72–75]. В экспериментах с использованием таких негативных аллостерических модуляторов mGluR5, как MPEP, MTEP, мавоглурат, дипраглурант и фенобам, получен достоверный поведенческий и биохимический антипаркинсонский эффект [76–84]. Показано, что длительное применение MPEP или MTEP снижает гибель допаминовых нейронов и останавливает активацию микроглии в компактной черной субстанции, вызванную у крыс 6-гидроксидопамином или 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином [85–87]. Полученные результаты указывают на то, что с помощью негативной модуляции mGluR5 можно снизить чрезмерную глутаматную трансмиссию и ослабить моторный дефицит и L-DOPA-дискинезию у пациентов с БП. Предположительные механизмы нейропротекторного действия антагонистов mGluR5 связаны с ограничением повышения внутриклеточного Ca^{2+} благодаря снижению активации IP₃- и NMDA-рецепторов [1, 3, 88, 89].

Другими важными мишенями для терапии БП могут служить элементы SOCE [90]. Считается, что нарушение Ca^{2+} -гомеостаза в ER является одним из механизмов избирательной гибели допаминовых нейронов в компактной черной субстанции [91, 92]. Особенностью допаминовых нейронов в компактной черной субстанции является ритмическая пульсация с участием потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов L-типа (Cav1.3). В этих нейронах каналы Cav1.3 находятся под тормозным влиянием других канальных белков, а именно TRPC1-STIM1 каналов, которые входят в систему SOCE. В нормальных условиях TRPC1-STIM1-каналы снижают вход Ca^{2+} по каналам Cav1.3 и тем самым предотвращают Ca^{2+} -перегрузку. При БП экспрессия TRPC1 нарушена, и поэтому активность Cav1.3 является чрезмерной, что обуславливает Ca^{2+} -перегрузку и апоптоз допаминовых нейронов [93–95]. В пользу этой гипотезы служат экспериментальные данные, полученные на мышцах с БП с нарушением экспрессии TRPC1, где гибель допаминовых нейронов удавалось предотвратить, используя антагонист Cav1.3 израдипин [96]. Показано также, что снижение экспрессии TRPC1 и нарушение пополнения ER кальцием по SOCE вызывает нарушение сворачивания белков и стресс ER, что может приводить к апоптозу [95].

Таким образом, информация о функционировании метаболитных глутаматных рецепторов при БП может оказаться полезной для разработки лучших способов нормализации состояния пациентов с БП и минимизации негативных эффектов хронического применения L-DOPA.

mGluRs и болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ) — генетическое заболевание нервной системы, характеризующееся сочетанием прогрессирующего хореического гиперкинеза и психических расстройств. Заболевание вызывается мутацией гена *htt* с соответствующим нарушением структуры белка *htt* [97]. Нейроморфологическая картина характеризуется атрофией стриатума, а на поздней стадии — также атрофией коры головного мозга [98, 99]. Обсуждаются множественные механизмы нейродегенерации при БГ [100, 101]. Считается, что главной причиной гибели нейронов при БГ является Ca^{2+} -перегрузка, вызванная активацией ионотропных и метаболитных глутаматных рецепторов [90, 102–105]. Мутированный белок *htt* (*mhtt*) сенситизирует NMDA-рецепторы и усиливает тем самым вход Ca^{2+} в клетку извне [102, 106]. В то же время *mhtt* сенситизирует также IP_3 -рецептор и усиливает выброс Ca^{2+} в цитоплазму из внутриклеточных депо [7, 107]. При использовании в экспериментах на трансгенных мышцах с БГ агонистов и антагонистов mGluR1/5 получены неоднозначные результаты, указывающие на способность этих препаратов вызывать нейропротекцию или апоптоз при разных условиях эксперимента [7, 9, 108]. Эта неоднозначность связана, по-видимому, со способностью mGluR1/5 взаимодействовать с двумя независимыми мембранными белками — $G_{\alpha_{q/11}}$ и *Homer*, которые включают различные биохимические каскады. Через $G_{\alpha_{q/11}}$ и последующую продукцию IP_3 осуществляется выброс Ca^{2+} из внутриклеточных депо, что при определенных условиях может являться причиной Ca^{2+} -перегрузки и нейродегенерации [7]. При активации белка *Homer* запускаются сигнальные пути, которые обеспечивают нейропротекторные механизмы, а именно пути, включающие MEK/ERK1/2, PI_3 K/Akt и mTOR [1, 8, 109]. Активность Akt-киназы особенно важна при БГ, поскольку эта киназа фосфорилирует белок *htt*, что препятствует его агрегации и проявлению нейротоксических свойств [110, 111]. Однозначные результаты на трансгенных мышцах с БГ были получены при применении положительных аллостерических модуляторов mGluR5 (DFB, VU1545 и CDPPV), которые не вызывали повышения

уровня Ca^{2+} в нейронах, но при этом способствовали активации Akt и снижению апоптоза в стриатуме [108, 112–115]. Очевидно, что препараты, способные избирательно активировать *Homer*-каскад, являются предпочтительными при лечении БГ. Дополнительным положительным свойством препарата CDPPV является его способность повышать уровень нейтрофического фактора BDNF в мозге [115–117], полезного для выживаемости нейронов.

Важно отметить, что при БГ система SOCE играет роль фактора, усугубляющего патологию, в отличие от БА и БП, при которых роль SOCE является положительной, благодаря способности поддержания оптимального уровня Ca^{2+} в ER. Дело в том, что у БГ-трансгенных мышей наблюдается повышение экспрессии STIM1 и STIM2, что вызывает устойчивый синаптотоксический SOCE и вызванную этим утрату синапсов [7, 118–120]. Фармакологическое ингибирование SOCE препаратом EVP4593 устраняло апоптоз на этих моделях [119, 121]. Положительный эффект также описан для агонистов σ_1 -рецепторов — белков-шаперонов, локализованных на ER-мембране [122].

В заключение следует отметить, что данные литературы, посвященные изучению mGluR1/5 в норме и при патологии, указывают на перспективность этой мишени для терапии таких распространенных нейродегенеративных заболеваний, как БА, БП и БГ. Для БА важным моментом является способность β -АП взаимодействовать с mGluR1/5 и вызывать гиперактивацию последних. На мышцах с БА получен положительный эффект при применении антагонистов и негативных аллостерических модуляторов mGluR1/5. Такой же положительный эффект этих препаратов получен на животных с БП, в том числе при хроническом применении L-DOPA. Вместе с тем, на мышцах с БГ положительный эффект выявлен для другого класса препаратов — позитивных аллостерических модуляторов mGluR1/5, способных избирательно активировать *Homer*-каскад.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Ribeiro F.M., Vieira L.B., Pires R.G. et al. Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res* 2017; 115: 179–191. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.013. PMID: 27872019.
2. Conn P.J., Battaglia G., Marino M.J., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 787–798. DOI: 10.1038/nrn1763. PMID: 16276355.
3. Перфилова В.Н., Тюренков И.Н. Глутаматные метаболитные рецепторы: структура, локализация, функции. *Успехи физиологических наук* 2016; 2: 98–112.
4. Masilamoni G.J., Smith Y. Metabotropic glutamate receptors: targets for neuroprotective therapies in Parkinson disease. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 38: 72–80. DOI: 10.1016/j.coph.2018.03.004. PMID: 29605730.
5. Архипов В.И., Капралова М.В. Метаболитные глутаматные рецепторы как мишени для создания новых фармакологических средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2011; 10: 46–52. DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-10-46-52.
6. Secondo A., Bagetta G., Amantea D. On the role of store-operated calcium entry in acute and chronic neurodegenerative diseases. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 87. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00087. PMID: 29623030.
7. Tang T.S., Slow E., Lupu V. et al. Disturbed Ca^{2+} signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2602–2607. DOI: 10.1073/pnas.0409402102. PMID: 15695335.
8. Rong R., Ahn J.Y., Huang H. et al. PI_3 kinase enhancer-Homer complex couples mGluR1 to PI_3 kinase, preventing neuronal apoptosis. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1153–1161. DOI: 10.1038/nn1134. PMID: 14528310.
9. Bruno V., Battaglia G., Copani A. et al. An activity-dependent switch from facilitation to inhibition in the control of excitotoxicity by group I metabotropic

