

# Тирозингидроксилаза мозга и ее регуляция глюкокортикоидами

Е.В. Сухарева<sup>1</sup>✉, Т.С. Калинина<sup>1,2</sup>, В.В. Булыгина<sup>1</sup>, Н.Н. Дыгало<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

В основе долговременных изменений нейрохимических систем мозга и регулируемых ими физиологических функций и поведения под действием неблагоприятных факторов раннего онтогенеза находится изменение экспрессии важных для функционирования нейрохимической системы генов. Ключевой фермент биосинтеза катехоламинов, тирозингидроксилаза (ТГ), определяет активность нейрохимической системы и индуцируется гормонами стресса, глюкокортикоидами, *in vitro* и *in vivo*. Анализ собственных и литературных данных по влиянию гормонов стресса – глюкокортикоидов – в критические периоды перинатального онтогенеза на экспрессию гена ТГ, уровень его белка и активность фермента в процессе развития, а также рассмотрение возможных механизмов такого влияния послужило задачей обзора. Введение дексаметазона или гидрокортизона повышает через 6 ч уровень мРНК ТГ в стволе мозга 20-суточных плодов и трехдневных крысят, что сопровождается увеличением активности фермента и иммуногистохимически выявляемого белка ТГ в стволе мозга. Изменение экспрессии гена ТГ в критический период раннего развития приводит к повышению уровня мРНК ТГ в стволе мозга 25- и 70-дневных крысят и активности фермента в стволе и коре мозга взрослых животных. Период чувствительности ТГ к уровню глюкокортикоидов зависит от возраста. Введение гормонов на восьмой день жизни не сопровождается изменениями в уровне мРНК и активности фермента. Промотор гена ТГ не имеет классического функционально активного гормонозависимого элемента. Механизм гормональной индукции экспрессии ТГ может быть основан на неканоническом пути действия глюкокортикоидов в результате известного белок-белкового взаимодействия глюкокортикоидного рецептора с другими транскрипционными факторами, такими как белки AP-1 комплекса. Именно этот механизм регуляции экспрессии ТГ дексаметазоном установлен для культуры феохромоцитомы. Доказательство существования подобного механизма для глюкокортикоидной регуляции ТГ *in vivo* необходимо для понимания многообразия уровней регуляции экспрессии нейрогенов факторами внешней среды.

Ключевые слова: тирозингидроксилаза; глюкокортикоиды; онтогенетическое программирование; экспрессия генов; головной мозг.

## Tyrosine hydroxylase of the brain and its regulation by glucocorticoids

E.V. Sukhareva<sup>1</sup>✉, T.S. Kalinina<sup>1,2</sup>, V.V. Bulygina<sup>1</sup>,  
N.N. Dygalo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Early life stress events can produce long-lasting changes in neurochemistry and behaviors related to monoamine systems, with increased risks of cardiovascular, metabolic, neuroendocrine, psychiatric disorders, generalized anxiety and depression in adulthood. Tyrosine hydroxylase (TH), the key enzyme for catecholamine synthesis, also plays an important role in the activity of the noradrenergic system and may be a target for glucocorticoids during the perinatal programming of physiological functions and behavior. Administration of hydrocortisone or dexamethasone to female rats on day 20 of pregnancy and to 3-day-old neonatal pups significantly increased TH mRNA levels (real-time PCR) and enzyme activity as well as protein levels determined by ICH in the locus coeruleus. Moreover, our treatment led to increase in TH mRNA levels in 25- and 70-day-old animals, as well as an increase in enzyme activity in the brainstem and cerebral cortex of adult rats. The long-term changes in TH expression are limited by the perinatal period of development. Administration of hormones on day 8 of life was not accompanied by changes in TH mRNA levels or enzyme activity. Glucocorticoids use several mechanisms to bring about transactivation or transrepression of genes. The main mechanism includes direct binding of the hormone-activated GRs to glucocorticoid responsive elements (GREs) in the promoter region of genes. However, despite optimistic claims made the classical GRE was not found in the TH gene promoter. Protein-protein interactions between hormone-activated GR and other transcription factors, for example, AP-1, provide an additional mechanism for the effects of glucocorticoids on gene expression. An important feature of this mechanism is its dependence on the composition of proteins formed by AP-1. Hormone-activated GRs are able to enhance gene expression when AP-1 consists of the Jun/Jun homodimer, but do not do that when AP-1 appears as the Jun/Fos heterodimer. Furthermore, as has been shown recently, the GRE/AP-1 composite site is the major site of interaction of glucocorticoids with

the TH gene in the pheochromocytoma cell line. Ontogenetic variation in the expression of Fos and Jun family proteins, which affects their ratio, can be one of the reasons for the TH gene regulation by glucocorticoids at near-term fetuses and neonates. However, to date this hypothesis has been supported only by *in vitro* data, and the existence of this mechanism in *in vivo* conditions needs to be explored in further studies.

Key words: tyrosine hydroxylase; glucocorticoids; ontogenetic programming; gene expression; brain.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:**

Сухарева Е.В., Калинина Т.С., Булыгина В.В., Дыгало Н.Н. Тирозингидроксилаза мозга и ее регуляция глюкокортикоидами. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(2):212-219. DOI 10.18699/VJ16.156

**HOW TO CITE THIS ARTICLE:**

Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Bulygina V.V., Dygalo N.N. Tyrosine hydroxylase of the brain and its regulation by glucocorticoids. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(2):212-219. DOI 10.18699/VJ16.156

**Н**еблагоприятные условия протекания перинатального онтогенеза, как правило, стрессорные, вызывают долговременные, сохраняющиеся на протяжении длительного периода времени, последствия. Это фундаментальное явление, подкрепленное эпидемиологическими данными, получило название «онтогенетическое программирование» (Barker, 1995). Повышение уровня гормонов стресса, глюкокортикоидов, и даже такие слабые воздействия, как снижение качества материнской заботы в первые дни/месяцы жизни, нарушают функционирование медиаторных систем и регулируемых ими разных форм поведения, в том числе сопряженных со страхом и тревогой (Harris, Seckl, 2011; Markham, Koenig, 2011; Bingham et al., 2013; Gallo et al., 2013; Reynolds, 2013). Несмотря на очевидную важность выяснения процессов, обеспечивающих долговременное программирование нейробиологии мозга и поведения, механизмы, лежащие в их основе, до сих пор остаются до конца неясными. Как было показано, в том числе и в наших исследованиях, даже кратковременное изменение экспрессии ключевых для функции нейробиологической системы генов в критические периоды онтогенеза способно в дальнейшем вызывать изменение психоэмоциональных реакций (Shishkina et al., 2004a, b; Dygalo et al., 2008).

