

РЕЦЕПТОРЫ ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТ ПРОТЕОГЛИКАНОВ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

М.Н. Павельев^{1,2}, Т.В. Балтина²

¹ Центр нейронаук, Университет Хельсинки, Хельсинки, Финляндия

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Chondroitinsulfate proteoglycan receptors in the nervous system

M.N. Paveliev^{1,2}, T.V. Baltina²

¹ Neuroscience Center, University of Helsinki, Helsinki, Finland

² Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Хондроитинсульфат протеогликанов (ХСПГ) играют ключевую роль в угнетении посттравматической регенерации аксонов в центральной нервной системе. Механизм действия ХСПГ на регенерацию аксонов важен для реабилитации пациентов после травм головного и спинного мозга. В настоящем обзоре рассмотрены работы последних лет, в которых были охарактеризованы рецепторы ХСПГ на поверхности плазматической мембраны нейронов.

Ключевые слова: хондроитинсульфат протеогликанов, травма головного и спинного мозга, регенерация аксонов ЦНС, клеточные рецепторы.

Хондроитинсульфат протеогликанов (ХСПГ) представляют собой важный компонент внеклеточного матрикса центральной нервной системы (ЦНС). Особое значение эти протеогликанов имеют при посттравматической регенерации ЦНС [1]. В головном и спинном мозге млекопитающих экспрессируются шесть видов ХСПГ — агрекан (наиболее распространенный в ЦНС при нормальном ее состоянии), бревикан, версикан, нейрокан, NG2 и фосфакан [2]. Последний представляет собой короткий вариант сплайсинга (внеклеточный домен) рецепторной белковой тирозинфосфатазы бета/дзета.

В ряде работ подробно изучено ингибирующее действие ХСПГ на посттравматическую регенерацию аксонов ЦНС [3–5]. Различные виды острых травм головного и спинного мозга, в том числе контузия, перерезка, сдавливание проводящих путей, а также разрыв корешков спинного мозга, приводят к многоступенчатому процессу активации глиальных клеток ЦНС в ответ на повреждение [3]. Важным компонентом развития посттравматических изменений является повышенная экспрессия и секреция ХСПГ астроцитами. В результате на месте травмы образуется астроглиальный рубец — ткань с высоким содержанием ХСПГ [5]. При этом из всех видов ХСПГ наиболее подробно описана повышенная экспрессия нейрокана в астроглиальном рубце [6].

Угнетение роста отростков нервных клеток под действием ХСПГ было продемонстрировано в опытах на диссоциированных культурах нейронов [4, 7]. В этих работах ХСПГ использовались для покрытия поверхности культуральных чашек. Таким образом, *in vitro* создается упрощенный вариант внеклеточного матрикса известного молекулярного состава. На субстратах, покрытых каким-либо из ХСПГ или их смесью, выделенной из головного мозга взрослых млекопитающих, нейроны либо образуют отростки, которые значительно короче по сравнению с параллельными культурами на неингибирующих субстратах, либо вообще не образуют отростков [4]. В экспериментальных моделях травмы ЦНС на взрослых

Chondroitinsulfate proteoglycans (CSPG) play a crucial role in the inhibition of posttraumatic axonal regeneration in the central nervous system. Understanding of the mechanism of the CSPG action on axonal regeneration is important for treatment of patients after the brain and spinal cord injuries. Here we make a review of recent studies that discovered CSPG receptors acting in the plasma membrane of neurons.

Key words: chondroitinsulfate proteoglycans, acute brain injury, spinal cord injury, CNS axon regeneration, cell surface receptors.

млекопитающих *in vivo* гистологическими методами было показано, что регенерирующие аксоны не способны прорасти сквозь посттравматический глиальный рубец [5]. При этом область ткани, в которой затруднен или полностью невозможен рост регенерирующих аксонов, как правило, пространственно совпадает с областью повышенной экспрессии ХСПГ после травмы [3]. Таким образом, сочетание данных *in vitro* об угнетении роста отростков на субстратах ХСПГ с данными *in vivo* о нарушении регенерации аксонов в обогащенном ХСПГ глиальном рубце позволило сделать вывод о том, что ХСПГ являются ингибиторами посттравматической регенерации в ЦНС [5].