References

1. Ribeiro F.M., Vieira L.B., Pires R.G. et al. Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res* 2017; 115: 179–191. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.013. PMID: 27872019.
2. Conn P.J., Battaglia G., Marino M.J., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 787–798. DOI: 10.1038/nrn1763. PMID: 16276355.
3. Perfilova V.N., Tyurenkov I.N. [Metabotropic glutamate receptors: structure, localization, functions]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2016; 2: 98–112. (In Russ.)
4. Masilamoni G.J., Smith Y. Metabotropic glutamate receptors: targets for neuroprotective therapies in Parkinson disease. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 38: 72–80. DOI: 10.1016/j.coph.2018.03.004. PMID: 29605730.
5. Arkhipov V.I., Kapralova M.V. [Metabotropic glutamate receptors as targets for new drug creation] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2011; 10: 46–52. DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-10-46-52. (In Russ.)
6. Secondo A., Bagetta G., Amantea D. On the role of store-operated calcium entry in acute and chronic neurodegenerative diseases. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 87. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00087. PMID: 29623030.
7. Tang T.S., Slow E., Lupu V. et al. Disturbed Ca^{2+} signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2602–2607. DOI: 10.1073/pnas.0409402102. PMID: 15695335.
8. Rong R., Ahn J.Y., Huang H. et al. PI_3 kinase enhancer-Homer complex couples mGluR1 to PI_3 kinase, preventing neuronal apoptosis. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1153–1161. DOI: 10.1038/nn1134. PMID: 14528310.
9. Bruno V., Battaglia G., Copani A. et al. An activity-dependent switch from facilitation to inhibition in the control of excitotoxicity by group I metabotropic

- glutamate receptors. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1469–1478. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01541.x. PMID: 11328342.
10. Wegierski T., Kuznicki J. Neuronal calcium signaling via store-operated channels in health and disease. *Cell Calcium* 2018; 74:102–111. DOI: 10.1016/j.ceca.2018.07.001. PMID: 30015245.
11. Zhang H., Wu L., Pchitskaya E. et al. Neuronal store-operated calcium entry and mushroom spine loss in amyloid precursor protein knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2015; 35: 13275–13286. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1034-15.2015. PMID: 26424877.
12. Lüscher C., Huber K.M. Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease. *Neuron* 2010; 65: 445–459. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.01.016. PMID: 20188650.
13. Gladding C.M., Fitzjohn S.M., Molnár E. Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: molecular mechanisms. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 395–412. DOI: 10.1124/pr.109.001735. PMID: 19926678.
14. Ménard C., Quirion R. Group 1 metabotropic glutamate receptor function and its regulation of learning and memory in the aging brain. *Front Pharmacol* 2012; 3: 182. DOI: 10.3389/fphar.2012.00182. PMID: 23091460.
15. Mameli M., Balland B., Luján R., Lüscher C. Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area. *Science* 2007; 317(5837): 530–533. DOI: 10.1126/science.1142365. PMID: 17656725.
16. Jones O.D. Do group 1 metabotropic glutamate receptors mediate LTD? *Neurobiol Learn Mem* 2017; 138: 85–97. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.08.010. PMID: 27545442.
17. Pick J.E., Ziff E.B. Regulation of AMPA receptor trafficking and exit from the endoplasmic reticulum. *Mol Cell Neurosci* 2018; 91: 3–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.03.004. PMID: 29545119.
18. Rogozin P.D., Солнцева Е.И., Скребицкий В.Г. Агонист сигмал-рецепторов усиливает длительную депрессию, вызванную активацией метаболитических глутаматных рецепторов в нейронах гиппокампа крысы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 57–61. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.8.
19. Glenner G.G., Wong C.W. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885–890. DOI: 10.1016/s0006-291x(84)80190-4. PMID: 6375662.
20. Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Tung Y.C. et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 3: 4913–4917. DOI: 10.1073/pnas.83.13.4913. PMID: 3088567.
21. Karch C.M., Goate A.M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 43–51. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006. PMID: 24951455.
22. Walsh D.M., Selkoe D.J. A beta oligomers – a decade of discovery. *J Neurochem* 2007; 101: 1172–1184. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x. PMID: 17286590.
23. Lustbader J.W., Cirilli M., Lin C. et al. ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004; 304: 448–452. DOI: 10.1126/science.1091230. PMID: 15087549.
24. Berridge M.J. Calcium regulation of neural rhythms, memory and Alzheimer's disease. *J Physiol* 2014; 592: 281–293. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.257527. PMID: 23753528.
25. Demuro A., Parker I., Stutzmann G.E. Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2010; 285: 12463–12468. DOI: 10.1074/jbc.R109.080895. PMID: 20212036.
26. Blanchard B.J., Thomas V.L., Ingram V.M. Mechanism of membrane depolarization caused by the Alzheimer Abeta1-42 peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 1197–1203. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00346-7. PMID: 12054502.
27. Glass C.K., Saijo K., Winner B. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010; 140: 918–934. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.016. PMID: 20303880.
28. Guglielmo M., Giliberto L., Tamagno E., Tabaton M. Oxidative stress mediates the pathogenic effect of different Alzheimer's disease risk factors. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 3. DOI: 10.3389/fnagi.2010.00023. PMID: 20552043.
29. Lacor P.N., Buniel M.C., Chang L. et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci* 2004; 24: 10191–10200. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3432-04.2004. PMID: 15537891.
30. Hsieh H., Boehm J., Sato C. et al. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron* 2006; 52: 831–843. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.10.035. PMID: 17145504.
31. Renner M., Lacor P.N., Velasco P.T. et al. Deleterious effects of amyloid beta oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron* 2010; 66: 739–754. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.04.029. PMID: 20547131.
32. Chen X., Lin R., Chang L. et al. Enhancement of long-term depression by soluble amyloid beta protein in rat hippocampus is mediated by metabotropic glutamate receptor and involves activation of p38MAPK, STEP and caspase-3. *Neuroscience* 2013; 253: 435–443. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.054. PMID: 24012839.
33. Shankar G.M., Li S., Mehta T.H. et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008; 14: 837–842. DOI: 10.1038/nm1782. PMID: 18568035.
- glutamate receptors. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1469–1478. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01541.x. PMID: 11328342.
10. Wegierski T., Kuznicki J. Neuronal calcium signaling via store-operated channels in health and disease. *Cell Calcium* 2018; 74:102–111. DOI: 10.1016/j.ceca.2018.07.001. PMID: 30015245.
11. Zhang H., Wu L., Pchitskaya E. et al. Neuronal store-operated calcium entry and mushroom spine loss in amyloid precursor protein knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2015; 35: 13275–13286. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1034-15.2015. PMID: 26424877.
12. Lüscher C., Huber K.M. Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease. *Neuron* 2010; 65: 445–459. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.01.016. PMID: 20188650.
13. Gladding C.M., Fitzjohn S.M., Molnár E. Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: molecular mechanisms. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 395–412. DOI: 10.1124/pr.109.001735. PMID: 19926678.
14. Ménard C., Quirion R. Group 1 metabotropic glutamate receptor function and its regulation of learning and memory in the aging brain. *Front Pharmacol* 2012; 3: 182. DOI: 10.3389/fphar.2012.00182. PMID: 23091460.
15. Mameli M., Balland B., Luján R., Lüscher C. Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area. *Science* 2007; 317(5837): 530–533. DOI: 10.1126/science.1142365. PMID: 17656725.
16. Jones O.D. Do group 1 metabotropic glutamate receptors mediate LTD? *Neurobiol Learn Mem* 2017; 138: 85–97. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.08.010. PMID: 27545442.
17. Pick J.E., Ziff E.B. Regulation of AMPA receptor trafficking and exit from the endoplasmic reticulum. *Mol Cell Neurosci* 2018; 91: 3–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.03.004. PMID: 29545119.
18. Rogozin P.D., Solntseva E.I., Skrebitsky V.G. [The sigma1 receptor agonist enhances long-term depression caused by activation of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampal neurons]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 57–61. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.8. (In Russ.)
19. Glenner G.G., Wong C.W. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885–890. DOI: 10.1016/s0006-291x(84)80190-4. PMID: 6375662.
20. Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Tung Y.C. et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 3: 4913–4917. DOI: 10.1073/pnas.83.13.4913. PMID: 3088567.
21. Karch C.M., Goate A.M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 43–51. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006. PMID: 24951455.
22. Walsh D.M., Selkoe D.J. A beta oligomers – a decade of discovery. *J Neurochem* 2007; 101: 1172–1184. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x. PMID: 17286590.
23. Lustbader J.W., Cirilli M., Lin C. et al. ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004; 304: 448–452. DOI: 10.1126/science.1091230. PMID: 15087549.
24. Berridge M.J. Calcium regulation of neural rhythms, memory and Alzheimer's disease. *J Physiol* 2014; 592: 281–293. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.257527. PMID: 23753528.
25. Demuro A., Parker I., Stutzmann G.E. Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2010; 285: 12463–12468. DOI: 10.1074/jbc.R109.080895. PMID: 20212036.
26. Blanchard B.J., Thomas V.L., Ingram V.M. Mechanism of membrane depolarization caused by the Alzheimer Abeta1-42 peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 1197–1203. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00346-7. PMID: 12054502.
27. Glass C.K., Saijo K., Winner B. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010; 140: 918–934. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.016. PMID: 20303880.
28. Guglielmo M., Giliberto L., Tamagno E., Tabaton M. Oxidative stress mediates the pathogenic effect of different Alzheimer's disease risk factors. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 3. DOI: 10.3389/fnagi.2010.00023. PMID: 20552043.
29. Lacor P.N., Buniel M.C., Chang L. et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci* 2004; 24: 10191–10200. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3432-04.2004. PMID: 15537891.
30. Hsieh H., Boehm J., Sato C. et al. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron* 2006; 52: 831–843. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.10.035. PMID: 17145504.
31. Renner M., Lacor P.N., Velasco P.T. et al. Deleterious effects of amyloid beta oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron* 2010; 66: 739–754. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.04.029. PMID: 20547131.
32. Chen X., Lin R., Chang L. et al. Enhancement of long-term depression by soluble amyloid beta protein in rat hippocampus is mediated by metabotropic glutamate receptor and involves activation of p38MAPK, STEP and caspase-3. *Neuroscience* 2013; 253: 435–443. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.054. PMID: 24012839.
33. Shankar G.M., Li S., Mehta T.H. et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008; 14: 837–842. DOI: 10.1038/nm1782. PMID: 18568035.