Норадренергическая система мозга, наряду с серотонинергической, относится к модулирующим медиаторным системам и принимает непосредственное участие в регуляции многих физиологических систем и функций, а также различных психопатологий. Ключевым ферментом синтеза норадреналина, определяющим функцию медиаторной системы, является тирозингидроксилаза (ТГ) (Kvetnansky et al., 2009; Tekin et al., 2014). Экспрессия гена этого фермента, не имеющего классического функционально активного гормонозависимого элемента (Sabban, Kvetnansky, 2001), тем не менее, индуцируется глюкокортикоидами *in vitro* и *in vivo* (Rani et al., 2009; Kalinina et al., 2012). Анализ собственных и литературных данных по влиянию гормонов стресса – глюкокортикоидов – в критические периоды перинатального онтогенеза на экспрессию гена ТГ, уровень его белка и активность фермента в процессе развития, а также рассмотрение возможных механизмов такого влияния послужили задачей данного обзора.

**Тирозингидроксилаза: ген, белок, локализация**

Тирозингидроксилаза (EC 1.14.16.2) – фермент, который лимитирует скорость биосинтеза дофамина и норадреналина, превращая тирозин в диоксифенилаланин (ДОФА) с использованием молекулярного кислорода и кофактора – тетрагидробиоптерина (Nagatsu et al., 1964; Kvetnansky et al., 2009; Tekin et al., 2014).

В геноме большинства организмов ген ТГ присутствует в виде одной копии, за исключением костистых рыб (Candy, Collet, 2005; Yamamoto et al., 2010), с разным числом экзонов: семь у дрозофилы (Friggi-Grelin et al., 2003), 13 у большинства млекопитающих, 14 у человека (Lenartowski, Gos, 2011). Ген ТГ человека расположен на коротком плече 11-й хромосомы (Craig et al., 1986; Vademci et al., 2012). Соседство последовательности, кодирующей ТГ, с последовательностью инсулиноподобного гена эволюционно сохранилось в хромосомах позвоночных (Hernandez-Sanchez et al., 2006). В геноме мыши такая синтенная область находится в конце 7-й, а у крыс – 1-й хромосомы (Tekin et al., 2014). У большинства млекопитающих с гена ТГ синтезируется только один транскрипт (Hauck, 2002). У крысы его длина составляет около 1800 нуклеотидов, из которых 1494 кодируют собственно полипептидную цепь фермента, а 35 – в 5'- и 265 – в 3'-области являются некодирующими участками (Kvetnansky et al., 2009; Lenartowski, Gos, 2011). В головном мозге и надпочечниках человека обнаружены четыре формы как мРНК, так и, собственно, белка ТГ, отличающиеся наличием 1b и/или 2 экзонов и 4 и/или 27 аминокислот соответственно (Tekin et al., 2014). Сравнительный анализ промоторов ТГ человека, крысы и мыши выявил пять гомологичных областей, при этом общая гомология между промоторами ТГ человека и мыши составляет 47 %, а человека и крысы – не более 30 % (Romano et al., 2005).

Стабильность и активность фермента, а также кинетические свойства его различных изоформ определяются длиной последовательности нуклеотидов, с которой происходит синтез самого белка, и числом сайтов фосфорилирования мРНК. Трансляция проходит не со всех существующих форм мРНК ТГ (Hauck, 2002). Изменения в стабильности мРНК ТГ и существование различных транскриптов за счет альтернативного сплайсинга предо-

ставляют дополнительные возможности для регуляции экспрессии ТГ (Kumer, Vrana, 1996; Tekin et al., 2014).

Белок фермента представляет собой тетрамер, состоящий из 498 аминокислот в каждой субъединице с переменным N-концевым регуляторным и консервативным каталитическим доменом на C-конце молекулы. Именно каталитические домены участвуют в образовании тетрамера по типу «лейциновых застежек» (Tekin et al., 2014).

ТГ экспрессируется в катехоламинергических нейронах периферической и центральной нервной системы, а также в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников. Фермент обеспечивает как базальный уровень дофамина и норадреналина, так и необходимое изменение уровней нейромедиаторов при действии эндо- и экзогенных стимулов. Максимальная активность фермента в ЦНС представлена в области перикарионов катехоламинергических нейронов (продолговатый и средний мозг, область моста), минимальная – в области их терминалей (кора, гиппокамп, мозжечок). Дефинитивные уровни экспрессии гена, белка и активность фермента устанавливаются в процессе развития.

### Экспрессия тирозингидроксилазы в онтогенезе

Развитие нейромедиаторных систем мозга определяется последовательной активацией каскада морфогенов и транскрипционных факторов (Goridis, Rohrer, 2002). Пусковым фактором при специализации дорзальной части нервной трубки, из которой и закладываются нейроны синего пятна ствола мозга, основного источника норадренергических нейронов, выступает костный морфогенетический белок (BMP) (Altmann, Brivanlou, 2001; Vogel-Hörpker, Rohrer, 2002). Уровень экспрессии BMP определяет место локализации перикарионов этих нейронов – чем сильнее экспрессия белка, тем более дорзально закладываются нейроны, продуцирующие норадреналин (Barth et al., 1999; Guo et al., 1999). Снижение уровня эндогенного BMP уменьшает число ТГ-позитивных клеток в культуре клеток ствола мозга 13-суточных эмбрионов мыши (Holm et al., 2006). Восьмой фактор роста фибробластов (FGF8) является координатором развития клеток синего пятна совместно с морфогеном Sonic Hedgehog (SHH), регулируя формирование истмуса – границы между задним, где и формируются норадренергические нейроны, и средним мозгом (Wurst, Bally-Cuif, 2001; Holm et al., 2006). Экспрессия каудальнее истмуса генов *Eg1* и *Eg2*, гомологичных генам сегментации насекомых, обеспечивает корректное образование клеток синего пятна у мышей (Simon et al., 2005). Нормальное развитие нейронов синего пятна происходит благодаря последовательной активации четырех транскрипционных факторов: Mash1, Phox2a, Phox2b и Rnx/Tlx3 (Morin et al., 1997; Hirsch et al., 1998; Pattyn et al., 2000; Qian et al., 2001).

При формировании норадренергических нейронов в симпатической нервной системе последовательность активации транскрипционных факторов отлична от таковой в головном мозге (Goridis, Rohrer, 2002; Hippenmeyer et al., 2004), что свидетельствует о сложном программировании развития нейронов разного происхождения, даже использующих один и тот же нейротрансмиттер. Вместе с тем

транскрипционные факторы Mash1 и Phox2b являются основными детерминантами формирования норадренергического фенотипа и мозга, и периферии. В целом морфогенез норадренергической системы головного мозга начинается в конце первой половины эмбриогенеза, проходит с достаточно высокой скоростью и завершается в раннем постнатальном периоде развития (Herlenius, Lagercrantz, 2004).

