УДК 591.481:612.815

ЦИНК В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

[1]Журавлева З.Н., [1]Муганцева Е.А., [2]Журавлев Г.И.

[1]ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», Пущино, e-mail: zhuravleva@iteb.ru;

[2]ФГБУН «Институт биофизики клетки РАН», Пущино, e-mail:genzhur1@rambler.ru

Цинк является биологически активным микроэлементом и участвует в выполнении многих функций в организме млекопитающих. Настоящий обзор посвящен значению цинка в центральной нервной системе. Цинк в мозге играет существенную роль на протяжении всей жизни, начиная с раннего развития. Этот элемент находится в двух формах: во-первых, в качестве структурного компонента цинксодержащих белков металлотионинов и, во-вторых, в виде свободных ионов внутри синаптических пузырьков. Гомеостаз связанного и свободного цинка контролируют мембранные транспортеры. Цинк сконцентрирован в глутаматергических нейронах лимбической системы мозга, которые представляют собой отдельный глуцинергический фенотип. При деполяризации нейронов синаптический цинк освобождается из везикул в синаптическую щель одновременно с глутаматом и участвует в модулировании нейропередачи. Как дефицит цинка, так и нарушение его гомеостаза приводит к неврологическим нарушениям, включая ухудшение развития мозга, эпилептические судороги и нейродегенеративные болезни.

Ключевые слова: мозг, глуцинергические нейроны, гомеостаз цинка, синаптический цинк, дефицит цинка

ZINC IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

[1]Zhuravleva Z.N., [1]Mugantseva E.A., [2]Zhuravlev G.I.

[1]Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, e-mail: zhuravleva@iteb.ru;

[2]Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, e-mail:genzhur1@rambler.ru

The trace metal zinc is a biologically active mineral, having important functions throughout the mammalian body. This review outlines the significance of zinc in the central nervous system. Zinc plays essential roles in the brain across the lifespan from early development through the maintenance of normal function in adults. Zinc occurs in two forms: the first being bound to proteins and, secondly, the free, cytoplasmic form found within presynaptic vesicles. The specialized membranous transporters control the cellular homeostasis of free and bound zinc. Zinc is most concentrated in some glutamatergic neurons of the limbic system that are identified as separate gluzinergic phenotype. Synaptic zinc is released into the synaptic cleft along with glutamate in an impulse-dependent manner and is involved in the modulation of neurotransmission. Both the zinc deficit and disruption of zinc homeostasis lead to many neurological disorders, including impaired brain development, epileptic seizures and neurodegenerative diseases.

Keywords: brain, gluzinergic neurons, zinc homeostasis, synaptic zinc, zinc deficit

Цинк является незаменимым биологически активным минералом и необходим для выполнения важных физиологических функций организма. Еще в 19 веке заметили, что дефицит цинка в питании приводит к проблемам в здоровье людей (гипогонадизм, карликовый рост). В последние два десятилетия получены данные, проливающие свет на участие ионов цинка во многих молекулярных и клеточных процессах. Этот микроэлемент присутствует в большинстве органов и тканей. В человеческом теле его содержится приблизительно 2–3 грамма, при этом ежедневная потребность составляет 10–20 мг. Цинк освобождается из пищи во время пищеварения в виде свободных ионов, которые всасываются в кровь, связываются с альбумином плазмы и разносятся по всему организму. Самая высокая концентрация этого элемента находится в мышцах и костях. Большие количества цинка присутствуют в почках, печени, сетчатке, мозге, поджелудочной и предстательной железах; они необходимы для образования клеточных элементов крови [цит. по 17, 33, 35]. Цинк обладает антиоксидантными и антивоспалительными свойствами; входит в состав жизненно важных гормонов, ферментов, биологических мембран и рецепторов. От цинка зависят процессы роста и дифференцировки клеток, метаболизм нуклеиновых кислот. Ионы цинка участвуют в механизмах регуляции экспрессии генов через особые транскрипционные факторы, которые способны связываться с участками в молекуле ДНК со специфической последовательностью [6]. Настоящий обзор посвящен изучению роли цинка в функционировании нервной системы.