34. Hamilton A., Zamponi G.W., Ferguson S.S. Glutamate receptors function as scaffolds for the regulation of beta-amyloid and cellular prion protein signaling complexes. *Mol Brain* 2015; 8: 18. DOI: 10.1186/s13041-015-0107-0. PMID: 25888324.
35. Um J.W., Kaufman A.C., Kostylev M. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer abeta oligomer bound to cellular prion protein. *Neuron* 2013; 79: 887–902. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.06.036. PMID: 24012003.
36. Hamilton A., Vasefi M., Vander Tuin C. et al. Chronic pharmacological mGluR5 inhibition prevents cognitive impairment and reduces pathogenesis in an Alzheimer disease mouse model. *Cell Rep* 2016; 15: 1859–1865. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.077. PMID: 27210751.
37. Khachaturian Z.S. Calcium, membranes, aging, and Alzheimer's disease. Introduction and overview. *Ann NY Acad Sci* 1989; 568: 1–4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb12485.x. PMID: 2629579.
38. Briggs C.A., Chakroborty S., Stutzmann G.E. Emerging pathways driving early synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483: 988–997. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.088. PMID: 27659710.
39. Zeiger W., Vetrivel K.S., Buggia-Prévoit V. et al. Ca²⁺ influx through store-operated Ca²⁺ channels reduces Alzheimer disease β -amyloid peptide secretion. *J Biol Chem* 2013; 288: 26955–26966. DOI: 10.1074/jbc.M113.473355. PMID: 23902769.
40. Del Prete D., Checler F., Chami M. Ryanodine receptors: physiological function and deregulation in Alzheimer disease. *Mol Neurodegener* 2014; 9: 21. DOI: 10.1186/1750-1326-9-21. PMID: 24902695.
41. Duggan S.P., McCarthy J.V. Beyond γ -secretase activity: The multifunctional nature of presenilins in cell signalling pathways. *Cell Signal* 2016; 28: 1–11. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.10.006. PMID: 26498858.
42. Pannaccione A., Secondo A., Molinaro P. et al. A new concept: $\text{A}\beta_{1-42}$ generates a hyperfunctional proteolytic NCX3 fragment that delays caspase-12 activation and neuronal death. *J Neurosci* 2012; 32: 10609–10617. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6429-11.2012. PMID: 22855810.
43. Nelson O., Supnet C., Tolia A. et al. Mutagenesis mapping of the presenilin 1 calcium leak conductance pore. *J Biol Chem* 2011; 286: 22339–22347. DOI: 10.1074/jbc.M111.243063. PMID: 21531718.
44. Green K.N., Demuro A., Akbari Y. et al. SERCA pump activity is physiologically regulated by presenilin and regulates amyloid beta production. *J Cell Biol* 2008; 181: 1107–1116. DOI: 10.1083/jcb.200706171. PMID: 18591429.
45. Cheung K.H., Shineman D., Müller M. et al. Mechanism of Ca²⁺ disruption in Alzheimer's disease by presenilin regulation of InsP3 receptor channel gating. *Neuron* 2008; 58: 871–883. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.04.015. PMID: 18579078.
46. Shilling D., Müller M., Takano H. et al. Suppression of InsP3 receptor-mediated Ca²⁺ signaling alleviates mutant presenilin-linked familial Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci* 2014; 34: 6910–6923. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5441-13.2014. PMID: 24828645.
47. Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A. et al. Enhanced ryanodine-mediated calcium release in mutant PS1-expressing Alzheimer's mouse models. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1097: 265–277. DOI: 10.1196/annals.1379.025. PMID: 17413028.
48. Hayrapetyan V., Rybalchenko V., Rybalchenko N., Koulen P. The N-terminus of presenilin-2 increases single channel activity of brain ryanodine receptors through direct protein-protein interaction. *Cell Calcium* 2008; 44: 507–518. DOI: 10.1016/j.ceca.2008.03.004. PMID: 18440065.
49. Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A. et al. Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca²⁺ disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice. *J Neurosci* 2006; 26: 5180–5189. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0739-06.2006. PMID: 16687509.
50. Chakroborty S., Briggs C., Miller M.B. et al. Stabilizing ER Ca²⁺ channel function as an early preventative strategy for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7: e52056. DOI: 10.1371/journal.pone.0052056. PMID: 23284867.
51. Oulès B., Del Prete D., Greco B. et al. Ryanodine receptor blockade reduces amyloid- β load and memory impairments in Tg2576 mouse model of Alzheimer disease. *J Neurosci* 2012; 32: 11820–11834. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0875-12.2012. PMID: 22915123.
52. Peng J., Liang G., Inan S. et al. Dantrolene ameliorates cognitive decline and neuropathology in Alzheimer triple transgenic mice. *Neurosci Lett* 2012; 516: 274–279. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.04.008. PMID: 22516463.
53. Sun S., Zhang H., Liu J. et al. Reduced synaptic STIM2 expression and impaired store-operated calcium entry cause destabilization of mature spines in mutant presenilin mice. *Neuron* 2014 82: 79–93. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.019. PMID: 24698269.
54. Garcia-Alvarez G., Shetty M.S., Lu B. et al. Impaired spatial memory and enhanced long-term potentiation in mice with forebrain-specific ablation of the Stim genes. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 180. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00180. PMID: 26236206.
55. Zhang H., Sun S., Wu L. et al. Store-operated calcium channel complex in postsynaptic spines: a new therapeutic target for Alzheimer's disease treatment. *J Neurosci* 2016; 36: 11837–11850. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1188-16.2016. PMID: 27881772.
56. Frisina P.G., Haroutunian V., Libow L.S. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 144–148. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.038. PMID: 18571456.