Одновременно с закладкой норадренергических нейронов ствола мозга начинается экспрессия гена ТГ. В стволовой части мозга грызунов мРНК и белок ТГ детектируются на 8-й–10-й день эмбрионального развития (Thomas et al., 1995; Fujinaga, Scott, 1997), в гипоталамусе активность фермента определяется с 13-го, а в коре мозга с 18-го дня пренатального развития (Puymirat et al., 1982). Низкий у новорожденных крысят уровень мРНК ТГ с возрастом увеличивается, но динамика изменения экспрессии гена и активности фермента в разных отделах мозга имеет региональные особенности (Bonnin et al., 1994; Калинина, Дыгало, 2013). Уровень экспрессии гена, белка и активности ТГ, характерный для взрослых животных, устанавливается к полуторамесячному возрасту. При этом наиболее быстрые периоды формирования нейрхимической системы, опережающие общее развитие организма, у крыс приходятся на конец пренатального онтогенеза и четвертую неделю жизни (Kalinina et al., 2012). Воздействие именно в эти сроки приводит к долговременному изменению медиаторной системы и регулируемых ее функций, что позволяет считать данные периоды развития критическими в онтогенезе норадренергической медиаторной системы (Дыгало, Калинина, 1993; Калинина, Дыгало, 2013).

Для нормального развития организма ТГ абсолютно необходима (Carson, Robertson, 2002; Lopez-Sanchez et al., 2010), нокауты по гену ТГ летальны из-за патологии сердечно-сосудистой системы (Zhou et al., 1995). Введение ДОФА во время беременности позволяет таким животным родиться, но без дальнейшей терапии они гибнут в первые недели жизни. Фермент меланоцитов – тирозиназа – способен синтезировать дофамин и норадреналин в обход синтеза из ДОФА. Поэтому пигментированные нокауты по гену ТГ выживают. Двойные нокауты по ТГ и тирозиназе также летальны (Rios et al., 1999). Но даже пигментированные нокауты по ТГ мельче своих сородичей дикого генотипа, имеют пониженный тонус сосудов и дезорганизацию кардиомиоцитов в целом. Несмотря на заместительную терапию ДОФА, у таких мышей снижены содержание катехоламинов в надпочечниках и мозге, уровень кортикостерона в крови (Kobayashi et al., 1995; Bornstein et al., 2000).

В целом экспрессия ТГ в мозге прогрессивно повышается со второй половины эмбрионального развития, достигая к полуторамесячному возрасту уровня, характерного для взрослых животных. Транскрипция ТГ находится под контролем целого ряда регуляторных факторов, взаимодействующих с промоторной областью гена.

### Регуляция экспрессии тирозингидроксилазы

Активация уже имеющихся молекул ТГ регулируется обратимыми реакциями фосфорилирования – дефосфо-

рирования. ТГ имеет сайты фосфорилирования тремя классами протеинкиназ: цАМФ-зависимыми, кальций-кальмодулин-зависимыми, цГМФ-зависимыми. Основными сайтами фосфорилирования являются серины в 8-, 19-, 31- и 40-м положениях N-регуляторного домена белка, при этом Ser-31 и Ser-40 вносят наиболее существенный вклад в активацию фермента и присутствуют у видов, имеющих множественные формы фермента (Dunkley et al., 2004; Lenartowski, Goc, 2011; Tekin et al., 2014).

Все катехоламины ингибируют активность ТГ по механизму отрицательной обратной связи, нарушая сродство фермента к кофактору. Активность ТГ снижается при усилении обратного захвата медиаторов и увеличивается при повышенном выбросе в синаптическую щель (Lenartowski, Goc, 2011). Аллостерические изменения конформации белковой молекулы ТГ при взаимодействии с полианионами – гепарином, фосфолипидами и т. п. – повышают активность ТГ (Kumer, Vrana, 1996; Tekin et al., 2014). В естественных условиях ТГ активируется в ответ на иммобилизационный стресс как в надпочечниках, так и в синем пятне головного мозга, и эти эффекты опосредованы различными транскрипционными факторами, активация которых зависит от длительности стресса (Sabban et al., 2004; Hebert et al., 2005; Kvetnansky et al., 2009). Транскрипционная регуляция гена ТГ является комплексной и тканеспецифичной, поскольку зависит от пула транскрипционных факторов в ткани. Существует видовая специфичность распределения регуляторных элементов в промоторах мышей, крыс и человека (Romano et al., 2005).

Экспрессия гена регулируется позитивными и негативными регуляторными элементами промотора гена ТГ (Sabban, Kvetnansky, 2001; Kvetnansky et al., 2009). В промоторной области гена фермента известны множественные транскрипционные фактор-связывающие сайты: два AP-1, SP-1, AP-2; два CRE; Oct/HEPT мотив; E-box/бивалент и другие, которые позволяют различным факторам, таким как  $Ca^{2+}$ , глюкокортикоиды, уровень кислорода и стресс, регулировать уровень мРНК ТГ (Kvetnansky et al., 2009; Rani et al., 2009; Lenartowski, Goc, 2011). Наибольший вклад в регуляцию транскрипции ТГ вносят AP-1 (–205/–195) и CRE (–45/–38) элементы промотора.

CRE/CaRE (TGACGTCA) является элементом, обеспечивающим основной и индуцированный уровни экспрессии гена ТГ (Rani et al., 2009; Lenartowski, Goc, 2011) при изменении в клетке уровней цАМФ и  $Ca^{2+}$ , а также в ответ на действие агонистов холинергических рецепторов, фтороболового эфира, никотина, что увеличивает транскрипцию гена ТГ. При этом для максимального ответа гена ТГ на цАМФ-зависимые процессы необходима активация двух цАМФ-зависимых сайтов, расположенных в области –102 и –73 п. н. (Nagamoto-Combs et al., 1997).

Проксимальный AP-1 (TGATTCA) элемент промотора ТГ определяет уровень транскрипции гена ТГ в ответ на воздействие  $Ca^{2+}$ , агонистов мускариновых рецепторов, гипоксии, фтороболовых эфиров. В целом наличие в 5'-области гена ТГ сайтов AP-1 и CRE высоко консервативно и обнаружено у всех исследованных на данный момент видов (Lenartowski, Goc, 2011). Помимо активирующих транскрипцию элементов, в промоторе ТГ имеются регуляторные сайты, подавляющие экспрессию гена,

например гептамер (HEPT), расположенный между AP-1 и CRE/CaRE, который взаимодействует с Oct-2 и ингибирует транскрипцию гена фермента (Lenartowski, Goc, 2011).

Исследования последних лет свидетельствуют о важном вкладе пост-транскрипционных процессов в изменение активности ТГ головного мозга (Tank et al., 2008; Boschi et al., 2015) и надпочечников (Sun et al., 2004). Усиление транскрипции гена ТГ может сопровождаться увеличением стабильности ее мРНК. Установлено, что удлинение времени полужизни мРНК ТГ при гипоксии происходит в результате взаимодействия РНК со специфическим белком, защищающим ее от нуклеаз (Paulding et al., 2002).