Роль цинка в развитии нервной системы и во взрослом нейрогенезе

Цинк необходим для нормального развития мозга. Входя в состав фермента ДНК-полимеразы, он участвует в синтезе ДНК в клетках. Показано, что дефицит цинка в питании взрослых крыс приводит к 50% снижению пролиферации нейрональных предшественников по сравнению с контролем. После получения животными адекватных

количеств цинка уровень нейрогенеза восстанавливается через 2 недели [34]. Баланс цинка важен для формирования нейрональной трубки и дифференцировки стволовых клеток. Значительное уменьшение пролиферирующих нейрональных прекурсоров обнаружено у мышей с нокаутом генов транспортеров свободного цинка [37]. В экспериментах с удалением свободного цинка путем хелатирования в ранний неонатальный период наблюдается снижение апоптоза избыточного количества предшественников нервных клеток [7, 31].

Цинк также регулирует все стадии взрослого нейрогенеза: клеточную пролиферацию, выживание стволовых клеток и их дифференцировку. Вновь рожденные клетки, происходящие из стволовых клеток боковых желудочков мозга, мигрируют в обонятельную луковицу и встраиваются в существующие нейрональные сети в качестве тормозных интернейронов. Нейробласты из субгранулярного слоя зубчатой фасции мигрируют в гранулярный слой, дифференцируются в зрелые нейроны и проецируют свои аксоны, как и в онтогенезе, к полю CA3 гиппокампа [11, 26]. Длительный дефицит цинка в питании приводит к снижению взрослого нейрогенеза и увеличению апоптоза новорожденных нейронов. Предполагается, что апоптоз при недостатке цинка связан с генерацией митохондриями реактивных форм кислорода [9, 16].

Гомеостаз цинка в нервной системе

Цинк поступает в мозг из плазмы крови и распределяется в экстраклеточной и цереброспинальной жидкости. Концентрация цинка во взрослом мозге регулируется гемато-энцефалическим барьером и достигает 200 μM. При этом его внутриклеточное содержание в 1000 раз выше, чем экстраклеточное, что указывает на энергозависимый транспорт цинка в нейроны и глиальные клетки [33]. Нарушение гомеостаза приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний и других неврологических патологий [10, 32]. Цинк в мозге присутствует в двух формах: во-первых, он является ключевым структурным компонентом большого числа белков и кофактором ферментов, во-вторых, свободные ионы ($Zn2+$) концентрируются внутри синаптических пузырьков, главным образом в глутаматергических терминалях. В виде цинксодержащих металлопротеинов существует более 80 % общего мозгового пула цинка и только около 20 % являются свободными ионами, которые выявляются с помощью гистохимической сульфид-серебряной реакции по Тимму [27, 33, 35].

Гомеостаз цинка в клетках обеспечивают два типа мембранных транспортеров, которые реципрокно отвечают на дефицит и избыток этого микроэлемента в клетках. Известно 10 транспортеров, которые осуществляют вход цинка внутрь клеток (семейство белков ZnT), и 15 транспортеров, выполняющих противоположную функцию (семейство белков Zip). Оба типа транспортеров проявляют высокую тканевую специфичность [25]. Один член семейства белков ZnT, а именно ZnT3, играет особенно важную роль в аккумуляции свободного цинка в синаптических пузырьках, содержащих глутамат [23]. В регуляцию транспорта, хранения и трансфера цинка к различным ферментам и транскрипционным факторам вовлечены белки металлотионины. Это семейство белков не только имеет большое химическое сродство к этому микроэлементу, но и обладает протекторными свойствами к окислительному стрессу. При накоплении избыточных количеств активных форм кислорода металлотионины освобождают ионы цинка и, наоборот, при уменьшении концентрации свободных радикалов в клетке они их секвестируют [12].