34. Hamilton A., Zamponi G.W., Ferguson S.S. Glutamate receptors function as scaffolds for the regulation of beta-amyloid and cellular prion protein signaling complexes. *Mol Brain* 2015; 8: 18. DOI: 10.1186/s13041-015-0107-0. PMID: 25888324.
35. Um J.W., Kaufman A.C., Kostylev M. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer abeta oligomer bound to cellular prion protein. *Neuron* 2013; 79: 887–902. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.06.036. PMID: 24012003.
36. Hamilton A., Vasefi M., Vander Tuin C. et al. Chronic pharmacological mGluR5 inhibition prevents cognitive impairment and reduces pathogenesis in an Alzheimer disease mouse model. *Cell Rep* 2016; 15: 1859–1865. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.077. PMID: 27210751.
37. Khachaturian Z.S. Calcium, membranes, aging, and Alzheimer's disease. Introduction and overview. *Ann NY Acad Sci* 1989; 568: 1–4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb12485.x. PMID: 2629579.
38. Briggs C.A., Chakroborty S., Stutzmann G.E. Emerging pathways driving early synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483: 988–997. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.088. PMID: 27659710.
39. Zeiger W., Vetrivel K.S., Buggia-Prévoit V. et al. Ca²⁺ influx through store-operated Ca²⁺ channels reduces Alzheimer disease β -amyloid peptide secretion. *J Biol Chem* 2013; 288: 26955–26966. DOI: 10.1074/jbc.M113.473355. PMID: 23902769.
40. Del Prete D., Checler F., Chami M. Ryanodine receptors: physiological function and deregulation in Alzheimer disease. *Mol Neurodegener* 2014; 9: 21. DOI: 10.1186/1750-1326-9-21. PMID: 24902695.
41. Duggan S.P., McCarthy J.V. Beyond γ -secretase activity: The multifunctional nature of presenilins in cell signalling pathways. *Cell Signal* 2016; 28: 1–11. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.10.006. PMID: 26498858.
42. Pannaccione A., Secondo A., Molinaro P. et al. A new concept: $\text{A}\beta_{1-42}$ generates a hyperfunctional proteolytic NCX3 fragment that delays caspase-12 activation and neuronal death. *J Neurosci* 2012; 32: 10609–10617. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6429-11.2012. PMID: 22855810.
43. Nelson O., Supnet C., Tolia A. et al. Mutagenesis mapping of the presenilin 1 calcium leak conductance pore. *J Biol Chem* 2011; 286: 22339–22347. DOI: 10.1074/jbc.M111.243063. PMID: 21531718.
44. Green K.N., Demuro A., Akbari Y. et al. SERCA pump activity is physiologically regulated by presenilin and regulates amyloid beta production. *J Cell Biol* 2008; 181: 1107–1116. DOI: 10.1083/jcb.200706171. PMID: 18591429.
45. Cheung K.H., Shineman D., Müller M. et al. Mechanism of Ca²⁺ disruption in Alzheimer's disease by presenilin regulation of InsP3 receptor channel gating. *Neuron* 2008; 58: 871–883. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.04.015. PMID: 18579078.
46. Shilling D., Müller M., Takano H. et al. Suppression of InsP3 receptor-mediated Ca²⁺ signaling alleviates mutant presenilin-linked familial Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci* 2014; 34: 6910–6923. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5441-13.2014. PMID: 24828645.
47. Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A. et al. Enhanced ryanodine-mediated calcium release in mutant PS1-expressing Alzheimer's mouse models. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1097: 265–277. DOI: 10.1196/annals.1379.025. PMID: 17413028.
48. Hayrapetyan V., Rybalchenko V., Rybalchenko N., Koulen P. The N-terminus of presenilin-2 increases single channel activity of brain ryanodine receptors through direct protein-protein interaction. *Cell Calcium* 2008; 44: 507–518. DOI: 10.1016/j.ceca.2008.03.004. PMID: 18440065.
49. Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A. et al. Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca²⁺ disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice. *J Neurosci* 2006; 26: 5180–5189. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0739-06.2006. PMID: 16687509.
50. Chakroborty S., Briggs C., Miller M.B. et al. Stabilizing ER Ca²⁺ channel function as an early preventative strategy for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7: e52056. DOI: 10.1371/journal.pone.0052056. PMID: 23284867.
51. Oulès B., Del Prete D., Greco B. et al. Ryanodine receptor blockade reduces amyloid- β load and memory impairments in Tg2576 mouse model of Alzheimer disease. *J Neurosci* 2012; 32: 11820–11834. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0875-12.2012. PMID: 22915123.
52. Peng J., Liang G., Inan S. et al. Dantrolene ameliorates cognitive decline and neuropathology in Alzheimer triple transgenic mice. *Neurosci Lett* 2012; 516: 274–279. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.04.008. PMID: 22516463.
53. Sun S., Zhang H., Liu J. et al. Reduced synaptic STIM2 expression and impaired store-operated calcium entry cause destabilization of mature spines in mutant presenilin mice. *Neuron* 2014 82: 79–93. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.019. PMID: 24698269.
54. Garcia-Alvarez G., Shetty M.S., Lu B. et al. Impaired spatial memory and enhanced long-term potentiation in mice with forebrain-specific ablation of the Stim genes. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 180. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00180. PMID: 26236206.
55. Zhang H., Sun S., Wu L. et al. Store-operated calcium channel complex in postsynaptic spines: a new therapeutic target for Alzheimer's disease treatment. *J Neurosci* 2016; 36: 11837–11850. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1188-16.2016. PMID: 27881772.
56. Frisina P.G., Haroutunian V., Libow L.S. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 144–148. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.038. PMID: 18571456.