Механизм ингибирующего действия ХСПГ на рост аксонов долгое время оставался неизвестным. В литературе высказывалось предположение о том, что ХСПГ образуют механическое препятствие, своего рода физический барьер для роста аксонов в ЦНС после травмы [3]. Однако в ряде работ было показано, что действие ХСПГ на рост аксонов опосредовано внутриклеточными сигнальными молекулами, в том числе ионами кальция в цитоплазме [8], а также активацией протеинкиназы С [9] и малой ГТФазы RhoA [10].

До недавнего времени оставался неизвестным принципиально важный элемент сигнального каскада, запускаемого ХСПГ в нейронах, а именно — рецептор на поверхности плазматической мембраны аксона, активирующийся при связывании с ХСПГ и запускающий ингибиторный сигнал в клетке [11].

В 2009 г. Шен (Y. Shen) и соавт. впервые описали рецептор плазматической мембраны нейронов, связывание которого с ХСПГ приводит к угнетению регенерации аксонов ЦНС [12]. Этим рецептором оказалась рецепторная белковая тирозинфосфатаза сигма (PTPRS). Ранее PTPRS была охарактеризована как рецептор для другой группы протеогликанов внеклеточного матрикса — гепарансульфат протеогликанов (ГСПГ) [13]. ГСПГ участвуют в регуляции направления роста аксонов в процессе развития ЦНС

e-mail: Mikhail.Paveliev@helsinki.fi

млекопитающих [14]. Поскольку две группы протеогликанов — ГСПГ и ХСПГ сходны по своему химическому строению, в частности несут отрицательно заряженные сульфатные группы в составе сахаров, это структурное сходство позволило предсказать лиганд-рецепторное взаимодействие между ХСПГ и РТПРС. Было показано высокоаффинное связывание внеклеточного домена РТПРС с нейроканом [12] с насыщением и константой диссоциации 11 нМ. Это связывание было значительно слабее, если нейрокан был предварительно обработан хондроитиназой ABC. Кроме того, было показано связывание РТПРС с хондроитинсульфатами в отсутствие белкового компонента ХСПГ [12, 15]. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что углеводные цепи ХСПГ участвуют в связывании этих протеогликанов с РТПРС. Со стороны РТПРС связывание осуществляется группой эволюционно-консервативных остатков лизина в составе первого иммуноглобулин-подобного домена рецептора.

Важной частью работы Шен и соавт. стало сравнение эффекта ХСПГ на рост отростков в культурах нейронов спинальных ганглиев из мышей дикого типа и нокаутов по гену РТПРС [12]. Рост отростков в культурах нейронов дикого типа снижался на 50% на субстратах, покрытых смесью ХСПГ или очищенным нейроканом по сравнению с нейронами, высеванными на контрольный субстрат без ХСПГ. Напротив, в культурах нейронов из мышей-нокаутов по гену РТПРС субстраты, покрытые ХСПГ, оказывали слабое влияние на рост отростков. В этой работе изучались культуры нейронов из мышей 8 дня после рождения. Для понимания роли белка РТПРС как рецептора ХСПГ во взрослой нервной системе млекопитающих, необходимо поставить аналогичные опыты на культурах нейронов спинальных ганглиев из взрослых мышей. Возможность культивировать нейроны спинальных ганглиев из взрослых грызунов является отличительной особенностью этого типа нейронов, представляющей значительную ценность для изучения механизмов регенерации аксонов ЦНС и ПНС взрослых млекопитающих в экспериментальной модели культуры нервных клеток [16].

За несколько лет до публикации работы Шен и соавт. были получены важные результаты в моделях регенерации аксонов после травмы на мышцах-нокаутах по гену РТПРС. Было показано улучшение регенерации после травмы седалищного [17], лицевого [18] и зрительного [19] нервов в мышцах, не экспрессирующих белок РТПРС, по сравнению с мышцами дикого типа. В этих работах использованы две различные линии трансгенных мышей-нокаутов по гену РТПРС, полученные независимо в двух разных лабораториях [20, 21]. Рецептор РТПРС участвует в механизме угнетения регенерации сенсорных аксонов тонких пучков задних канатиков спинного мозга после травмы [12]. В мышцах-нокаутах по гену РТПРС прорастание этих аксонов в обогащенный ХСПГ астроглиальный посттравматический рубец достоверно выше, чем в мышцах дикого типа. В то же время, авторы не наблюдали массивной регенерации аксонов сквозь рубец и в отсутствие РТПРС. Этот результат, а также остаточное угнетение роста отростков нейронов спинальных ганглиев на ХСПГ-содержащих субстратах в отсутствие рецептора РТПРС, позволяет предположить участие и других рецепторов ХСПГ в угнетении посттравматической регенерации аксонов ЦНС взрослых млекопитающих [12].