Цинкергичные нейроны мозга

Цинкергичными нейронами называют нейроны, которые содержат слабо связанный, гистохимически определяемый цинк в синаптических пузырьках своих пресинаптических терминалей [14]. Этот микроэлемент аккумулируется в везикулах благодаря присутствию специального молекулярного насоса – транспортера ZnT3, который локализуется на везикулярной мембране [23]. Большинство цинксодержащих нейронов являются глутаматергичными, однако не все глутаматергичные нервные клетки содержат цинк. Нейроны, содержащие одновременно глутамат и цинк, представляют собой специальный класс клеток, выделяемый некоторыми исследователями в отдельный глуцинергический фенотип [4, 15]. Цинкергические нейроны присутствуют во всем конечном мозге; особенно много их в гиппокампе, коре, амигдале и обонятельной луковице [19]. В значительно меньшей степени везикулярный цинк выявляется в нейронах спинного мозга и мозжечка, которые в качестве нейротрансмиттеров используют глицин или гамма-аминомасляную кислоту [38]. Цинк в нейронах транспортируется антероградно и ретроградно с помощью аксонального транспорта. В патологических условиях свободный цинк может аккумулироваться в ядрах, цитоплазме и дендритах нейронов, что приводит к их повреждению [22, 32, 33].

Глуцинергические нейроны имеют небольшие размеры и относительно короткие аксоны. Они являются ассоциативными клетками и проецируются исключительно к «внутренним» нейрональным мишеням внутри конечного мозга [15, 19]. Афферентные системы глуцинергических нейронов в основном представлены кортико-кортикальными, кортико-лимбическими или лимбико-кортикальными нейрональными связями. Терминали глуцинергических нейронов распределены внутри мозговых структур гетерогенно. В коре и гиппокампе, например, их распределение соответствует слоистой архитектонике этих областей мозга: в слоях, где расположены клеточные тела, экспрессия цинка отсутствует, но обильна в слоях, где аксоны формируют синаптические контакты [14, 15, 19, 36].

Наиболее высокие количества везикулярного цинка обнаружены в гигантских терминалях аксонов гранулярных нейронов зубчатой фасции. Эти цинксодержащие терминали устанавливают синаптические контакты с дендритами пирамидных нейронов поля CA3 гиппокампа. Область расположения аксонов гранулярных клеток и их синапсов ярко окрашивается при обработке срезов сульфид-серебряным или флюоресцентным красителем. Концентрация цинка в синаптических пузырьках гигантских бутонов достигает 300-350 μM [14, 15, 36].

Функциональное значение везикулярного цинка

Анализ литературы, посвященной изучению разных аспектов активности цинка в ЦНС, показывает, что наиболее загадочным является эндогенный везикулярный пул ионов цинка. Колокализация цинка и глутамата в синаптических пузырьках предполагает, что цинк вовлечен в функционирование глутаматергических синапсов. Как и глутамат, цинк обнаруживается в малых светлых везикулах, которые распределены по терминали равномерно, на разных расстояниях от активной зоны. Синаптические бутоны, хранящие ионы цинка, устанавливают асимметричные синаптические контакты с дендритными шипиками. Многочисленными экспериментами показано, что освобождение цинка из везикул в синаптическую щель происходит одновременно с глутаматом при деполяризации нейронов и является кальций-зависимым процессом [15].

Существует три синаптических компартмента, где цинк может оказывать влияние на глутаматергическую нейропередачу: везикулы, синаптическая щель и постсинаптический нейрон. Предполагалось, что цинк может участвовать в накоплении глутамата в везикулах или снижать скорость его освобождения, уменьшая кинетику процесса диссоциации комплекса глутамата с цинком. Однако оказалось, что уменьшение количества цинка в синаптических пузырьках при пищевой депривации или связывание эндогенного цинка посредством хелатирования не влияют на единичные ответы цинксодержащих синапсов [15]. В то же время у мышей с нокаутом транспортера цинка в пузырьки наблюдается ухудшение образования и консолидации пространственной памяти. Этот процесс сопровождается редуцированием экспрессии NMDA-рецепторов [8].

