УДК 611.8+577.2
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-2(34)-5-13

М.Ю. Юркевич, Ж.А. Ибрагимова

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР ГОЛОВНОГО МОЗГА (BDNF) И ЕГО РОЛЬ В НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) — секреторный белок, регулирующий процессы нейрогенеза, дифференцировки и выживания нейронов, участвующий в синаптической пластичности. Изменение секреции и/или экспрессии BDNF ассоциировано с патологическими изменениями в функционировании нервной ткани. В связи с этим изучение функционирования различных изоформ BDNF на молекулярно-клеточном уровне открывает новые перспективы для терапии нервно-психических расстройств, нейродегенеративных заболеваний и ряда других патологий.

В обзоре представлены данные о структуре гена BDNF, особенностях синтеза и транспорта его изоформ. Описываются рецепторы полипептида и молекулярно-клеточные механизмы реализации его функций. Особое внимание уделено вовлечению BDNF в процессы генерации нейронов и образования новых синапсов в нейрогенных областях головного мозга. Приводятся доказательства влияния ряда факторов (уровня активности нейронов, концентрации нейротрансмиттеров и так далее) на BDNF-зависимую регуляцию синаптической пластичности.

Ключевые слова: *нейротрофический фактор головного мозга, нейротрофины, синаптическая пластичность, нейрогенез, рецепторы*

Открытый в 1982 году Barde et al. нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) является членом семейства нейротрофинов, которое также включает фактор роста нервов (NGF), нейротрофины 3 и 4 (рисунок 1) [1]. BDNF имеет несколько активных изоформ, взаимодействующих с различными рецепторами и запускающими многочисленные сигнальные пути, что обуславливает его участие в широком спектре нейробиологических процессов. Функции BDNF зависят от мишени действия (нейрональные, глиальные или сосудистые компоненты головного мозга) и от стадии развития нервной ткани. BDNF участвует в регуляции нейро-, глио- и синаптогенеза, поддерживает дифференцировку, созревание, выживание нейронов, оказывает нейропротективное действие при неблагоприятных условиях, таких как ишемия, гипогликемия и нейротоксичность [2–5]. Кроме всех областей головного мозга, полипептид и мРНК BDNF обнаруживаются и в других клетках организма, что обуславливает вовлечение данного белка в ряд физиологических и патофизиологических процессов за пределами центральной нервной системы [3, 6].

Снижение уровня BDNF может быть связано с повышенным риском развития нейропсихических (расстройство аутистического спектра, деменция, синдром дефицита внимания и гиперактивности, биполярное расстройство, посттравматические стрессовые расстройства) и нейродегенеративных (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера) заболеваний [5–7].

Ген BDNF: структура и варианты транскриптов

У человека ген BDNF находится на 11 хромосоме в области p13–14 и состоит из 11 экзонов и 9 промоторов. Последователь-

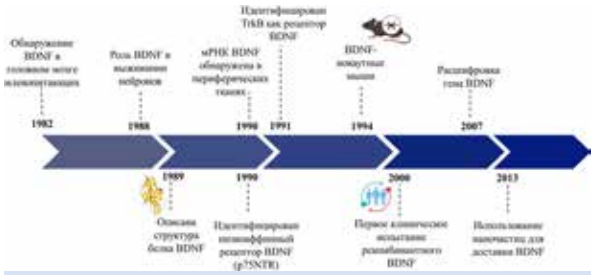

Рисунок 1 — Исторические аспекты открытия и изучения BDNF

ность, кодирующая функциональную часть белка BDNF, находится в экзоне IX, которая в результате внутреннего сплайсинга подразделяется на четыре участка — a, b, c и d. Остальные экзоны содержат множество участков сплайсинга, что не редкость для генов, но такое большое их количество является отличительной характеристикой гена BDNF. Посредством альтернативного сплайсинга происходит образование транскриптов, специфичных для различных тканей, типов клеток и стадий нейрогенеза. При этом все эти транскрипты имеют общую последовательность — участок на 3'-конце экзона IX, кодирующий белок-предшественник (про-BDNF) (рисунок 2). Транскрипты с экзонов VI и IX обнаруживаются во всех тканях и клетках, тогда как транскрипты с экзонов II и VII экспрессируются только в головном мозге, IV и V — в периферической нервной системе. За пределами нервной системы выше всего экспрессия транскриптов, содержащих экзоны VI и IX abcd [9, 10].