В целом, несмотря на многолетние исследования регуляции транскрипции и трансляции ТГ, до настоящего времени многие детали этих процессов остаются неясными. Как утверждают авторы обзоров, посвященных этим вопросам (Lenartowski, Goc, 2011; Tekin et al., 2014), появляются все новые факты, подтверждающие сложность и многоэтапность регуляции экспрессии ключевого фермента синтеза дофамина и норадреналина. К их числу относится проблема механизмов глюкокортикоидной регуляции гена ТГ.

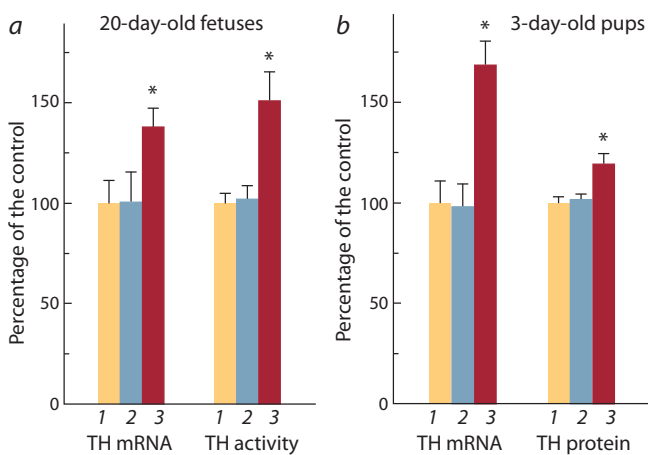
### Регуляция экспрессии тирозингидроксилазы глюкокортикоидами

Действие стресса различной природы – холод, иммобилизация, изоляция, гипогликемия и т. д. – повышает уровень мРНК, белка и активность ТГ как в мозге, так и на периферии (Makino et al., 2002; Sabban et al., 2004; Kvetnansky et al., 2009). Однако непосредственное введение гормонов стресса – глюкокортикоидов – вызывает подчас неоднозначные и противоречивые результаты, связанные в основном с периодом воздействия, дозой введенного гормона, исследуемой линией животных.

В культуре клеток феохромоцитомы индукция глюкокортикоидами экспрессии ТГ установлена много лет назад (Lewis et al., 1983) и неоднократно подтверждена в дальнейшем (Tank et al., 1986; Fossom et al., 1992; Hagerty et al., 2001; Radcliffe et al., 2009; Rani et al., 2009). Более того, обработка культуры клеток дексаметазоном была использована при определении нуклеотидной последовательности гена ТГ (Lewis et al., 1983).

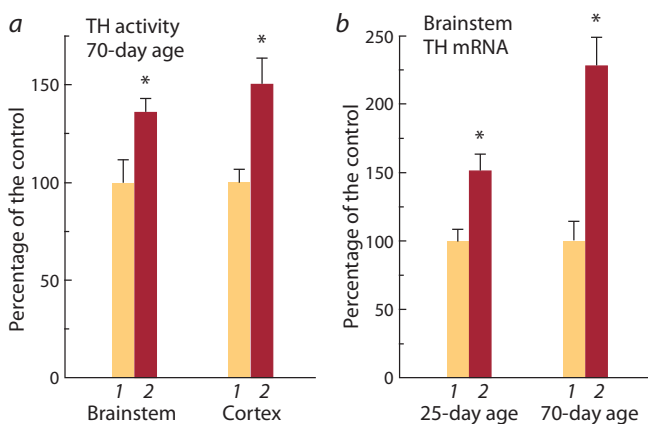
Работы ряда исследователей и наши опыты убедительно свидетельствуют о гормональной индукции гена ТГ *in vivo* при введении глюкокортикоидов в раннем онтогенезе у грызунов, а также об участии ТГ мозга в гормон-зависимом «онтогенетическом программировании». После введения глюкокортикоидов в конце пренатального онтогенеза активность фермента в области локализации перикарионов норадренергических нейронов повышается уже через 6 ч и оказывается измененной во взрослом состоянии (Markey et al., 1982; Дыгало, Калинина, 1993; Dent et al., 2001; Калинина, Дыгало, 2013).

Исследования последних лет показали, что повышение активности ТГ в раннем онтогенезе при введении как дексаметазона, так и гидрокортизона сопровождается увеличением мРНК фермента (Kalinina et al., 2012). Было установлено, что период индуцирующего действия глюкокортикоидов у грызунов охватывает конец внутриутробного – начало постнатального развития. Введение гормона



**Fig. 1.** TH mRNA levels and TH activity/protein levels in the brainstem of (a) rat fetuses and (b) 3-day-old pups 6 hours after dexamethasone treatment.

1, Intact; 2, saline; 3, dexamethasone. \* $p < 0.05$  in comparison to control groups.



**Fig. 2.** Long-lasting effects of dexamethasone treatment (a) during pregnancy or (b) on day 3 of life.

a, TH activity in the brainstem and cortex of 70-day-old rats; b, TH mRNA levels in the brainstem of 25- and 70-day-old rats; 1, control; 2, dexamethasone. \* $p < 0.05$  in comparison to the control group.

как на 20-й день пренатального онтогенеза (рис. 1, а), так и на 3-й день жизни (рис. 1, б) приводит к увеличению мРНК гена ТГ, а также росту активности или иммуногистохимически выявленного белка фермента через 6 ч после воздействия. Отдаленные последствия введения гормона проявляются как повышенной активностью ТГ в стволе и коре мозга уже взрослых животных (рис. 2, а), так и значительным превышением уровня экспрессии гена в стволе мозга ювенильных и взрослых крыс (рис. 2, б). Следовательно, гормональная индукция в чувствительный период раннего онтогенеза способна на длительный период модифицировать ход развития медиаторной системы и тем самым изменить ее функционирование.

Отсроченные последствия гормонального воздействия распространяются на уровень дофамина и норадреналина, обмен нейротрансмиттеров при стрессе, а также на регулируемые катехоламинами функции и поведение взрослых

животных (Naumenko, Dygalo, 1980; Matthews et al., 2001; Kreider et al., 2006; Slotkin et al., 2006; McArthur et al., 2007; Kapoor et al., 2008; Champagne et al., 2009).