Из синаптической щели цинк частично захватывается обратно аксональной терминалью с помощью специальных транпортеров, а другая часть входит в постсинаптический нейрон через AMPA и каинатные глутаматные рецепторы, а также через потенциал-зависимые кальциевые каналы. Физиологическая стимуляция цинксодержащих аксональных систем усиливает транслокацию ионов цинка из пресинаптической терминали в постсинаптический нейрон. В постсинаптическом нейроне ионы цинка регулируют активность ионных каналов и сигнальных путей, связанных с нейропластичностью. Для исследования этих эффектов использовано много экспериментальных парадигм: *in vitro* переживающие срезы, дефицитные диеты, генные мутации, хелатирование и аппликация ионов цинка [24, 29, 30, 33]. Уникально высокая концентрация цинка в гигантских синапсах гиппокамповой формации делает их удобной системой для изучения роли синаптически освобождаемого цинка [21, 29, 36]. На системе мшистых волокон гиппокампа показано, что освобождение везикулярного цинка влияет на индукцию долговременной потенциации, которая лежит в основе обучения и памяти. При этом цинк усиливает пресинаптическую, NMDA-независимую форму потенциации и маскирует индукцию постсинаптической потенциации [13]. Предполагается, что цинк, освобожденный из терминали в синаптическую щель после высокочастотной стимуляции мшистого волокна, снова входит в пресинаптический компартмент, активирует рецептор тирозинкиназы и запускает цепь молекулярных реакций, которые стимулируют выход глутамата [21, 30, 36].

Существует множество чувствительных к цинку белков, локализованных вне глутаматергических синаптических контактов. Большое сродство к цинку имеют рецепторы тормозного нейромедиатора

гамма-аминомасляной кислоты, а именно ГАМК(А)-рецепторы. Ионы цинка уменьшают тормозный эффект, передаваемый через них, однако степень такого воздействия сильно зависит от удаленности тормозных синапсов от мест секреции цинка. В особом положении находятся мшистые волокна гиппокампа, которые помимо глутамата содержат ГАМК и цинк. Более того, показано, что ГАМК(А)-рецепторы присутствуют в синаптичекой щели гигантских синапсов и модулируются эндогенным цинком [28]. Дополнительно к модуляторным эффектам цинка на рецепторы нейротрансмиттеров появились доказательства о том, что в мозге имеются специальные рецепторы для ионов цинка. Они сопряжены с G-белками и действуют как сенсоры экстраклеточной концентрации цинка [20].

Нейротоксичность цинка

В здоровом мозге гомеостатические механизмы предотвращают накопление токсических концентраций цинка. В физиологических концентрациях этот микроэлемент проявляет нейропротекторную активность, предотвращая повышение экстраклеточной концентрации нейромедиатора глутамата и гибель постсинаптических нейронов от перевозбуждения [2]. Однако в патологических условиях, например, при ишемии, травмах ЦНС, деменции и судорожной активности, происходит аккумуляция значительных количеств цинка в мозге, который вызывает токсические повреждения и гибель нейронов [10, 32]. Происхождение цинка, который влияет на возбудимость нейронов и вызывает клеточную смерть, не известно. Одна возможность заключается в том, что он выделяется из цинксодержащих терминалей в экстраклеточное пространство во время усиленной нейропередачи и входит в постсинаптические нейроны. Другая возможность аккумуляции свободного цинка в соме нейронов – высвобождение ионов из протеинов, содержащих цинк, и выход из внутриклеточных органелл, депонирующих ионы цинка [1, 15, 24].

Многочисленными исследованиями показано вовлечение синаптически освобождаемого цинка в патогенез болезни Альцгеймера. В экспериментальных работах и на биопсийном материале, взятом от больных пациентов, обнаружено, что цинк в экстраклеточном пространстве взаимодействует с бета-амилоидом и запускает процесс формирования нейрофиламентозных сенильных бляшек в мозге. Однако не ясно, является ли цинк-индуцированная преципитация бета-амилоида нейропротекторным или деструктивным процессом для мозга [5, 18]. Изучение роли ионов цинка при эпилепсии также выявило двойственные, про- и антиконвульсивные эффекты на судорожную активность. Предполагается, что конечный эффект ионов цинка зависит от их концентрации и нейрохимической специфики нервных клеток [3, 10].