Существует многоуровневая система регуляция экспрессии гена BDNF во время транскрипции, трансляции, а также посредством посттрансляционных модификаций. Кроме того, экспрессия специ-

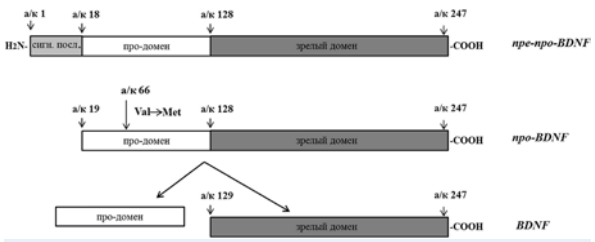

Рисунок 2 — Структура гена BDNF и его изоформы

фических экзонов BDNF регулируется с помощью эпигенетических механизмов, что указывает на динамическое влияние экзогенных факторов (стресс, физическая активность, диета и другие) на уровень данного полипептида [11].

Идентифицировано семь малых некодирующих РНК (микроРНК-15a, -206, -155-5p, -16, -103-3p, -330-3p, Let-7a-3p), содержание которых коррелирует с уровнем BDNF в нервной системе. МикроРНК вовлечены в процессы регуляции гена BDNF по принципу отрицательной обратной связи. В нейронах гиппокампа соотношение BDNF и микроРНК-134 определяет интенсивность процессов трансляции киназы LIM-1 и тем самым играет роль в регуляции размеров дендритных шипиков, образующих синаптическое соединение. МикроРНК-134 путём подавления процессов трансляции LIM-1 ингибирует рост дендритных шипов, тогда как BDNF оказывает обратное действие, способствуя синаптогенезу [7, 12].

Экспрессия BDNF

Полипептид BDNF обнаруживается во всех отделах центральной нервной системы, но наиболее выражена его экспрессия в гиппокампе, мозжечке и коре головного мозга [2, 3, 5, 13]. Вне нервной системы BDNF синтезируется и высвобождается лейкоцитами, эндотелиальными и мышечными клетками, клетками печени, лёгких, сердца, а также другими тканями, хотя и в количествах более низких, чем в мозге (рисунок 3). Тромбоциты и мегакариоциты не могут синтезировать BDNF, но связываются и сохраняют его посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза [3, 6].

BDNF способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. На долю такого белка приходится около 75% циркулирующего BDNF. В связи с этим уровни BDNF в кровотоке считаются косвенным показателем высвобождения его в головном мозге [3]. На экспрессию BNDF и его функции оказывают влияние уровень стероидных гормонов, менструальные циклы, приём

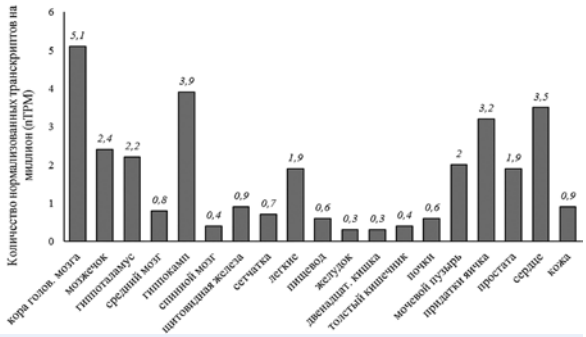

Рисунок 3 — Экспрессия BDNF в тканях и органах человека согласно базе данных https://www.proteinatlas.org

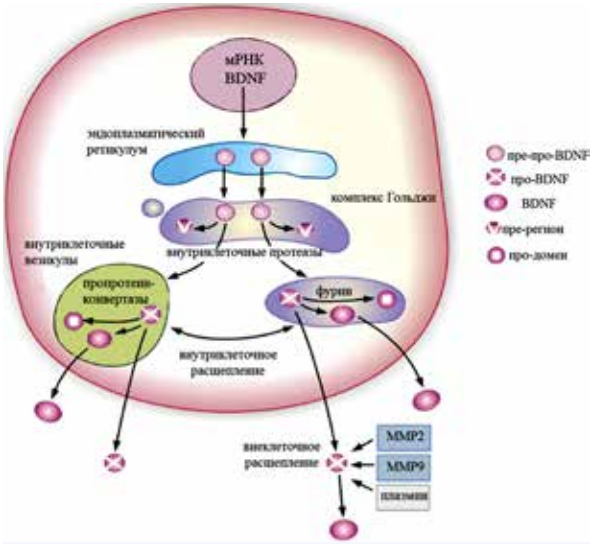

Рисунок 4 — Синтез и транспорт нейротрофического фактора головного мозга [15]

психотропных лекарственных средств. Более высокие значения наблюдаются у женщин, при этом у обоих полов с возрастом концентрация BDNF снижается [5]. Доказана положительная корреляция между уровнем циркулирующего BDNF и концентрациями общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, массой жировой ткани, индексом массы тела, показателями артериального давления [3, 5].