Вместе с тем вопрос о механизме регуляции ТГ глюкокортикоидами остается открытым на протяжении многих лет его исследования. Это связано с отсутствием функционально активного глюкокортикоид-зависимого элемента (GRE) в промоторе гена ТГ, взаимодействие с которым глюкокортикоидных рецепторов является обязательным этапом регуляции экспрессии генов (Oakley, Cidlowski, 2013), согласно каноническому механизму действия стероидных гормонов. Все попытки обнаружить «работающий» GRE в регуляторных областях гена ТГ у грызунов и человека, начавшиеся уже более 30 лет назад (Lewis et al., 1983; Tank et al., 1986; Fossom et al., 1992; Nagerty et al., 2001), не дали положительного результата. Последовательности, сходные с GRE в позициях  $-454$  п. н. и  $-2,5$  тыс. п. н. от старта транскрипции в промоторе ТГ, либо совсем не реагировали на дексаметазон (Lewis et al., 1983), либо их активность не подтвердилась в дальнейшем (Nagerty et al., 2001; Rani et al., 2009). Регуляция глюкокортикоидами экспрессии ТГ в мозге взрослых животных не находит экспериментальных подтверждений (Sabban, Kvetnansky, 2001; Makino et al., 2002; Kvetnansky et al., 2009; Lenartowski, Gos, 2011). Способность гормона индуцировать ТГ в раннем онтогенезе также ограничена определенным временным интервалом – введение глюкокортикоидов на восьмой день жизни не приводило к каким-либо изменениям в уровне мРНК или активности фермента (Kalinina et al., 2012).

Очевидное противоречие между отсутствием GRE и выявленной глюкокортикоидной индукцией экспрессии гена ТГ в ряде моделей (культурах клеток и в определенный период раннего онтогенеза) позволило предположить возможность неканонического пути регуляции гормоном экспрессии фермента. Механизм неканонического действия глюкокортикоидов, предложенный еще в середине 1990-х годов, находит все больше экспериментальных подтверждений (Groeneweg et al., 2012). Согласно этому механизму, регуляция экспрессии генов глюкокортикоидами может осуществляться за счет белок-белкового взаимодействия активированного гормоном рецептора с белками других транскрипционных факторов (Liberman et al., 2007; Beck et al., 2009; Langlais et al., 2012), среди которых наибольший интерес представляет транскрипционный комплекс AP-1 (Diamond et al., 1990; Pfahl, 1993; Teurich, Angel, 1995; Kassel, Herrlich, 2007). Особенность вовлечения AP-1 в регуляцию экспрессии генов состоит в зависимости направления изменения компонентного состава белков, его образующих (Teurich, Angel, 1995). При взаимодействии глюкокортикоидного рецептора с AP-1 комплексом, образованным гетеродимером Fos/Jun, глюкокортикоиды подавляют, а при взаимодействии с гомодимером Jun/Jun, напротив, активируют транскрипцию генов (Teurich, Angel, 1995; Sapolsky et al., 2000; Kassel, Herrlich, 2007; Newton, Holden, 2007).

Промотор гена ТГ содержит два сайта связывания транскрипционного комплекса AP-1 ( $-207/-201$  и  $-5728/-5734$ ) (рис. 3) (Fung et al., 1992; Rani et al., 2009). Участие дистального AP-1 в глюкокортикоидной индукции

гена ТГ в культуре клеток феохромоцитомы крысы (Rani et al., 2009) и человека (Rani et al., 2013) доказано. Функционирование подобного механизма *in vivo*, в развивающемся мозге, еще предстоит установить. Известная вариабельность экспрессии белков Fos и Jun в ходе развития (Pennypacker, 1995; Zhong et al., 2001; Okada et al., 2003; Raivich, Behrens, 2006), определяющая результат белок-белкового механизма действия гормона, может быть основой зависимости индуцирующих эффектов глюкокортикоидов на ТГ от стадии онтогенеза (Kalinina et al., 2012). В пилотных экспериментах было установлено, что уровень нативной экспрессии генов семейства Jun (*c-jun*, *junB*, *junD*) во много раз выше экспрессии генов Fos (*c-fos*, *fosB*) в чувствительный к уровню гормона период развития (20–21-суточные плоды и трехдневные крысят), чем вне его (восьмидневные животные) (Сухарева и др., 2015). Кроме того, само введение дексаметазона на третий день жизни снижает экспрессию гена *c-fos* в стволе головного мозга, тем самым смещая соотношение белков AP-1 в сторону преобладания белков Jun, необходимого для проявления глюкокортикоидной индукции гена ТГ (Сухарева и др., 2016).

В целом совокупность известных на сегодняшний день данных о регуляции глюкокортикоидами экспрессии ТГ мозга в критический период раннего онтогенеза, представленных в обзоре, свидетельствует о важной роли гена ключевого фермента синтеза норадреналина в процессах «онтогенетического программирования». Исследование на его основе механизма неканонического действия глюкокортикоидов в результате взаимодействия с другими транскрипционными факторами дает исключительную возможность для расширения понимания многообразия уровней регуляции экспрессии нейрогенов факторами внешней среды.

### Acknowledgments

This work was supported by the RAS program «Academic Science to Medicine», project 0324-2015-0020, and the Russian Foundation for Basic Research, projects 13-04-01104-a and 16-04-01222-a.

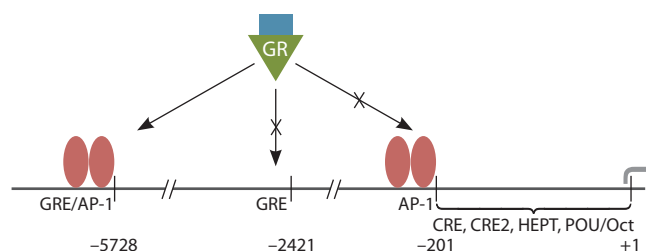
E.V.S. and T.S.K. equally contributed to the manuscript preparation.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### References

Altmann C.R., Brivanlou A.H. Neural patterning in the vertebrate embryo. *Int. Rev. Cytol.* 2001;203:447-482.  
Bademci G., Vance J.M., Wang L. Tyrosine hydroxylase gene: another piece of the genetic puzzle of Parkinson's disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2012;11(4):469-481.  
Barker D.J. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995; 311(6998):171-174.  
Barth K.A., Kishimoto Y., Rohr K.B., Seydler C., Schulte-Merker S., Wilson S.W. Bmp activity establishes a gradient of positional information throughout the entire neural plate. *Development.* 1999; 126(22):4977-4987.  
Beck I.M., Vanden Berghe W., Vermeulen L., Yamamoto K.R., Haegeman G., De Bosscher K. Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. *Endocr. Rev.* 2009;30(7):830-882. DOI 10.1210/er.2009-0013



**Fig. 3.** Schematic presentation of the rat TH promoter and TH gene regulation by glucocorticoids.

● – protein Fos/Jun; ■ – glucocorticoids; ▽ – glucocorticoid receptor.