57. Lee F.J., Liu F. Genetic factors involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain Res Rev* 2008; 58: 354–364. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.02.001. PMID: 18313759.
58. Bartels A.L., Leenders K.L. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009; 45: 915–921. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.11.010. PMID: 19095226.
59. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3. PMID: 12971891.
60. Hornykiewicz O. Chemical neuroanatomy of the basal ganglia—normal and in Parkinson's disease. *J Chem Neuroanat* 2001; 22: 3–12. DOI: 10.1016/s0891-0618(01)00100-4. PMID: 11470551.
61. DeLong M.R., Wichmann T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in parkinson disease. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1354–1360. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2397. PMID: 26409114.
62. Benbir G., Ozekmekci S., Apaydin H. et al. A hospital-based study: risk factors in development of motor complications in 555 Parkinson's patients on levodopa therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 726–732. DOI: 10.1016/j.clineuro.2006.02.002. PMID: 16564615.
63. Rajput A.H. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8: 95–100. DOI: 10.1016/s1353-8020(01)00023-2. PMID: 11489674.
64. Schapira A.H., Bezard E., Brotchie J. et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 845–854. DOI: 10.1038/nrd2087. PMID: 17016425.
65. Lundblad M., Picconi B., Lindgren H., Cenci M.A. A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 110–123. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.01.007. PMID: 15207268.
66. Picconi B., Piccoli G., Calabresi P. Synaptic dysfunction in Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol* 2012; 970: 553–572. DOI: 10.1007/978-3-7091-0932-8_24. PMID: 22351072.
67. Johnson K.A., Conn P.J., Niswender C.M. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 475–491. DOI: 10.2174/187152709789824606. PMID: 19702565.
68. Niswender C.M., Conn P.J. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 295–322. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533. PMID: 20055706.
69. Nicoletti F., Bockaert J., Collingridge G.L. et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology* 2011; 60: 1017–1041. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.022. PMID: 21036182.
70. Amalric M. Targeting metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 20: 29–34. DOI: 10.1016/j.coph.2014.11.001. PMID: 25462289.
71. Rylander D., Recchia A., Mela F. et al. Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 227–235. DOI: 10.1124/jpet.108.150425. PMID: 19357321.
72. Breyse N., Baunez C., Spooen W. et al. Chronic but not acute treatment with a metabotropic glutamate 5 receptor antagonist reverses the akinetic deficits in a rat model of parkinsonism. *J Neurosci* 2002; 22: 5669–5678. DOI: 20026513. PMID: 12097518.
73. Coccorello R., Breyse N., Amalric M. Simultaneous blockade of adenosine A2A and metabotropic glutamate mGlu5 receptors increase their efficacy in reversing parkinsonian deficits in rats. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1451–1461. DOI: 10.1038/sj.npp.1300444. PMID: 15039773.
74. Samadi P., Grégoire L., Morissette M. et al. Basal ganglia group II metabotropic glutamate receptors specific binding in non-human primate model of L-Dopa-induced dyskinesias. *Neuropharmacology* 2008; 54: 258–268. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.08.009. PMID: 18001807.
75. Spooen W.P., Gasparini F., Bergmann R., Kuhn R. Effects of the prototypical mGlu(5) receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 406: 403–410. DOI: 10.1016/s0014-2999(00)00697-x. PMID: 11040347.
76. Gasparini F., Lingenhöhl K., Stoehr N. et al. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1493–1503. DOI: 10.1016/s0028-3908(99)00082-9. PMID: 10530811.
77. Ossowska K., Konieczny J., Wardas J. et al. An influence of ligands of metabotropic glutamate receptor subtypes on parkinsonian-like symptoms and the striatopallidal pathway in rats. *Amino Acids* 2007; 32: 179–188. DOI: 10.1007/s00726-006-0317-y. PMID: 16699817.
78. Litim N., Morissette M., Di Paolo T. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets in Parkinson's disease: an update from the last 5 years of research. *Neuropharmacology* 2017; 115: 166–179. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.036. PMID: 27055772.
79. Morin N., Grégoire L., Gomez-Mancilla B. et al. Effect of the metabotropic glutamate receptor type 5 antagonists MPEP and MTEP in parkinsonian monkeys. *Neuropharmacology* 2010; 58: 981–986. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.12.024. PMID: 20074579.
80. Maranis S., Stamatis D., Tsironis C., Konitsiotis S. Investigation of the antidykinetic site of action of metabotropic and ionotropic glutamate recep-
57. Lee F.J., Liu F. Genetic factors involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain Res Rev* 2008; 58: 354–364. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.02.001. PMID: 18313759.
58. Bartels A.L., Leenders K.L. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009; 45: 915–921. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.11.010. PMID: 19095226.
59. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3. PMID: 12971891.
60. Hornykiewicz O. Chemical neuroanatomy of the basal ganglia—normal and in Parkinson's disease. *J Chem Neuroanat* 2001; 22: 3–12. DOI: 10.1016/s0891-0618(01)00100-4. PMID: 11470551.
61. DeLong M.R., Wichmann T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in parkinson disease. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1354–1360. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2397. PMID: 26409114.
62. Benbir G., Ozekmekci S., Apaydin H. et al. A hospital-based study: risk factors in development of motor complications in 555 Parkinson's patients on levodopa therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 726–732. DOI: 10.1016/j.clineuro.2006.02.002. PMID: 16564615.
63. Rajput A.H. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8: 95–100. DOI: 10.1016/s1353-8020(01)00023-2. PMID: 11489674.
64. Schapira A.H., Bezard E., Brotchie J. et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 845–854. DOI: 10.1038/nrd2087. PMID: 17016425.
65. Lundblad M., Picconi B., Lindgren H., Cenci M.A. A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 110–123. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.01.007. PMID: 15207268.
66. Picconi B., Piccoli G., Calabresi P. Synaptic dysfunction in Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol* 2012; 970: 553–572. DOI: 10.1007/978-3-7091-0932-8_24. PMID: 22351072.
67. Johnson K.A., Conn P.J., Niswender C.M. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 475–491. DOI: 10.2174/187152709789824606. PMID: 19702565.
68. Niswender C.M., Conn P.J. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 295–322. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533. PMID: 20055706.
69. Nicoletti F., Bockaert J., Collingridge G.L. et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology* 2011; 60: 1017–1041. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.022. PMID: 21036182.
70. Amalric M. Targeting metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 20: 29–34. DOI: 10.1016/j.coph.2014.11.001. PMID: 25462289.
71. Rylander D., Recchia A., Mela F. et al. Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 227–235. DOI: 10.1124/jpet.108.150425. PMID: 19357321.
72. Breyse N., Baunez C., Spooen W. et al. Chronic but not acute treatment with a metabotropic glutamate 5 receptor antagonist reverses the akinetic deficits in a rat model of parkinsonism. *J Neurosci* 2002; 22: 5669–5678. DOI: 20026513. PMID: 12097518.
73. Coccorello R., Breyse N., Amalric M. Simultaneous blockade of adenosine A2A and metabotropic glutamate mGlu5 receptors increase their efficacy in reversing parkinsonian deficits in rats. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1451–1461. DOI: 10.1038/sj.npp.1300444. PMID: 15039773.
74. Samadi P., Grégoire L., Morissette M. et al. Basal ganglia group II metabotropic glutamate receptors specific binding in non-human primate model of L-Dopa-induced dyskinesias. *Neuropharmacology* 2008; 54: 258–268. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.08.009. PMID: 18001807.
75. Spooen W.P., Gasparini F., Bergmann R., Kuhn R. Effects of the prototypical mGlu(5) receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 406: 403–410. DOI: 10.1016/s0014-2999(00)00697-x. PMID: 11040347.
76. Gasparini F., Lingenhöhl K., Stoehr N. et al. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1493–1503. DOI: 10.1016/s0028-3908(99)00082-9. PMID: 10530811.
77. Ossowska K., Konieczny J., Wardas J. et al. An influence of ligands of metabotropic glutamate receptor subtypes on parkinsonian-like symptoms and the striatopallidal pathway in rats. *Amino Acids* 2007; 32: 179–188. DOI: 10.1007/s00726-006-0317-y. PMID: 16699817.
78. Litim N., Morissette M., Di Paolo T. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets in Parkinson's disease: an update from the last 5 years of research. *Neuropharmacology* 2017; 115: 166–179. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.036. PMID: 27055772.
79. Morin N., Grégoire L., Gomez-Mancilla B. et al. Effect of the metabotropic glutamate receptor type 5 antagonists MPEP and MTEP in parkinsonian monkeys. *Neuropharmacology* 2010; 58: 981–986. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.12.024. PMID: 20074579.
80. Maranis S., Stamatis D., Tsironis C., Konitsiotis S. Investigation of the antidykinetic site of action of metabotropic and ionotropic glutamate recep-