Синтез BDNF

Белок BDNF представляет собой гомодимер, состоящий из нековалентно связанных мономеров, где каждый мономер включает примерно 120 аминокислотных остатков. Синтез и созревание BDNF — многостадийный процесс с образованием нескольких изоформ-предшественников (рисунок 4) [3, 9, 15–18]. Синтез начинается в эндоплазматическом ретикулуме с образованием неактивного пре-про-BDNF (32–35 кДа). В ходе транспорта данного белка в аппарат Гольджи происходит отщепление сигнальной последовательности с образованием пронейротрофиновой формы про-BDNF (28–32 кДа), содержащей N-концевой про-домен из 129 аминокислот и С-концевой зрелый домен из 118 аминокислот [16].

Дальнейшее внутриклеточное расщепление про-BDNF до зрелого BDNF (14 кДа) осуществляется под влиянием пропротеин-конвертаз в транс-Гольджисети или непосредственно во внутриклеточных везикулах, транспортирующих белок к клеточной мембране. В зависимости от типа клеток секреция BDNF может быть конститутивной или регулируемой, зависящей от передачи нервного импульса и деполяризации пресинаптической мембраны. В результате происходит высвобождение как зрелого BDNF, так и про-BDNF, последний уже вне клетки подвергается частичному расщеплению с помощью плазмина и матриксных металлопротеиназ [17, 18].

Интенсивность расщепления предшественников BDNF в нервной ткани и, соответственно, соотношение его про- и зрелых изоформ во внеклеточном пространстве варьирует в зависимости от стадии развития мозга. В раннем постнатальном периоде обнаруживаются более высокие концентрации про-BDNF, тогда как зрелая изоформа преобладает во взрослом возрасте [18].

Однонуклеотидные замены в гене BDNF ассоциированы с изменениями ряда нейроанатомических, нейрофункциональных и когнитивных показателей. Существенное влияние на функционирование BDNF оказывает однонуклеотидный полиморфизм гена rs6265, ведущий к замене аминокислоты валин на метионин в кодоне 66 продомена (Val66Met). Такой про-домен BDNF с Met (BDNFMet) аллелью рассматривается как ещё одна

изоформа BDNF, характеризующаяся менее интенсивным внутриклеточным транспортом и регулирующая переход от пластичности к статичности (стабильности) в нейронных сетях [19].

Механизм действия BDNF

Зрелый BDNF и про-BDNF взаимодействуют с различными рецепторными/сигнальными системами и оказывают противоположные эффекты на клеточные функции, в том числе на выживаемость и пластичность нейронов (рисунок 5) [5, 15].

Изоформа про-BDNF состоит из двух последовательностей: продомен и зрелый домен, которые взаимодействуют, соответственно, с низкоаффинным рецептором нейтрофинов p75NTR и с корецептором сортилином. Комплекс про-BDNF/p75NTR/сортилин инициирует несколько сигнальных каскадов [20]. Один из путей через факторы NRIF, TRAF и NRAGE приводит к активации аминоконцевой киназы c-Jun (JNK) и запускает процесс запрограммированной клеточной гибели. Альтернативный RIP2/TRAF6-опосредованный путь связан с активацией мультисубъединичной киназы IkB (IKK), фосфолирированием ингибитора белка kB (IkB) и диссоциацией последнего от NF-kB. Активированный NF-kB транслоцируется в ядро, где связывается со специфической последовательностью ДНК и способствует выживанию нейронов. Кроме того, взаимодействие про-BDNF с p75NTR активирует семейство белков Rho и запускает AKT-сигнальный путь, что инициирует ремоделирование клеточного цитоскелета и формирование конусов роста нейронов [21].