Заключение

Значение цинка в жизнедеятельности млекопитающих животных и человека известно давно. В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению роли этого микроэлемента в функционировании центральной нервной системы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ионы цинка регулируют многие процессы в мозге, начиная с нейрогенеза и развития до нейродегенерации и патогенеза болезней. С помощью гистохимических и генно-транскрипционных методов обнаружены специальные глуцинергические нейроны, содержащие два разных пула ионов цинка – свободный и связанный с металлотионинами. Гомеостаз этого микроэлемента лежит в основе нормальной работы нервных клеток и функциональных сетей. Получены существенные данные об особенностях синаптической передачи в нейрональных системах гиппокамповой формации и амигдалы, которые характеризуются высоким содержанием цинка. Вместе с тем, анализ литературы показывает, что цинкергическая сигнализация в мозге еще таит много загадок, понимание которых будет способствовать разработке подходов для предупреждения и лечения многих неврологических болезней.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 12-04-00812).

Список литературы/References

1. Aizenman E., Stout A.K., Hartnett K.A. Induction of neuronal apoptosis by thiol oxidation: putative role of intracellular zinc release // J. Neurochem. 2000. Vol. 75. no. 5. Pp. 1878–1888.

2. Bancila V., Nikonenko I., Dunant Y., Bloc A. Zinc inhibits glutamate release via activation of pre-synaptic KATP channels and reduces ischaemic damage in rat hippocampus // J. Neurochem. 2004. Vol. 90. no. 5. Pp. 1243–1250.

3. Baraka A.M., Hassab El Nabi W., El Ghotni S. Investigating the role of zinc in a rat model of epilepsy // CNS Neurosci. Ther. 2012. doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00252.

4. Bitanihirwe B.K., Cunningham M.G. Zinc: the brain's dark horse // Synapse. 2009. Vol. 63. no. 11. Pp. 1029–1049.

5. Bjorklund N.L., Sadagoparamanujam V.M., Taglialatela G. Selective, quantitative measurement of releasable synaptic zinc in human autopsy hippocampal brain tissue from Alzheimer's disease patients // J. Neurosci. Methods. 2012. Vol. 203. no. 1. Pp. 146–151.

6. Brayer K.J., Segal D.J. Keep your fingers off my DNA: protein-protein interactions mediated by C2H2 zinc finger domains // Cell Biochem. Biophys. 2008. Vol. 50. Pp. 111–131.

7. Cho E., Hwang J.J., Han S.H. et al. Endogenous zinc mediates apoptotic programmed cell death in the developing brain // Neurotox. Res. 2010. Vol. 17. Pp. 156–166.

8. Chowanadisai W., Kelleher S.L., Lonnerdal B. Maternal zinc deficiency reduces NMDA receptor expression in neonatal rat brain, which persists into early adulthood // J. Neurochem. 2005. Vol. 94. Pp. 510–519.

9. Corniola R.S., Tassabehji N.M., Hare J. et al. Zinc deficiency impairs neuronal precursor cell proliferation and induces apoptosis via p53-mediated mechanisms // Brain Res. 2008. Vol. 1237. Pp. 52–61.

10. Cote A., Chiasson M., Peralta M. R. et al. Cell type-specific action of seizure-induced intracellular zinc accumulation in the rat hippocampus // J. Physiol. 2005. Vol. 566. Pp. 821.

11. Deng W., Saxe M.D., Gallina I.S., Gage F.H. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain // J. Neurosci. 2009. Vol. 29. no. 43. Pp. 13532–13542.

12. Eibl J.K., Abdallah Z., Ross G.M. Zinc-metallothionein: a potential mediator of antioxidant defence mechanisms in response to dopamine-induced stress // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2010. Vol. 88. Pp. 305–312.

13. Pan E., Zhang X., Huang Z. et al. Vesicular zinc promotes presynaptic and inhibits postsynaptic long-term potentiation of mossy fiber-CA3 synapse // Neuron. 2011. Vol. 71. no. 6. Pp. 1116–1126.

14. Frederickson C.J., Danscher G. Zinc-containing neurons in hippocampus and related CNS structures // Prog. Brain Res. 1990. Vol. 83. Pp. 71–84.

15. Frederickson C.J., Suh S.W., Silva D. et al. Importance of zinc in the central nervous system: The zinc-containing neuron // J. Nutr. 2000. Vol. 130. Pp. 1471—1483.

16. Gao H.L., Zheng W., Xin N. et al. Zinc deficiency reduces neurogenesis accompanied by neuronal apoptosis through caspase-dependent and -independent signaling pathways // Neurotox. Res. 2009. Vol.16. Pp. 416–25.