Этот вывод подтверждают и результаты, полученные на культурах гранулярных клеток мозжечка [22]. В этих опытах была показана неполная потеря угнетения роста отростков ХСПГ-содержащими субстратами в нейронах из нокаутов РТПРС. Данные на моделях перерезки и контузии спинного мозга, полученные в этой же работе, показывают существенную роль РТПРС в угнетении посттравматической регенерации: аксоны кортикоспинального тракта прорастали на значительные расстояния в травмированном спинном мозге мышей-нокаутов по гену РТПРС, но не в контрольных опытах на мышцах дикого типа [22].

Тема лиганд-рецепторного взаимодействия между ХСПГ и РТПРС была продолжена работой, показавшей двойную физиологическую функцию белка РТПРС как рецептора протеогликанов. Коулз (С.Н. Coles) и соавт. (2011) показали, что РТПРС может вызывать как угнетение, так и активацию роста аксонов в зависимости от лиганда, с которым этот рецептор связывается [15]. При этом, оба типа клеточного ответа на стимуляцию протеогликанами наблюдались в одной и той же экспериментальной модели — в культурах нейронов спинальных ганглиев из мышей восьмого постнатального дня. В этой работе стимулирующий эффект глипикана на рост отростков был полностью потерян в культурах нейронов из мышей-нокаутов по гену РТПРС по сравнению с контрольными культурами из мышей дикого типа. В то же время, в нейронах из нокаутов РТПРС угнетающий эффект нейрокана на рост отростков был достоверно слабее, чем в контрольных нейронах из мышей дикого типа. Работы по влиянию мутаций на лиганд-рецепторное связывание позволяют предположить, что ХСПГ и ГСПГ связываются с одним и тем же участком поверхности молекулы белка РТПРС [12, 13]. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, четыре остатка лизина и два остатка аргинина, участвующие в связывании отрицательно заряженных гликозаминогликанов, расположены в петлях между бета-тяжами первого иммуноглобулинового домена молекулы белка РТПРС [15]. Сравнение аминокислотных последовательностей рецепторных белковых тирозиновых фосфатаз типа IIa, в том числе РТПРС и РТПРС дельта, показывает, что структура этого сайта высоко консервативна. Рентгеноструктурный анализ комплекса еще одного члена семейства — рецепторного белка LAR с синтетическим аналогом гепарина показал подвижность петли C-D, содержащей четыре лизина. При этом вся гликан-связывающая поверхность первого иммуноглобулинового домена имеет форму эллипса с характерными размерами 35 и 24 ангстрем. Коулз и соавт. предложили гипотетический механизм конформационной подстройки этого сайта при связывании гликозаминогликанов разной структуры, в том числе несущих разный паттерн сульфатирования. Согласно этой гипотезе, разные сочетания некоторых из шести положительно заряженных остатков — лизинов и аргининов, входящих в консервативную структуру сайта, — могут быть задействованы при связывании различных дисахаридов, входящих в гликозаминогликаны [15].

Используя метод хроматографии в сочетании с многоугловым рассеянием света, Коулз и соавт. показали, что гепарин со степенью полимеризации выше шести вызывает димеризацию внеклеточных доменов РТПРС. При повышении степени полимеризации гепарина до 20–30, а также при добавлении

гепарансульфатов со степенью полимеризации 30–150 внеклеточные домены PTPRS образуют тримеры и тетрамеры. Напротив, добавление хондроитинсульфатов сравнимой длины не приводит к кластеризации PTPRS [15]. Это позволило авторам предложить гипотетический механизм, позволяющий одному и тому же рецептору PTPRS инициировать два противоположных физиологических процесса — активацию и угнетение роста аксонов в зависимости от того, какой лиганд связался с PTPRS. Согласно предложенной модели, при связывании PTPRS с ГСПГ, рецептор кластеризуется на поверхности плазматической мембраны конуса роста аксона. В этом случае рецептор в состоянии кластеризации запускает внутриклеточный сигнал, приводящий к активации роста аксонов. Напротив, при связывании внеклеточного домена PTPRS с ХСПГ рецептор не кластеризуется и одиночные молекулы PTPRS, активированные этим лигандом, запускают внутриклеточный сигнал, угнетающий рост аксона.