Зрелый домен, являющийся единственным компонентом зрелой изоформы BDNF, имеет сродство к высокоаффинному рецептору тирозинкиназы B (TrkB), вызывая его димеризацию и аутофосфорилирование по остаткам тирозина. Фосфорилированный TrkB активирует несколько каскадов сигнальных путей, опосредуемых фосфоинозитид-3 киназой (PI3K), фосфолипазой γ (PLCγ) и гидролазами гуанозинтрифосфата (GTP) [22].

Активация PI3K/AKT пути модулирует синаптическую пластичность путём активации ионотропных рецепторов глутамата (NMDA), оказывает антиапоптотическое действие, а также регулирует синтез белков, участвующих в образовании структур дендрита и их ветвлении. Митоген-активируемые протеинкиназные каскады (МЕК) регулируют процессы дифференцировки нейронов, а также через активацию киназы ERK 1/2 играют решающее значение в синтезе белков цитоскелета, росте и ветвлении дендритов в нейронах гиппокампа. Фосфолипаза γ фосфорилируется, как только BDNF связывается с TrkB, что приводит к распаду мембранных липидов до инозитол-1, -4, -5 трифосфата, повышению внутриклеточных концентраций 1-, 2-диацилглицерина и ионов кальция. Данные процессы также обеспечивают рост нейронной сети [22].

В состоянии покоя оба типа рецепторов BDNF (TrkB и p75NTR) расположены в мембране внутриклеточных пузырьков. Стимуляция ионами кальция, циклическим аденозинмонофосфатом или электрическим импульсом инициирует транспорт рецепторов и их слияние с клеточной мембраной. При этом для проявления активности TrkB сигнального комплекса необходима его транслокация в особенные участки мембраны, богатые холестерином и сфинголипидами (липидные рафты) [23]. В случае совместной локализации гетеродимера TrkB-p75NTR TrkB ингибирует апоптоз, индуцированный p75NTR, тогда как p75NTR увеличивает сродство BDNF к TrkB. Кроме того, имеются укороченные формы рецептора TrkB, которые действуют как доминантно-негативные ингибиторы передачи сигналов путём связывания и интернализации BDNF без аутофосфорилирования [24].