Bingham B.C., Sheela Rani C.S., Frazer A., Strong R., Morilak D.A. Exogenous prenatal corticosterone exposure mimics the effects of prenatal stress on adult brain stress response systems and fear extinction behavior. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(11):2746-2757. DOI 10.1016/j.psyneuen.2013.07.003  
Bonnin A., de Miguel R., Rodriguez-Manzaneque J.C., Fernandez-Ruiz J.J., Santos A., Ramos J.A. Changes in tyrosine hydroxylase gene expression in mesencephalic catecholaminergic neurons of immature and adult male rats perinatally exposed to cannabinoids. *Brain Res. Develop.* 1994;81(1):147-150.  
Bornstein S.R., Tian H., Haidan A., Böttner A., Hiroi N., Eisenhofer G., McCann S.M., Chrousos G.P., Roffler-Tarlov S. Deletion of tyrosine hydroxylase gene reveals functional interdependence of adrenocortical and chromaffin cell system in vivo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000;97(26):14742-14747. DOI 10.1073/pnas.97.26.14742  
Boschi N.M., Takeuchi K., Sterling C., Tank A.W. Differential expression of polycytosine-binding protein isoforms in adrenal gland, locus coeruleus and midbrain. *Neuroscience.* 2015;286:1-12. DOI 10.1016/j.neuroscience.2014.11.038  
Candy J., Collet C. Two tyrosine hydroxylase genes in teleosts. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005;1727(1):35-44.  
Carson R.P., Robertson D. Genetic manipulation of noradrenergic neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002;301(2):410-417.  
Champagne D.L., de Kloet E.R., Joels M. Fundamental aspects of the impact of glucocorticoids on the (immature) brain. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2009;14(3):136-142. DOI 10.1016/j.siny.2008.11.006  
Craig S.P., Buckle V.J., Lamouroux A., Mallet J., Craig I. Localization of the human tyrosine hydroxylase gene to 11p15: gene duplication and evolution of metabolic pathways. *Cytogenet. Cell Genet.* 1986;42(1/2):29-32.  
Dent G.W., Smith M.A., Levine S. Stress-induced alterations in locus coeruleus gene expression during ontogeny. *Brain Res. Develop.* 2001;127(1):23-30.  
Diamond M.I., Miner J.N., Yoshinaga S.K., Yamamoto K.R. Transcription factor interactions: selectors of positive or negative regulation from a single DNA element. *Science.* 1990;249(4974):1266-1272.  
Dunkley P.R., Bobrovskaya L., Graham M.E., von Nagy-Felsobuki E.I., Dickson P.W. Tyrosine hydroxylase phosphorylation: regulation and consequences. *J. Neurochem.* 2004;91(5):1025-1043.  
Dygalo N.N., Kalinina T.S. Effects of genotype-glucocorticoid interaction on the tyrosine hydroxylase activity in the brain of rat fetuses. *Genetika = Genetics (Moscow).* 1993;29(9):1453-1459.  
Dygalo N.N., Kalinina T.S., Shishkina G.T. Neonatal programming of rat behavior by downregulation of alpha2A-adrenoreceptor gene expression in the brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008;1148:409-414. DOI 10.1196/annals.1410.063  
Fossum L.H., Sterling C.R., Tank A.W. Regulation of tyrosine hydroxylase gene transcription rate and tyrosine hydroxylase mRNA stability by cyclic AMP and glucocorticoid. *Mol. Pharmacol.* 1992; 42(5):898-908.