Предложенная модель учитывает результаты обширных исследований, показывающих, что кластеризация рецепторов на поверхности плазматической мембраны клетки может быть важным механизмом регуляции внутриклеточных сигнальных каскадов, запускаемых при активации рецептора, а также физиологических эффектов, опосредованных этими рецепторами [23, 24]. С этой моделью хорошо согласуются результаты иммунофлуоресцентной микроскопии конусов роста нейронов спинальных ганглиев, окрашенных антителами на PTPRS и ГСПГ. Эти молекулы образуют кластеры в конусах роста, причем кластеры PTPRS в существенной степени колокализуются с кластерами ГСПГ [15].

Работы, в которых белок PTPRS был охарактеризован как рецептор ХСПГ [12, 22], стали важным этапом в изучении патологии травмы и посттравматической регенерации ЦНС. В течение некоторого времени механизм действия ХСПГ, опосредованный рецепторным белком PTPRS, рассматривался как основной, если не единственный, механизм ХСПГ-зависимого угнетения посттравматической регенерации аксонов в головном и спинном мозге. Логично предположить, что другие рецепторные фосфатазы — близкие гомологи PTPRS — могут выполнять схожую рецепторную функцию [25]. Действительно, в 2011 г. Фишер (D. Fisher) и соавт. показали, что рецепторная фосфатаза LAR, представляющая собой гомолог фосфатазы PTPRS, также является функциональным рецептором ХСПГ [26]. Интересным результатом этой работы стало продемонстрированное повышение ферментативной активности фосфатазы LAR в результате связывания как ХСПГ, так и хондроитинсульфатов. Значение LAR для регенерации аксонов в ткани спинного мозга и восстановления функциональных синаптических связей после травмы было показано в опытах с нокаутами LAR, а также с использованием олигопептидов, специфически блокирующих ферментативную активность LAR [26].

В 2012 г. Дикендешер (T.L. Dickendesher) и соавт. показали, что NOGO-рецепторы 1 и 3 (NR1, NR3) также выполняют функцию рецепторов ХСПГ, опосредующих ингибирующее действие этих соединений на регенерацию аксонов [27]. Связывание NR1 и NR3 с ХСПГ специфично относительно подтипа гликозаминогликанов: рецепторы связываются с ГАГ-подтипами В, D и Е с константами диссоциации

порядка нескольких наномолей, в то время как подтипы А и С не связываются с NOGO-рецепторами.

Результаты, показывающие, что NR1 и NR3 являются рецепторами ХСПГ, особенно интересны и неожиданны в связи с тем, что NR1 уже известен как рецептор ряда белков, входящих в состав миелина и также угнетающих рост аксонов [4, 28]. Эти белки — Nogo, MAG и OMgp связываются с другим доменом внеклеточной части молекулы NR1, содержащим богатые лейцином повторы (leucine-rich repeats, LRR) [29]. Физиологическая функция NR3 до недавнего времени оставалась неясной. Опыты с удалением различных участков внеклеточной части NR1 показывают, что LRR-домены не участвуют в связывании ХСПГ [27]. В этих опытах было показано, что ХСПГ связываются с двумя последовательностями — мотив 1 находится в С-концевом «крышечном» (capping) домене, непосредственно прилегающем к домену LRR. Мотив 2 отстоит от мотива 1 на 150 аминокислотных остатков и представляет собой околомембранный участок внеклеточной части молекул NR1 и NR3. Этот мотив содержит высококонсервативный кластер положительно заряженных остатков, замена которых аланинами приводит к нарушению связывания ХСПГ.

Сравнение гранулярных нейронов из мозжечка тройных нокаутов $Ngr1^{-/-}$; $Ngr2^{-/-}$; $Ngr3^{-/-}$ и нокаутов PTPRS показало, что количественный вклад этих двух типов рецепторов в механизм ингибирующего действия ХСПГ на рост нейритов равноценен [27]. В то же время, вклад Nogo-рецепторов и PTPRS различен для разных типов нейронов. Так, в нейронах спинальных ганглиев из мышей седьмого постнатального дня уровень экспрессии рецепторов NR1 и NR3 низок и, как следствие, в культурах этих нейронов из тройных нокаутов $Ngr1^{-/-}$; $Ngr2^{-/-}$; $Ngr3^{-/-}$ ингибирующее действие ХСПГ остается таким же сильным, как и в нейронах мышей дикого типа.