Функции различных изоформ BDNF

Одной из важнейших особенностей функционирования BDNF является нали-

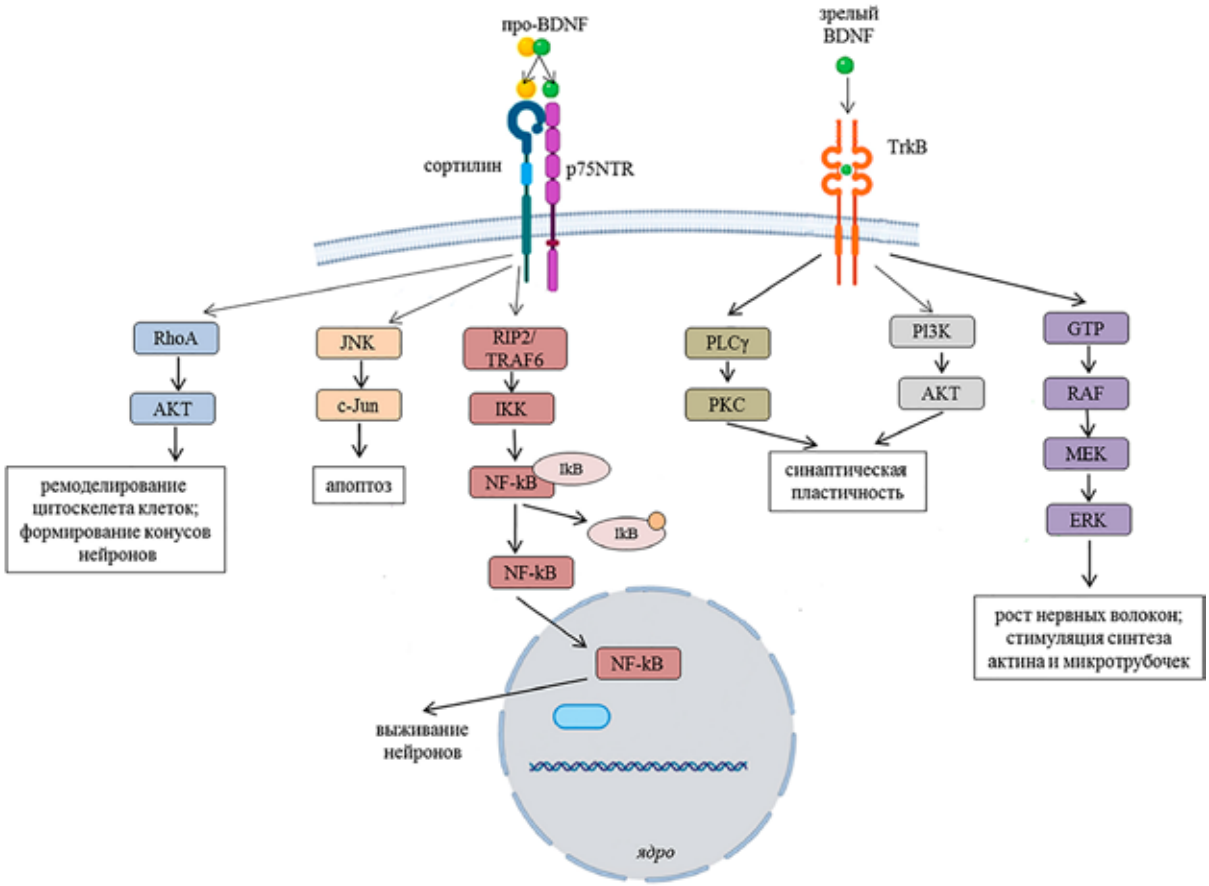

Рисунок 5 — Рецепторы и внутриклеточные сигнальные пути BDNF [7]

чие нескольких активных изоформ (про- и зрелый BDNF, BDNF с полиморфизмом Val66Met), оказывающих как положительное, так и отрицательное влияния на нейрофизиологические процессы. В процессе развития мозга изоформы BDNF регулируют нейро-, глио- и синаптогенез, опосредуют клеточную гибель и элиминацию неправильно сформированных нейронных связей. В зрелом возрасте преобладает влияние BDNF на процессы эффективной передачи стимула и синаптическую пластичность, то есть на механизмы, с помощью которых реализуются когнитивные функции головного мозга.

Биологическая функция про-BDNF была предметом изучения и дискуссий на протяжении многих лет. Изначально он рассматривался как неактивный белок-предшественник, но сравнительно недавно доказана его специфическая биологическая активность. Наиболее важными функциями про-BDNF являются индукция апоптоза и негативное воздействие на ремоделирование нейронов, проявляющееся ретракцией конуса роста и потерей дендритных шипиков. В результате происходит уменьшение числа нейронов, ослабление процессов синаптической передачи и развивается долговременная депрессия (LTD, англ. «long-term depression»). Физиологическое значение данных процессов заключается в снижении чрезмерного числа созревающих нейронов, элиминации повреждённых или «неисправных» клеток, а также устранении аномальных связей, неэффективных для формирования синаптической пластичности, памяти и познания [3, 7, 14, 15].

В отличие от про-BDNF, зрелая изоформа BDNF регулирует процессы нейро- и глиогенеза, инициирует рост аксонов, ветвление дендрита и образование дендритных шипиков. Физиологический эффект зрелого BDNF связан с поддержанием синаптической активности, снижением

возбудимости ГАМКергической системы, что лежит в основе долговременной потенции (LTP, англ. «long-term potention»). Зрелый BDNF усиливает процессы развития мозга, а также регулирует процессы, требующие повышенной мозговой активности [15, 25].

BDNF с полиморфизмом Val66Met проявляет свои физиологические свойства путём взаимодействия с белком сортилином, локализованным в секреторных гранулах. В результате лиганд-рецепторного взаимодействия происходит изменение пространственной конфигурации сортилина, нарушаются внутриклеточная сортировка и транспорт, замедляется высвобождение BDNFMet в синаптическую щель. Данные процессы вызывают морфологические изменения конусов роста нейронов или их ретракцию, приводят к нарушению синаптической пластичности. BDNFMet также изменяет внутриклеточную сортировку и транспорт других изоформ посредством образования гетеродимеров в случае их совместной экспрессии в одной и той же клетке [19]. Установлено, что наличие BDNFMet приводит к формированию характерных фенотипических проявлений, обуславливающих повышенную восприимчивость к нервно-психическим патологиям, таким как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессия, биполярное расстройство и другие [26].

BDNF и постнатальный нейрогенез

В некоторых областях мозга грызунов и человека на протяжении всей жизни сохраняются процессы генерации нейронов, структурной перестройки нейрональной сети и образования новых синапсов. Доказано, что BDNF играет одну из ключевых функций в постнатальном нейрогенезе, при этом его эффект зависит от типа нейрогенной области: субгранулярная ли это зона зубчатой извилины гиппокампа или субвентрикулярная зона боковых желудочков.