- tor antagonists. Intracerebral infusions in 6-hydroxydopamine-lesioned rats with levodopa-induced dyskinesia. *Eur J Pharmacol* 2012; 683: 71–77. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.02.036. PMID: 22410193.
81. Grégoire L., Morin N., Ouattara B. et al. The acute antiparkinsonian and antidyskinetic effect of AFQ056, a novel metabotropic glutamate receptor type 5 antagonist, in L-Dopa-treated parkinsonian monkeys. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 270. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.01.008. PMID: 21315648.
82. Bezard E., Pioli E.Y., Li Q. et al. The mGluR5 negative allosteric modulator dipraglurant reduces dyskinesia in the MPTP macaque model. *Mov Disord* 2014; 29: 1074–1079. DOI: 10.1002/mds.25920. PMID: 24865335.
83. Ko W.K., Pioli E., Li Q. et al. Combined fenobam and amantadine treatment promotes robust antidyskinetic effects in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 772–779. DOI: 10.1002/mds.25859. PMID: 24610195.
84. Tison F., Keywood C., Wakefield M. et al. A phase 2A trial of the novel mGluR5-negative allosteric modulator dipraglurant for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31: 1373–1380. DOI: 10.1002/mds.26659. PMID: 27214664.
85. Chen L., Liu J., Ali U. et al. Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist produces anxiolytic-like effects and reverses abnormal firing activity of projection neurons in the basolateral nucleus of the amygdala in rats with bilateral 6-OHDA lesions. *Brain Res Bull* 2011; 84: 215–223. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.01.005. PMID: 21255635.
86. Hsieh M.H., Ho S.C., Yeh K.Y. et al. Blockade of metabotropic glutamate receptors inhibits cognition and neurodegeneration in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 102: 64–71. DOI: 10.1016/j.pbb.2012.03.022. PMID: 22487770.
87. Masilamoni G.J., Bogenpohl J.W., Alagille D. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 antagonist protects dopaminergic and noradrenergic neurons from degeneration in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2011; 134: 2057–2073. DOI: 10.1093/brain/awr137. PMID: 21705423.
88. Alagarsamy S., Marino M.J., Rouse S.T. et al. Activation of NMDA receptors reverses desensitization of mGluR5 in native and recombinant systems. *Nat Neurosci* 1999; 2: 234–240. DOI: 10.1038/6338. PMID: 10195215.
89. Sala C., Roussignol G., Meldolesi J., Fagni L. Key role of the postsynaptic density scaffold proteins Shank and Homer in the functional architecture of Ca²⁺ homeostasis at dendritic spines in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2005; 25: 4587–4592. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4822-04.2005. PMID: 15872106.
90. Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I. Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases. *Cell Calcium* 2018; 70: 87–94. DOI: 10.1016/j.ceca.2017.06.008. PMID: 28728834.
91. Stefani I.C., Wright D., Polizzi K.M., Kontoravdi C. The role of ER stress-induced apoptosis in neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9: 373–387. DOI: 10.2174/156720512800107618. PMID: 22299619.
92. Cali T., Ottolini D., Brini M. Calcium signaling in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2014; 357: 439–454. DOI: 10.1007/s00441-014-1866-0. PMID: 24781149.
93. Sun Y., Zhang H., Selvaraj S. et al. Inhibition of L-type Ca²⁺ channels by TRPC1-STIM1 complex is essential for the protection of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2017; 37: 3364–3377. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3010-16.2017. PMID: 28258168.
94. Bollimuntha S., Singh B.B., Shavali S. et al. TRPC1-mediated inhibition of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion neurotoxicity in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 2132–2140. DOI: 10.1074/jbc.M407384200. PMID: 15542611.
95. Selvaraj S., Sun Y., Watt J.A. et al. Neurotoxin-induced ER stress in mouse dopaminergic neurons involves downregulation of TRPC1 and inhibition of AKT/mTOR signaling. *J Clin Invest* 2012; 122: 1354–1367. DOI: 10.1172/JCI61332. PMID: 22446186.
96. Chan C.S., Guzman J.N., Ilijic E. et al. 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature* 2007; 447: 1081–1086. DOI: 10.1038/nature05865. PMID: 17558391.
97. McColgan P., Tabrizi S.J. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018; 25: 24–34. DOI: 10.1111/ene.13413. PMID: 28817209.
98. Li S.H., Schilling G., Young W.S.3rd et al. Huntington's disease gene (IT15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron* 1993; 11: 985–993. DOI: 10.1016/0896-6273(93)90127-d. PMID: 8240819.
99. Strong T.V., Tagle D.A., Valdes J.M. et al. Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneural tissues. *Nat Genet* 1993; 5: 259–265. DOI: 10.1038/ng1193-259. PMID: 8275091.
100. Kim S.D., Fung V.S. An update on Huntington's disease: from the gene to the clinic. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 477–483. DOI: 10.1097/WCO.000000000000116. PMID: 24978638.
101. Andre R., Carty L., Tabrizi S.J. Disruption of immune cell function by mutant huntingtin in Huntington's disease pathogenesis. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 26: 33–38. DOI: 10.1016/j.coph.2015.09.008. PMID: 26461267.
102. Chen N., Luo T., Wellington C. et al. Subtype-specific enhancement of NMDA receptor currents by mutant huntingtin. *J Neurochem* 1999; 72: 1890–1898. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0721890.x. PMID: 10217265.
103. Schiefer J., Sprünken A., Puls C. et al. The metabotropic glutamate receptor 5 antagonist MPEP and the mGluR2 agonist LY379268 modify disease progression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Res* 2004; 1019: 246–254. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.06.005. PMID: 15306259.
- tor antagonists. Intracerebral infusions in 6-hydroxydopamine-lesioned rats with levodopa-induced dyskinesia. *Eur J Pharmacol* 2012; 683: 71–77. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.02.036. PMID: 22410193.
81. Grégoire L., Morin N., Ouattara B. et al. The acute antiparkinsonian and antidyskinetic effect of AFQ056, a novel metabotropic glutamate receptor type 5 antagonist, in L-Dopa-treated parkinsonian monkeys. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 270. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.01.008. PMID: 21315648.
82. Bezard E., Pioli E.Y., Li Q. et al. The mGluR5 negative allosteric modulator dipraglurant reduces dyskinesia in the MPTP macaque model. *Mov Disord* 2014; 29: 1074–1079. DOI: 10.1002/mds.25920. PMID: 24865335.
83. Ko W.K., Pioli E., Li Q. et al. Combined fenobam and amantadine treatment promotes robust antidyskinetic effects in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 772–779. DOI: 10.1002/mds.25859. PMID: 24610195.
84. Tison F., Keywood C., Wakefield M. et al. A phase 2A trial of the novel mGluR5-negative allosteric modulator dipraglurant for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31: 1373–1380. DOI: 10.1002/mds.26659. PMID: 27214664.
85. Chen L., Liu J., Ali U. et al. Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist produces anxiolytic-like effects and reverses abnormal firing activity of projection neurons in the basolateral nucleus of the amygdala in rats with bilateral 6-OHDA lesions. *Brain Res Bull* 2011; 84: 215–223. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.01.005. PMID: 21255635.
86. Hsieh M.H., Ho S.C., Yeh K.Y. et al. Blockade of metabotropic glutamate receptors inhibits cognition and neurodegeneration in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 102: 64–71. DOI: 10.1016/j.pbb.2012.03.022. PMID: 22487770.
87. Masilamoni G.J., Bogenpohl J.W., Alagille D. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 antagonist protects dopaminergic and noradrenergic neurons from degeneration in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2011; 134: 2057–2073. DOI: 10.1093/brain/awr137. PMID: 21705423.
88. Alagarsamy S., Marino M.J., Rouse S.T. et al. Activation of NMDA receptors reverses desensitization of mGluR5 in native and recombinant systems. *Nat Neurosci* 1999; 2: 234–240. DOI: 10.1038/6338. PMID: 10195215.
89. Sala C., Roussignol G., Meldolesi J., Fagni L. Key role of the postsynaptic density scaffold proteins Shank and Homer in the functional architecture of Ca²⁺ homeostasis at dendritic spines in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2005; 25: 4587–4592. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4822-04.2005. PMID: 15872106.
90. Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I. Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases. *Cell Calcium* 2018; 70: 87–94. DOI: 10.1016/j.ceca.2017.06.008. PMID: 28728834.
91. Stefani I.C., Wright D., Polizzi K.M., Kontoravdi C. The role of ER stress-induced apoptosis in neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9: 373–387. DOI: 10.2174/156720512800107618. PMID: 22299619.
92. Cali T., Ottolini D., Brini M. Calcium signaling in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2014; 357: 439–454. DOI: 10.1007/s00441-014-1866-0. PMID: 24781149.
93. Sun Y., Zhang H., Selvaraj S. et al. Inhibition of L-type Ca²⁺ channels by TRPC1-STIM1 complex is essential for the protection of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2017; 37: 3364–3377. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3010-16.2017. PMID: 28258168.
94. Bollimuntha S., Singh B.B., Shavali S. et al. TRPC1-mediated inhibition of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion neurotoxicity in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 2132–2140. DOI: 10.1074/jbc.M407384200. PMID: 15542611.
95. Selvaraj S., Sun Y., Watt J.A. et al. Neurotoxin-induced ER stress in mouse dopaminergic neurons involves downregulation of TRPC1 and inhibition of AKT/mTOR signaling. *J Clin Invest* 2012; 122: 1354–1367. DOI: 10.1172/JCI61332. PMID: 22446186.
96. Chan C.S., Guzman J.N., Ilijic E. et al. 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature* 2007; 447: 1081–1086. DOI: 10.1038/nature05865. PMID: 17558391.
97. McColgan P., Tabrizi S.J. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018; 25: 24–34. DOI: 10.1111/ene.13413. PMID: 28817209.
98. Li S.H., Schilling G., Young W.S.3rd et al. Huntington's disease gene (IT15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron* 1993; 11: 985–993. DOI: 10.1016/0896-6273(93)90127-d. PMID: 8240819.
99. Strong T.V., Tagle D.A., Valdes J.M. et al. Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneural tissues. *Nat Genet* 1993; 5: 259–265. DOI: 10.1038/ng1193-259. PMID: 8275091.
100. Kim S.D., Fung V.S. An update on Huntington's disease: from the gene to the clinic. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 477–483. DOI: 10.1097/WCO.000000000000116. PMID: 24978638.
101. Andre R., Carty L., Tabrizi S.J. Disruption of immune cell function by mutant huntingtin in Huntington's disease pathogenesis. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 26: 33–38. DOI: 10.1016/j.coph.2015.09.008. PMID: 26461267.
102. Chen N., Luo T., Wellington C. et al. Subtype-specific enhancement of NMDA receptor currents by mutant huntingtin. *J Neurochem* 1999; 72: 1890–1898. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0721890.x. PMID: 10217265.
103. Schiefer J., Sprünken A., Puls C. et al. The metabotropic glutamate receptor 5 antagonist MPEP and the mGluR2 agonist LY379268 modify disease progression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Res* 2004; 1019: 246–254. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.06.005. PMID: 15306259.