- Friggi-Grelin F., Coulom H., Meller M., Gomez D., Hirsh J., Birman S. Targeted gene expression in *Drosophila* dopaminergic cells using regulatory sequences from tyrosine hydroxylase. *J. Neurobiol.* 2003; 54(4):618-627. DOI 10.1002/neu.10185
- Fujinaga M., Scott J.C. Gene expression of catecholamine synthesizing enzymes and beta adrenoceptor subtypes during rat embryogenesis. *Neurosci. Lett.* 1997;231(2):108-112.
- Fung B.P., Yoon S.O., Chikaraishi D.M. Sequences that direct rat tyrosine-hydroxylase gene-expression. *J. Neurochem.* 1992;58(6): 2044-2052.
- Gallo L.A., Tran M., Moritz K.M., Wlodek M.E. Developmental programming: Variations in early growth and adult disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013;40(11):795-802. DOI 10.1111/1440-1681.12092
- Goridis C., Rohrer H. Specification of catecholaminergic and serotonergic neurons. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002;3(7):531-541. DOI 10.1038/nrn871
- Groeneweg F.L., Karst H., de Kloet E.R., Joels M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;350(2):299-309. DOI 10.1016/j.mce.2011.06.020
- Guo S., Brush J., Teraoka H., Goddard A., Wilson S.W., Mullins M.C., Rosenthal A. Development of noradrenergic neurons in the zebrafish hindbrain requires BMP, FGF8, and the homeodomain protein *Souless/Phox2a*. *Neuron.* 1999;24(3):555-566.
- Hagerty T., Morgan W.W., Elango N., Strong R. Identification of a glucocorticoid-responsive element in the promoter region of the mouse tyrosine hydroxylase gene. *J. Neurochem.* 2001;76(3):825-834.
- Harris A., Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm. Behav.* 2011;59(3):279-289. DOI 10.1016/j.yhbeh.2010.06.007
- Haycock J.W. Species differences in the expression of multiple tyrosine hydroxylase protein isoforms. *J. Neurochem.* 2002;81(5):947-953.
- Hebert M.A., Serova L.I., Sabban E.L. Single and repeated immobilization stress differentially trigger induction and phosphorylation of several transcription factors and mitogen-activated protein kinases in the rat locus coeruleus. *J. Neurochem.* 2005;95(2):484-498.
- Herlenius E., Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp. Neurol.* 2004;190:8-21. DOI 10.1016/j.expneurol.2004.03.027
- Hernandez-Sanchez C., Bartulos O., Valenciano A.I., Mansilla A., de Pablo F. The regulated expression of chimeric tyrosine hydroxylase-insulin transcripts during early development. *Nucl. Acids.* 2006; 34(12):3455-3464.
- Hippenmeyer S., Kramer I., Arber S. Control of neuronal phenotype: what targets tell the cell bodies. *Trends Neurosci.* 2004;27(8):482-488. DOI 10.1016/j.tins.2004.05.012
- Hirsch M.R., Tiveron M.C., Guillemot F., Brunet J.F., Goridis C. Control of noradrenergic differentiation and *Phox2a* expression by *MASH1* in the central and peripheral nervous system. *Development.* 1998;125(4):599-608.
- Holm P.C., Rodriguez F.J., Kele J., Castelo-Branco G., Kitajewski J., Arenas E. BMPs, FGF8 and Wnts regulate the differentiation of locus coeruleus noradrenergic neuronal precursors. *J. Neurochem.* 2006;99(1):343-352. DOI 10.1111/j.1471-4159.2006.04039.x
- Kalina T.S., Dygalo N.N. Development of the noradrenergic system of the rat brain after prenatal exposure to corticosterone. *Izvestiya Rossiiskoi Akademii Nauk – Seriya Biologicheskaya=Biological Bulletin of the Russian Academy of Science.* 2013;4:447-452. DOI 10.7868/S0002332913040048
- Kalina T.S., Shishkina G.T., Dygalo N.N. Induction of tyrosine hydroxylase gene expression by glucocorticoids in the perinatal rat brain is age-dependent. *Neurochem. Res.* 2012;37(4):811-818.
- Kapoor A., Petropoulos S., Matthews S.G. Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids. *Brain Res. Rev.* 2008;57(2):586-595. DOI 10.1016/j.brainresrev.2007.06.013
- Kassel O., Herrlich P. Crosstalk between the glucocorticoid receptor and other transcription factors: molecular aspects. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007;275(1/2):13-29.
- Kobayashi K., Morita S., Sawada H., Mizuguchi T., Yamada K., Nagatsu I., Hata T., Watanabe Y., Fujita K., Nagatsu T. Targeted disruption of the tyrosine-hydroxylase locus results in severe catecholamine depletion and perinatal lethality in mice. *J. Biol. Chem.* 1995; 270(45):27235-27243.
- Kreider M.L., Tate C.A., Cousins M.M., Oliver C.A., Seidler F.J., Slotkin T.A. Lasting effects of developmental dexamethasone treatment on neural cell number and size, synaptic activity, and cell signaling: critical periods of vulnerability, dose-effect relationships, regional targets, and sex selectivity. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(1): 12-35. DOI 10.1038/sj.npp.1300783
- Kumer S.C., Vrana K.E. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J. Neurochem.* 1996;67(2):443-462.
- Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol. Rev.* 2009;89(2):535-606.
- Langlais D., Couture C., Balsalobre A., Drouin J. The Stat3/GR interaction code: predictive value of direct/indirect DNA recruitment for transcription outcome. *Mol. Cell.* 2012;47(1):38-49. DOI 10.1016/j.molcel.2012.04.021
- Lenartowski R., Goc A. Epigenetic, transcriptional and posttranscriptional regulation of the tyrosine hydroxylase gene. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2011;29(8):873-883.
- Lewis E.J., Tank A.W., Weiner N., Chikaraishi D.M. Regulation of tyrosine hydroxylase mRNA by glucocorticoid and cyclic AMP in a rat pheochromocytoma cell line. Isolation of a cDNA clone for tyrosine hydroxylase mRNA. *J. Biol. Chem.* 1983;258(23):14632-14637.
- Liberman A.C., Refojo D., Druker J., Toscano M., Rein T., Holsboer F., Arzt E. The activated glucocorticoid receptor inhibits the transcription factor T-bet by direct protein-protein interaction. *FASEB J.* 2007;21(4):1177-1188. DOI 10.1096/fj.06-7452com
- Lopez-Sanchez C., Bartulos O., Martinez-Campos E., Ganan C., Valenciano A.I., Garcia-Martinez V., De Pablo F., Hernandez-Sanchez C. Tyrosine hydroxylase is expressed during early heart development and is required for cardiac chamber formation. *Cardiovasc. Res.* 2010;88(1):111-120.
- Makino S., Smith M.A., Gold P.W. Regulatory role of glucocorticoids and glucocorticoid receptor mRNA levels on tyrosine hydroxylase gene expression in the locus coeruleus during repeated immobilization stress. *Brain Res.* 2002;943(2):216-223.
- Markey K.A., Towle A.C., Sze P.Y. Glucocorticoid influence on tyrosine hydroxylase activity in mouse locus coeruleus during postnatal development. *Endocrinology.* 1982;111(5):1519-1523. DOI 10.1210/endo-111-5-1519
- Markham J.A., Koenig J.I. Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology.* 2011;214(1):89-106. DOI 10.1007/s00213-010-2035-0
- Matthews K., Dalley J.W., Matthews C., Tsai T.H., Robbins T.W. Periodic maternal separation of neonatal rats produces region- and gender-specific effects on biogenic amine content in postmortem adult brain. *Synapse.* 2001;40(1):1-10. DOI 10.1002/1098-2396(200104)40:1<1::AID-SYN1020>3.0.CO;2-E
- McArthur S., McHale E., Gillies G.E. The size and distribution of mid-brain dopaminergic populations are permanently altered by perinatal glucocorticoid exposure in a sex- region- and time-specific manner. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(7):1462-1476. DOI 10.1038/sj.npp.1301277
- Morin X., Cremer H., Hirsch M.R., Kapur R.P., Goridis C., Brunet J.F. Defects in sensory and autonomic ganglia and absence of locus coeruleus in mice deficient for the homeobox gene *Phox2a*. *Neuron.* 1997;18(3):411-423.
- Nagamoto-Combs K., Piech K.M., Best J.A., Sun B., Tank A.W. Tyrosine hydroxylase gene promoter activity is regulated by both cyclic AMP-responsive element and AP1 sites following calcium influx. Evidence for cyclic amp-responsive element binding protein-independent regulation. *J. Biol. Chem.* 1997;272(9):6051-6058.
- Nagatsu T., Levitt M., Udenfriend S. Tyrosine hydroxylase. The initial step in norepinephrine biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 1964;2910-2917.