Важным результатом работы T.L. Dickendesher и соавт. стало улучшение посттравматической регенерации аксонов зрительного нерва в тройных нокаутах $Ngr1^{-/-}$; $Ngr2^{-/-}$; $Ngr3^{-/-}$ и в двойных нокаутах $Ngr1^{-/-}$; $Ngr3^{-/-}$ по сравнению с мышами дикого типа [27]. При этом, в двойных нокаутах $Ngr1^{-/-}$; $Ngr2^{-/-}$ регенерация не улучшается, что позволяет предположить участие рецепторов NR1 и NR3 в механизме ХСПГ-зависимого, а не миелин-зависимого угнетения регенерации в данной экспериментальной модели. В тройном нокауте $Ngr1^{-/-}$; $Ngr3^{-/-}$; PTPRS $^{-/-}$ аксоны зрительного нерва регенерируют достоверно сильнее, чем в нокаутах $Ngr1^{-/-}$; $Ngr3^{-/-}$ и нокаутах PTPRS по отдельности, что свидетельствует о избыточности и взаимодополняющем действии этих двух типов рецепторов ХСПГ.

Заключение

За последние годы в вопросе о важнейшем компоненте механизма угнетающего действия ХСПГ на посттравматическую регенерацию аксонов ЦНС — рецепторах ХСПГ на плазматической мембране нейронов — был достигнут очень значительный прогресс [12, 15, 25–27]. Были охарактеризованы две группы гомологичных рецепторов — во-первых, PTPRS и LAR [12, 15, 26]; во-вторых, NR1 и NR3 [27]. При этом, Nogo-рецепторы особенно интересны тем, что могут интегрировать биохимические сигналы от двух различных групп лигандов — ХСПГ и компонентов

миелина (Nogo, MAG и OMgp), участвующих в угнетении регенерации аксонов. Полученные данные о рецепторах ХСПГ открывают новые возможности для разработки лекарственных средств, направленных на решение важнейшей медицинской проблемы — улучшение посттравматической регенерации проводящих путей головного и спинного мозга.

Литература:

1. Kwok J.C., Dick G., Wang D. et al. Extracellular matrix and perineuronal nets in CNS repair. *Dev. Neurobiol.* 2011; 71(11): 1073-89.
2. Kwok J.C., Warren P., Fawcett J.W. Chondroitin sulfate: a key molecule in the brain matrix. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012; 44(4): 582-6.
3. Silver J., Miller J.H. Regeneration beyond the glial scar. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004; 5(2): 146-56.
4. Fawcett J.W., Schwab M.E., Montani L. et al. Defeating inhibition of regeneration by scar and myelin components. *Handb. Clin. Neurol.* 2012; 109: 503-22.
5. Cregg J.M., DePaul M.A., Filous A.R. et al. Functional regeneration beyond the glial scar. *Exp. Neurol.* 2014; 253: 197-207.
6. Andrews E.M., Richards R.J., Yin F.Q. et al. Alterations in chondroitin sulfate proteoglycan expression occur both at and far from the site of spinal contusion injury. *Exp. Neurol.* 2012; 235(1): 174-87.
7. Sherman L.S., Back S.A. A 'GAG' reflex prevents repair of the damaged CNS. *Trends Neurosci.* 2008; 31(1): 44-52.
8. Snow D.M., Atkinson P.B., Hassinger T.D. et al. Chondroitin sulfate proteoglycan elevates cytoplasmic calcium in DRG neurons. *Dev. Biol.* 1994; 166(1): 87-100.
9. Sivasankaran R., Pei J., Wang K.C. et al. PKC mediates inhibitory effects of myelin and chondroitin sulfate proteoglycans on axonal regeneration. *Nat. Neurosci.* 2004; 7(3): 261-8.
10. Schweigreiter R., Walmsley A.R., Niederöst B. et al. Versican V2 and the central inhibitory domain of Nogo-A inhibit neurite growth via p75NTR/NgR-independent pathways that converge at RhoA. *Mol. Cell Neurosci.* 2004; 27(2): 163-74.
11. Liu B.P., Cafferty W.B., Budel S.O. et al. Extracellular regulators of axonal growth in the adult central nervous system. *Philos. Trans R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2006; 361(1473): 1593-610.
12. Shen Y., Tenney A.P., Busch S.A. et al. PTPsigma is a receptor for chondroitin sulfate proteoglycan, an inhibitor of neural regeneration. *Science* 2009; 326(5952): 592-6.
13. Aricescu A.R., McKinnell I.W., Halfter W. et al. Heparan sulfate proteoglycans are ligands for receptor protein tyrosine phosphatase sigma. *Mol. Cell Biol.* 2002; 22(6): 1881-92.
14. Chagnon M.J., Uetani N., Tremblay M.L. Functional significance of the LAR receptor protein tyrosine phosphatase family in development and diseases. *Biochem. Cell Biol.* 2004; 82(6): 664-75.
15. Coles C.H., Shen Y., Tenney A.P. et al. Proteoglycan-specific molecular switch for RPTP σ clustering and neuronal extension. *Science* 2011; 332(6028): 484-8.
16. Paveliev M., Lume M., Velthut A. et al. Neurotrophic factors switch between two signaling pathways that trigger axonal growth. *J. Cell Sci.* 2007; 120(Pt 15): 2507-16.
17. McLean J., Batt J., Doering L.C. et al. Enhanced rate of nerve regeneration and directional errors after sciatic nerve injury in receptor protein tyrosine phosphatase sigma knock-out mice. *J. Neurosci.* 2002; 22(13): 5481-91.
18. Sapieha P.S., Duplan L., Uetani N. et al. Receptor protein tyrosine phosphatase sigma inhibits axon regrowth in the adult injured CNS. *Mol. Cell Neurosci.* 2005; 28(4): 625-35.
19. Thompson K.M., Uetani N., Manitt C. et al. Receptor protein tyrosine phosphatase sigma inhibits axonal regeneration and the rate of axon extension. *Mol. Cell Neurosci.* 2003; 23(4): 681-92.
20. Elchebly M., Wagner J., Kennedy T.E. et al. Neuroendocrine dysplasia in mice lacking protein tyrosine phosphatase sigma. *Nat. Genet.* 1999; 21(3): 330-3.
21. Wallace M.J., Batt J., Fladd C.A. et al. Neuronal defects and posterior pituitary hypoplasia in mice lacking the receptor tyrosine phosphatase PTPsigma. *Nat. Genet.* 1999; 21(3): 334-8.
22. Fry E.J., Chagnon M.J., López-Vales R. et al. Corticospinal tract regeneration after spinal cord injury in receptor protein tyrosine phosphatase sigma deficient mice. *Glia.* 2010; 58(4): 423-33.
23. Grecco H.E., Schmick M., Bastiaens P.I. Signaling from the living plasma membrane. *Cell.* 2011; 144(6): 897-909.
24. Nelson S., Horvat R.D., Malvey J. et al. Characterization of an intrinsically fluorescent gonadotropin-releasing hormone receptor and effects of ligand binding on receptor lateral diffusion. *Endocrinology* 1999; 140(2): 950-7.
25. Sharma K., Selzer M.E., Li S. Scar-mediated inhibition and CSPG receptors in the CNS. *Exp Neurol.* 2012; 237(2): 370-8.
26. Fisher D., Xing B., Dill J. et al. Leukocyte common antigen-related phosphatase is a functional receptor for chondroitin sulfate proteoglycan axon growth inhibitors. *J. Neurosci.* 2011; 31(40): 14051-66.
27. Dickendeshner T.L., Baldwin K.T., Mironova Y.A., et al. NgR1 and NgR3 are receptors for chondroitin sulfate proteoglycans. *Nat. Neurosci.* 2012; 15(5): 703-12.
28. Schwab M.E., Strittmatter S.M. Nogo limits neural plasticity and recovery from injury. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014; 27: 53-60.
29. Borrie S.C., Baeumer B.E., Bandtlow C.E. The Nogo-66 receptor family in the intact and diseased CNS. *Cell Tissue Res.* 2012; 349(1): 105-17.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственной программы повышения конкурентоспособности Казанского (Приволжского) федерального университета среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Поступила: 10.08.2014