104. Zeron M.M., Hansson O., Chen N. et al. Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* 2002; 33: 849–860. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00615-3. PMID: 11906693.

105. Raymond L.A. Striatal synaptic dysfunction and altered calcium regulation in Huntington disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483: 1051–1062. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.058. PMID: 27423394.

106. Sun Y., Savanenin A., Reddy P.H., Liu Y.F. Polyglutamine-expanded huntingtin promotes sensitization of N-methyl-d-aspartate receptors via post-synaptic density 95. *J Biol Chem* 2001; 276: 24713–24718. DOI: 10.1074/jbc.M103501200. PMID: 11319238.

107. Tang T.S., Tu H., Chan E.Y. et al. Huntingtin and huntingtin-associated protein I influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1 4,5)triphosphate receptor type 1. *Neuron* 2003; 39: 227–239. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00366-0. PMID: 12873381.

108. Doria J.G., Silva F.R., de Souza J.M. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulators are neuroprotective in a mouse model of Huntington's disease. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 909–921. DOI: 10.1111/bph.12164. PMID: 23489026.

109. Nicodemo A.A., Pampillo M., Ferreira L.T. et al. Pyk2 uncouples metabotropic glutamate receptor G protein signaling but facilitates ERK1/2 activation. *Mol Brain* 2010; 3: 4. DOI: 10.1186/1756-6606-3-4. PMID: 20180987.

110. Humbert S., Bryson E.A., Cordelières F.P. et al. The IGF-1/Akt pathway is neuroprotective in Huntington's disease and involves Huntingtin phosphorylation by Akt. *Dev Cell* 2002; 2: 831–837. DOI: 10.1016/s1534-5807(02)00188-0. PMID: 12062094.

111. Warby S.C., Doty C.N., Graham R.K. et al. Phosphorylation of huntingtin reduces the accumulation of its nuclear fragments. *Mol Cell Neurosci* 2009; 40: 121–127. DOI: 10.1016/j.mcn.2008.09.007. PMID: 18992820.

112. Chen T., Cao L., Dong W. et al. Protective effects of mGluR5 positive modulators against traumatic neuronal injury through PKC-dependent activation of MEK/ERK pathway. *Neurochem Res* 2012; 37: 983–990. DOI: 10.1007/s11064-011-0691-z. PMID: 22228200.