- Naumenko E.V., Dygalo N.N. Noradrenergic brain mechanisms and emotional stress in adult rats after prenatal hydrocortisone treatment. *Biogenic Amines in Development*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1980;373-388.
- Newton R., Holden N.S. Separating transrepression and transactivation: a distressing divorce for the glucocorticoid receptor? *Mol. Pharmacol.* 2007;72(4):799-809.
- Oakley R.H., Cidlowski J.A. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;132(5):1033-1044. DOI 10.1016/j.jaci.2013.09.007
- Okada Y., Saika S., Shirai K., Ohnishi Y., Senba E. Expression of AP-1 (c-fos/c-jun) in developing mouse corneal epithelium. *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 2003;241(4):330-333.
- Qian Y., Fritzsche B., Shirasawa S., Chen C.L., Choi Y., Ma Q. Formation of brainstem (nor)adrenergic centers and first-order relay visceral sensory neurons is dependent on homeodomain protein Rnx/Tlx3. *Genes Dev.* 2001;15(19):2533-2545.
- Pattyn A., Goridis C., Brunet J.F. Specification of the central noradrenergic phenotype by the homeobox gene Phox2b. *Mol. Cell. Neurosci.* 2000;15(3):235-243. DOI 10.1006/mcne.1999.0826
- Paulding W.R., Schnell P.O., Bauer A.L., Striet J.B., Nash J.A., Kuznetsova A.V., Czyzyk-Krzeska M.F. Regulation of gene expression for neurotransmitters during adaptation to hypoxia in oxygen-sensitive neuroendocrine cells. *Microsc. Res. Techniq.* 2002;59(3):178-187. DOI 10.1002/jemt.10192
- Pennypacker K.R. AP-1 transcription factor complexes in CNS disorders and development. *J. Florida Med. Assoc.* 1995;82(8):551-554.
- Pfahl M. Nuclear receptor/AP-1 interaction. *Endocr. Rev.* 1993;14(5):651-658.
- Puymirat J., Faivre-Bauman A., Bizzini B., Tixier-Vidal A. Prenatal and postnatal ontogenesis of neurotransmitter-synthesizing enzymes and [125I]tetanus toxin binding capacity in the mouse hypothalamus. *Brain Res.* 1982;255(2):199-206.
- Radcliffe P.M., Sterling C.R., Tank A.W. Induction of tyrosine hydroxylase mRNA by nicotine in rat midbrain is inhibited by mifepristone. *J. Neurochem.* 2009;109(5):1272-1284. DOI 10.1111/j.1471-4159.2009.06056.x
- Raivich G., Behrens A. Role of the AP-1 transcription factor c-Jun in developing, adult and injured brain. *Progr. Neurobiol.* 2006;78(6):347-363.
- Rani C.S., Elango N., Wang S.S., Kobayashi K., Strong R. Identification of an activator protein-1-like sequence as the glucocorticoid response element in the rat tyrosine hydroxylase gene. *Mol. Pharmacol.* 2009;75(3):589-598.
- Rani C.S.S., Soto-Pina A., Iacovitti L., Strong R. Evolutionary conservation of an atypical glucocorticoid-responsive element in the human tyrosine hydroxylase gene. *J. Neurochem.* 2013;126(1):19-28. DOI 10.1111/jnc.12294
- Reynolds R.M. Programming effects of glucocorticoids. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2013;56(3):602-609. DOI 10.1097/GRF.0b013e31829939f7
- Rios M., Habecker B., Sasaoka T., Eisenhofer G., Tian H., Landis S., Chikaraishi D., Roffler-Tarlov S. Catecholamine synthesis is mediated by tyrosinase in the absence of tyrosine hydroxylase. *J. Neurosci.* 1999;19(9):3519-3526.
- Romano G., Suon S., Jin H., Donaldson A.E., Iacovitti L. Characterization of five evolutionary conserved regions of the human tyrosine hydroxylase (TH) promoter: implications for the engineering of a human TH minimal promoter assembled in a self-inactivating lentiviral vector system. *J. Cell. Physiol.* 2005;204(2):666-677.
- Sabban E.L., Hebert M.A., Liu X., Nankova B., Serova L. Differential effects of stress on gene transcription factors in catecholaminergic systems. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004;1032:130-140.
- Sabban E.L., Kvetnansky R. Stress-triggered activation of gene expression in catecholaminergic systems: dynamics of transcriptional events. *Trends Neurosci.* 2001;24(2):91-98.
- Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 2000;21(1):55-89.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N. Attenuation of alpha2A-adrenergic receptor expression in neonatal rat brain by RNA interference or antisense oligonucleotide reduced anxiety in adulthood. *Neuroscience.* 2004a;129(3):521-528. DOI 10.1016/j.neuroscience.2004.08.015
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Popova N.K., Dygalo N.N. Influence of neonatal short-term reduction in brainstem alpha2A-adrenergic receptors on receptor ontogenesis, acoustic startle reflex, and prepulse inhibition in rats. *Behav. Neurosci.* 2004b;118(6):1285-1292. DOI 10.1037/0735-7044.118.6.1285
- Simon H.H., Scholz C., O'Leary D.D. Engrailed genes control developmental fate of serotonergic and noradrenergic neurons in mid- and hindbrain in a gene dose-dependent manner. *Mol. Cell. Neurosci.* 2005;28(1):96-105. DOI 10.1016/j.mcn.2004.08.016
- Slotkin T.A., Kreider M.L., Tate C.A., Seidler F.J. Critical prenatal and postnatal periods for persistent effects of dexamethasone on serotonergic and dopaminergic systems. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(5):904-911. DOI 10.1038/sj.npp.1300892
- Sukhareva E.V., Dygalo N.N., Kalinina T.S. Influence of dexamethasone on the expression of immediate-early c-fos and c-jun genes in different regions of the neonatal brain. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology.* 2016;50(2):266-271.
- Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Lanshakov D.A., Bulygina V.V., Dygalo N.N. Proteins of the AP1 complex in glucocorticoid induction of brain tyrosine hydroxylase in early ontogenesis. *Materialy sedmoy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Fundamentalnye aspekty kompensatorno-prisposobitel'nykh protsessov» i Molodezhnogo simpoziuma «Molekulyarno-kletochnye i mediko-ekologicheskie problemy kompensatsii i prisposobleniya» [Proc. 7<sup>th</sup> All-Russian Scientific-Practical Conf. "The fundamental aspects of compensatory and adaptive processes" and the Youth Symp. "Molecular and medicoenvironmental problems of compensation and adaptation"]*. Novosibirsk, 2015;271-272.
- Sun B., Chen X., Xu L., Sterling C., Tank A.W. Chronic nicotine treatment leads to induction of tyrosine hydroxylase in locus ceruleus neurons: the role of transcriptional activation. *Mol. Pharmacol.* 2004;66(4):1011-1021.
- Tank A.W., Curella P., Ham L. Induction of mRNA for tyrosine hydroxylase by cyclic AMP and glucocorticoids in a rat pheochromocytoma cell line: evidence for the regulation of tyrosine hydroxylase synthesis by multiple mechanisms in cells exposed to elevated levels of both inducing agents. *Mol. Pharmacol.* 1986;30(5):497-503.
- Tank A.W., Xu L., Chen X., Radcliffe P., Sterling C.R. Post-transcriptional regulation of tyrosine hydroxylase expression in adrenal medulla and brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008;1148:238-248.
- Tekin I., Roskoski R. Jr., Carkaci-Salli N., Vrana K.E. Complex molecular regulation of tyrosine hydroxylase. *J. Neur. Transm. (Vienna).* 2014;121(12):1451-1481. DOI 10.1007/s00702-014-1238-7
- Teurich S., Angel P. The glucocorticoid receptor synergizes with Jun homodimers to activate AP-1-regulated promoters lacking GR binding sites. *Chem. Sens.* 1995;20(2):251-255.
- Thomas S.A., Matsumoto A.M., Palmiter R.D. Noradrenaline is essential for mouse fetal development. *Nature.* 1995;374(6523):643-646.
- Vogel-Höpker A., Rohrer H. The specification of noradrenergic locus coeruleus (LC) neurones depends on bone morphogenetic proteins (BMPs). *Development.* 2002;129(4):983-991.
- Wurst W., Bally-Cuif L. Neural plate patterning: upstream and downstream of the isthmic organizer. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001;2(2):99-108. DOI 10.1038/35053516
- Yamamoto K., Ruuskanen J.O., Wullimann M.F., Vernier P. Two tyrosine hydroxylase genes in vertebrates New dopaminergic territories revealed in the zebrafish brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 2010;43(4):394-402.
- Zhong S., Quealy J.A., Bode A.M., Nomura M., Kaji A., Ma W.Y., Dong Z. Organ-specific activation of activator protein-1 in transgenic mice by 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate with different administration methods. *Cancer Res.* 2001;61(10):4084-4091.
- Zhou Q.Y., Quaife C.J., Palmiter R.D. Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. *Nature.* 1995;374(6523):640-643.