В зубчатой извилине гиппокампа нейральные стволовые клетки-предшественники непрерывно дифференцируются в нейроны, которые мигрируют в слой гранулярных клеток и интегрируются в нейронные цепи [7]. Добавление BDNF к культурам нейросфер, выделенных из гиппокампа взрослых крыс, способствовало пролиферации клеток, дифференцировке нейронов и их выживанию. При этом стимулирующий эффект BDNF отсутствовал в случаях предварительной инкубации культур с антагонистом рецептора TrkB [27]. Введение BDNF внутрь гиппокампа увеличивало количество новых нейронов и вызывало появление эктопических гранулярных клеток, что доказывает влияние BDNF как на нейрогенез, так и на миграцию вновь образовавшихся клеток.

В субвентрикулярной зоне нейрональные стволовые клетки сразу дифференцируются в нейробласты, мигрирующие в слой гранулярных клеток или клубочковые слои обонятельной луковицы, где подвергаются дифференцировке в тормозные интернейроны или дофаминергические нейроны [7]. В отличие от клеток гиппокампа нейрональные стволовые клетки и нейробласты субвентрикулярной зоны не экспрессируют TrkB, но имеют рецептор p75NTR. По данным Young K.M. и соавт. только 0,3% клеток в области субвентрикулярной зоны экспрессируют p75NTR и именно эти клетки обладают способностью формировать нейросферы в культурах. Добавление BDNF к культурам p75NTR-положительных клеток увеличивало пролиферацию нейронов, а в случае дефицита экспрессии p75NTR BDNF-зависимый стимулирующий эффект отсутствовал [28]. Установлено, что BDNF участвует в регуляции миграции нейробластов по ростральному миграционному потоку из субвентрикулярной зоны в обонятельную луковицу [27]. У мышей с дефицитом рецептора p75NTR имеется более низкое количество нейробластов в субвентрикулярной зоне и обонятельной луковице. При этом следует отметить, что вопрос влияния BDNF на субвентрикулярную зону всё ещё остается дискутабельным в связи с тем, что в ряде

исследований не обнаружено связи между BDNF и нейрогенезом в данной области головного мозга [27, 28].

На интенсивность постнатального нейрогенеза оказывают влияние факторы окружающей среды, физические упражнения, активация системы памяти и познания. Механизмы нейрогенеза, обусловленные данными факторами, в настоящее время активно изучаются, но в каждом случае обнаружено повышение экспрессии BDNF.

BDNF также стимулирует глиогенез и пролиферацию глии во время развития центральной нервной системы и при некоторых патологических состояниях. На экспериментальных моделях установлено, что в случае черепно-мозговой травмы в области реактивного глиоза наблюдается выраженная экспрессия укороченного TrkB. Связывание зрелого BDNF с таким типом рецептора оказывает ингибирующее действие на нейрогенез, стимулирует глиогенез, поддерживает дифференцировку нейрональных предшественников в клетки глиальной линии [29].

BDNF и синаптическая пластичность

Синаптическая пластичность представляет собой свойство синапсов реагировать на физиологические и патологические воздействия изменением эффективности передачи информации. Воздействие BDNF на синаптическую пластичность зависит от ряда факторов: уровня активности нейронов, изоформы, продолжительности периода влияния, пре- или постсинаптической области действия, концентрации нейротрансмиттеров (оксид азота, глутамат, гамма-аминомасляная кислота и т.д.).

Уровень BDNF и нейронная активность обладают реципрокной связью. С одной стороны, передача нервного импульса способствует увеличению экспрессии BDNF, с другой — более высокое содержание полипептида усиливает синаптическую передачу, модулирует морфологию нервных волокон и положительно влияет на активность нейронов.

Многочисленные исследования доказывают роль различных стимулов в инициации эффектов полипептида [5, 21, 23]. Так, зрелый BDNF экспрессируется после высокочастотной стимуляции гиппокампа и усиливает долговременную потенцию. Экспрессия про-BDNF, наоборот, наблюдается во время низкочастотной стимуляции и приводит к процессу синаптического ослабления.