113. Loane D.J., Stoica B.A., Tchanchou F. et al. Novel mGluR5 positive allosteric modulator improves functional recovery, attenuates neurodegeneration, and alters microglial polarization after experimental traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 857–869. DOI: 10.1007/s13311-014-0298-6. PMID: 25096154.

114. Zhang Y., Rodriguez A.L., Conn P.J. Allosteric potentiators of metabotropic glutamate receptor subtype 5 have differential effects on different signaling pathways in cortical astrocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 15: 1212–1219. DOI: 10.1124/jpet.105.090308. PMID: 16135701.

115. Doria J.G., de Souza J.M., Andrade J.N. et al. The mGluR5 positive allosteric modulator CDPPB, ameliorates pathology and phenotypic signs of a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2015; 73: 163–173. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.08.021. PMID: 25160573.

116. Lessmann V., Gottmann K., Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 341–374. DOI: 10.1016/s0301-0082(03)00019-4. PMID: 12787574.

117. Poo M.M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24–32. DOI: 10.1038/35049004. PMID: 11253356.

118. Wu J., Shih H.P., Vigont V. et al. Neuronal store-operated calcium entry pathway as a novel therapeutic target for Huntington's disease treatment. *Chem Biol* 2011; 18: 777–793. DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.04.012. DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.04.012. PMID: 21700213.

119. Wu J., Ryskamp D.A., Liang X. et al. Enhanced store-operated calcium entry leads to striatal synaptic loss in a Huntington's disease mouse model. *J Neurosci* 2016; 36: 125–141. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1038-15.2016. PMID: 26740655.

120. Tang T.S., Guo C., Wang H. et al. Neuroprotective effects of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor C-terminal fragment in a Huntington's disease mouse model. *J Neurosci* 2009; 29: 1257–1266. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4411-08.2009. PMID: 19193873.

121. Vigont V., Kolobkova Y., Skopin A. et al. Both Orai1 and TRPC1 are involved in excessive store-operated calcium entry in striatal neurons expressing mutant Huntingtin Exon 1. *Front Physiol* 2015; 6: 337. DOI: 10.3389/fphys.2015.00337. PMID: 26635623.

122. Ryskamp D., Wu J., Geva M. et al. The sigma-1 receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington disease. *Neurobiol Dis* 2017; 97: 46–59. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.10.006. PMID: 27818324.

Поступила 06.03.2019
Принята в печать 11.10.2019

104. Zeron M.M., Hansson O., Chen N. et al. Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* 2002; 33: 849–860. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00615-3. PMID: 11906693.

105. Raymond L.A. Striatal synaptic dysfunction and altered calcium regulation in Huntington disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483: 1051–1062. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.058. PMID: 27423394.

106. Sun Y., Savanenin A., Reddy P.H., Liu Y.F. Polyglutamine-expanded huntingtin promotes sensitization of N-methyl-d-aspartate receptors via post-synaptic density 95. *J Biol Chem* 2001; 276: 24713–24718. DOI: 10.1074/jbc.M103501200. PMID: 11319238.

107. Tang T.S., Tu H., Chan E.Y. et al. Huntingtin and huntingtin-associated protein I influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1 4,5)triphosphate receptor type 1. *Neuron* 2003; 39: 227–239. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00366-0. PMID: 12873381.

108. Doria J.G., Silva F.R., de Souza J.M. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulators are neuroprotective in a mouse model of Huntington's disease. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 909–921. DOI: 10.1111/bph.12164. PMID: 23489026.

109. Nicodemo A.A., Pampillo M., Ferreira L.T. et al. Pyk2 uncouples metabotropic glutamate receptor G protein signaling but facilitates ERK1/2 activation. *Mol Brain* 2010; 3: 4. DOI: 10.1186/1756-6606-3-4. PMID: 20180987.

110. Humbert S., Bryson E.A., Cordelières F.P. et al. The IGF-1/Akt pathway is neuroprotective in Huntington's disease and involves Huntingtin phosphorylation by Akt. *Dev Cell* 2002; 2: 831–837. DOI: 10.1016/s1534-5807(02)00188-0. PMID: 12062094.

111. Warby S.C., Doty C.N., Graham R.K. et al. Phosphorylation of huntingtin reduces the accumulation of its nuclear fragments. *Mol Cell Neurosci* 2009; 40: 121–127. DOI: 10.1016/j.mcn.2008.09.007. PMID: 18992820.

112. Chen T., Cao L., Dong W. et al. Protective effects of mGluR5 positive modulators against traumatic neuronal injury through PKC-dependent activation of MEK/ERK pathway. *Neurochem Res* 2012; 37: 983–990. DOI: 10.1007/s11064-011-0691-z. PMID: 22228200.

113. Loane D.J., Stoica B.A., Tchanchou F. et al. Novel mGluR5 positive allosteric modulator improves functional recovery, attenuates neurodegeneration, and alters microglial polarization after experimental traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 857–869. DOI: 10.1007/s13311-014-0298-6. PMID: 25096154.

114. Zhang Y., Rodriguez A.L., Conn P.J. Allosteric potentiators of metabotropic glutamate receptor subtype 5 have differential effects on different signaling pathways in cortical astrocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 15: 1212–1219. DOI: 10.1124/jpet.105.090308. PMID: 16135701.

115. Doria J.G., de Souza J.M., Andrade J.N. et al. The mGluR5 positive allosteric modulator CDPPB, ameliorates pathology and phenotypic signs of a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2015; 73: 163–173. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.08.021. PMID: 25160573.

116. Lessmann V., Gottmann K., Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 341–374. DOI: 10.1016/s0301-0082(03)00019-4. PMID: 12787574.

117. Poo M.M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24–32. DOI: 10.1038/35049004. PMID: 11253356.

118. Wu J., Shih H.P., Vigont V. et al. Neuronal store-operated calcium entry pathway as a novel therapeutic target for Huntington's disease treatment. *Chem Biol* 2011; 18: 777–793. DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.04.012. DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.04.012. PMID: 21700213.

119. Wu J., Ryskamp D.A., Liang X. et al. Enhanced store-operated calcium entry leads to striatal synaptic loss in a Huntington's disease mouse model. *J Neurosci* 2016; 36: 125–141. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1038-15.2016. PMID: 26740655.

120. Tang T.S., Guo C., Wang H. et al. Neuroprotective effects of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor C-terminal fragment in a Huntington's disease mouse model. *J Neurosci* 2009; 29: 1257–1266. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4411-08.2009. PMID: 19193873.

121. Vigont V., Kolobkova Y., Skopin A. et al. Both Orai1 and TRPC1 are involved in excessive store-operated calcium entry in striatal neurons expressing mutant Huntingtin Exon 1. *Front Physiol* 2015; 6: 337. DOI: 10.3389/fphys.2015.00337. PMID: 26635623.

122. Ryskamp D., Wu J., Geva M. et al. The sigma-1 receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington disease. *Neurobiol Dis* 2017; 97: 46–59. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.10.006. PMID: 27818324.

Received 06.03.2019
Accepted 11.10.2019

Информация об авторах: Солнцева Елена Ивановна — д.б.н., в.н.с. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Рогозин Павел Денисович — м.н.с. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Скребицкий Владимир Георгиевич — член-корр. РАН, д.б.н., проф., зав. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Elena I. Solntseva, D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of functional synaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Pavel D. Rogozin, junior researcher, Laboratory of functional synaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Vladimir G. Skrebitsky, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Laboratory of functional synaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.