Выделяют кратковременную (секунды, минуты) и долговременную (часы, месяцы, годы) формы синаптической пластичности. Кратковременные процессы обусловлены влиянием BDNF на интенсивность высвобождения нейромедиаторов, модификацию ранее синтезируемых белков и структурную реорганизацию синапсов. BDNF-зависимая регуляция долгосрочной формы синаптической пластичности связана с изменением экспрессии генов и микроРНК, активацией протеазы кальпаина и убиквитин-протеосомной системы деградации белка.

BDNF оказывает влияние на синаптическую пластичность на пре- и постсинаптическом уровне. Пресинаптический эффект BDNF реализуется в гиппокампе и связан со стимуляцией выброса глутамата и гамма-аминомасляной кислоты в синаптическую щель. Постсинаптическое действие BDNF характерно для зубчатой извилины и обусловлено изменениями экспрессии рецепторов нейромедиаторов и модификацией сигнальных путей. Так, комплекс BDNF/TrkB способствует фосфорилированию субъединиц N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора и повышению экспрессии рецептора α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA). В результате данной модификации происходит усиление передачи синаптического сигнала и инициируется кальций-зависимая долговременная потенция. Помимо вышеупомянутых изменений в экспрессии рецепторов инициируется и ряд структурных изменений. В частности, BDNF способствует увеличению количе-

ства дендритных шипиков и ветвлению дендрита, что повышает эффективность синаптической передачи [23].

BDNF также влияет на синаптическую передачу путём регуляции уровня экспрессии синтазы оксида азота (NO). На пресинаптическом уровне BDNF-индуцированное увеличение количества оксида азота инициирует экспрессию CREB (анг. «cAMP response element-binding protein»)-зависимых генов, что стимулирует ветвление дендритов и модулирует высвобождение глутамата и гамма-аминомасляной кислоты, тем самым усиливая долговременную синаптическую пластичность. В случае постсинаптического влияния NO увеличивается экспрессия ионотропного рецептора глутамата (рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты, AMPA), что, наоборот, приводит к ослаблению синаптического сигнала (долговременная депрессия).

Оксид азота вызывает ряд посттрансляционных модификаций BDNF, таких как нитрование и S-нитрозилирование аминокислотных последовательностей, что изменяет сродство полипептида к рецептору TrkB, уменьшает влияние BDNF на формирование нейронных связей и приводит к долговременной депрессии. Таким образом, посредством оксида азота осуществляется контроль BDNF-зависимого влияния на синаптическую пластичность [5].

Заключение

Нейротрофический фактор головного мозга представлен несколькими функционально активными изоформами, экспрессируемыми как в нервной системе, так и в других органах. BDNF выполняет широкий спектр функций, в том числе регулирует пластичность и выживание нейронов, участвует в формировании новых синапсов и ветвлении дендритов. Понимание функционирования различных изоформ BDNF на молекулярно-клеточном уровне открывает новые перспективы для терапии нервно-психических расстройств, нейродегенеративных заболеваний и ряда других патологий.

Библиографический список

1. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain / Y.A. Barde [et al.] // EMBO J. – 1982. – Vol. 1, № 5. – P. 549–553.

2. Сутормина, Н.В. Роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) в физической активности (обзор) / Н.В. Сутормина // Комплексные исследования детства. – 2022. – Т. 4, № 2. – С. 124–133.

3. Нейротрофический фактор мозга BDNF: новые данные, функции и вопросы / М. Живкович [и др.] // Гены и клетки. – 2024. – Т. 19, №1. – С. 61–83.

4. Neurotrophins and Their Receptors: BDNF's Role in GABAergic Neurodevelopment and Disease / C. Hernandez-Del Cano [et al.] // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25. – P. 8312.

5. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation / B.L. Giacobbo [et al.] // Molecular Neurobiology. – 2019. – Vol. 56. – P. 3295–3312.

6. Pius-Sadowska, E. BDNF — a key player in cardiovascular system / E. Pius-Sadowska, B. Machalinski // J Mol Cell Cardiol. – 2017. – Vol. 110. – P. 54–60.

7. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer / L. Colucci-D'Amato [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21. – P. 7777.

8. Effect of alcohol on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: a systematic review and meta-analysis / A. Shafee [et al.] // Scientifc Reports. – 2023. – Vol. 13. – P. 17554.

9. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders / A. Cattaneo [et al.] // Transl Psychiatry. – 2016. – Vol. 6, № 11. – e958.

10. Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited / T. Aid [et al.] // J Neurosci Res. – 2007. – Vol. 85. – P. 525–535.

11. Epigenetic regulation of BDNF gene transcription in the consolidation of fear memory / F.D. Lubin [et al.] // J Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – P. 10576–10586.

12. De Assis, G. BDNF Modulation by microRNAs: An Update on the Experimental Evidence / G. De Assis, E. Murawska-Cialowicz // Cells. – 2024. – Vol. 13, № 10. – P. 880.

13. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain / M. Miranda [et al.] // Front Cell Neurosci. – 2019. – Vol. 13. – P. 363.

14. Bathina, S. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications / S. Bathina, U. N. Das // Arch Med Sci. – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 1164–1178.

15. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity / P. Kowianski [et al.] // Cell Mol Neurobiol. – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 579–593.

16. Lu, B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation / B. Lu // Learn Mem. – 2003. – Vol. 10, № 2. – P.86–98.

17. Neurobiological actions by three distinct subtypes of brain-derived neurotrophic factor: multi-ligand model of growth factor signaling / T. Mizui [et al.] // Pharmacol Res. – 2016. – Vol. 105. – P. 93–98.

18. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor / S.J. Mowla [et al.] // J Biol Chem. – 2001. Vol. 276, № 16. – P. 12660–12666.

19. Bath, K.G. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function / K.G. Bath, F.S. Lee // Cognitive, Affective, Behavioral Neuroscience. – 2006. – Vol. 6. – P. 79–85.

20. Sortilin and L-type Calcium Channels May be Involved in the Unusual Mechanism of proBDNF Signaling in Regenerating Mouse Neuromuscular Junctions / P.O. Bogacheva [et al.] // Neurochem Res. – 2025. – Vol. 50, № 2. – P. 104.

21. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders / C.S. Wang [et al.] // Cell. – 2022. – Vol. 185, № 1. – P. 62–76.

22. TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury / Y. Wang [et al.] // Life Sci. – 2024. – Vol. 336. – P. 122282.

23. Cholesterol overload induces apoptosis in SH-SY5Y human neuroblastoma cells through the up regulation of flotillin-2 in the lipid raft and the activation of BDNF/Trkb signaling / Y.N. Huang [et al.] // Neuroscience. – 2016. – Vol. 328. – P. 201–209.

24. The BDNF/TrkB Neurotrophin System in the Sensory Organs of Zebrafish / M. Aragona [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 2621.

25. Brain-derived neurotrophic factor promotes long-term potentiation-related cytoskeletal changes in adult hippocampus / C.S. Rex [et al.] // J Neurosci. – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 3017–3029.

26. The Role of BDNF as a Biomarker in Cognitive and Sensory Neurodegeneration / A. Pisani [et al.] // J. Pers. Med. – 2023. – Vol. 13. – P. 652.

27. Brain-derived neurotrophic factor promotes the maturation of GABAergic mechanisms in cultured hippocampal neurons / M.K. Yamada [et al.] // J Neurosci. – 2002. – Vol. 22, № 17. – P. 7580–7585.

28. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases / T. Numakawa [et al.] // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 3650.

29. Astrocytes and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) / M. Albini [et al.] // Neuroscience Research. – 2023. – Vol. 197. – P. 42–51.

30. Kojima, M. BDNF Propeptide: A Novel Modulator of Synaptic Plasticity / M. Kojaima, T. Mizui // Vitam Horm. – 2017. – Vol. 104. – P.19–28.

M.Yu. Yurkevich, J.A. Ibragimova

BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) AND ITS ROLE IN NEUROBIOLOGICAL PROCESSES

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a secretory protein that regulates the processes of neurogenesis, differentiation and survival of neurons and synaptic plasticity. The changes in the secretion and/or expression of BDNF are associated with pathological disturbance in the functioning of nervous tissue. In this regard, the study of BDNF isoforms functions at the molecular-cellular level opens up new prospects for the therapy of neuropsychiatric disorders, neurodegenerative diseases and other pathologies.

This article seeks to describe the structure of the BDNF gene, the features of synthesis and transport of its isoforms. The receptors and molecular-cellular mechanisms for BDNF functions are described. Particular attention is paid to the involvement of BDNF in the processes of neuron generation and the formation of new synapses in brain neurogenic zones. The influence of factors (neuron activity level, neurotransmitter concentration, etc.) on BDNF-dependent regulation of synaptic plasticity is considered.

Key words: *brain-derived neurotrophic factor, neurotrophins, synaptic plasticity, neurogenesis, receptors*

Поступила 30.04.25