17. Gower-Winter S.D, Levenson C.W. Zinc in the central nervous system: from molecules to behavior // Biofactors. 2012. Vol. 38. no. 3. Pp. 186–193.

18. Huang X., Cuajungco M.P., Atwood C.S. et al. Alzheimer's disease, b-amyloid protein and zinc // J. Nutr. 2000. Vol. 130. Pp. 1488–1492.

19. Ichinohe N., Rockland K.S. Zinc-enriched amygdalo- and hippocampo-cortical connections to the inferotemporal cortices in macaque monkey // Neurosci. Res. 2005. Vol. 53. Pp. 57–68.

20. Jackson V.R., Nothacker H.P., Civelli O. GPR39 receptor expression in the mouse brain // NeuroReport. 2006. Vol. 17. Pp. 813–816.

21. Lavoie N., Danny V., Jeyaraju D.V. et al. Vesicular zinc regulates the Ca2+ sensitivity of a subpopulation of presynaptic vesicles at hippocampal mossy fiber terminals // J. Neurosci. 2011. Vol. 31. no. 50. Pp. 18251–18265.

22. Lee J.Y., Cole T.B., Palmiter R.D., Koh J.Y. Accumulation of zinc in degenerating hippocampal neurons of ZnT3-null mice after seizures: evidence against synaptic vesicle origin // J. Neurosci. 2000. Vol. 20. no. 11 RC79. Pp. 1–5.

23. Lee J.Y., Kim J.S., Byun H.R. et al. Dependence of the histofluorescently reactive zinc pool on zinc transporter-3 in the normal brain // Brain Res. 2011. Vol. 1418. Pp. 12–22.

24. Li Y., Hough C.J., Suh S.W. et al. Rapid translocation of Zn2+ from presynaptic terminals into postsynaptic hippocampal neurons after physiological stimulation // J Neurophysiol. 2001. Vol. 86. Pp. 2597–2604.

25. Liuzzi J.P., Cousins R.J. Mammalian zinc transporters // Annu. Rev. Nutr. 2004. Vol. 24. Pp. 151–172.

26. Lledo P.M., Alonso M., Grubb M.S. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits // Nat. Rev. Neurosci. 2006. Vol. 7. Pp. 179–193.

27. Paoletti P., Vergnano A.M., Barbour B. Zinc at glutamatergic synapses // Neurosci. 2009. Vol.158. Pp. 126–136.

28. Ruiz A., Walker M.C., Fabian-Fine R. et al. Endogenous zinc inhibits GABA(A) receptors in a hippocampal pathway // J. Neurophysiol. 2004. Vol. 91. no. 2. Pp. 1091–1096.

29. Sindreu C., Palmiter R.D., Storm D.R. Zinc transporter ZnT-3 regulates presynaptic Erk1/2 signaling and hippocampus-dependent memory // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2011. Vol. 108. Pp. 3366–3370.

30. Sindreu C.B., Varoqui H., Erickson J.D. et al. Boutons containing vesicular zinc define a subpopulation of synapses with low AMPAR content in rat hippocampus // Cereb. Cortex. 2003. Vol.13. Pp. 823–829.

31. Suh S.W., Won S.J., Hamby A.M. et al. Decreased brain zinc availability reduces hippocampal neurogenesis in mice and rats // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2009. Vol. 29. Pp. 1579–1586.

32. Szewczyk B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders // Front. Aging Neurosci. 2013. Vol. 5. doi: 10.3389/fnagi 2013.00033.

33. Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain // Brain Res. Rev. 2000. Vol. 34. Pp. 137–148.

34. Takeda A., Minami A., Takefuta S. Zinc homeostasis in the brain of adult rats fed zinc-deficient diet // J. Neurosci. Res. 2001. Vol. 63. Pp. 447–452.

35. Takeda A., Tamano H. Cognitive decline due to excess synaptic Zn2+ signaling in the hippocampus // Front. Aging Neurosci. 2014. Vol. 6. no. 26. doi: 10.3389/fnagi.2014.00026.

36. Vogt K., Mellor J., Tong G., Nicoll R. The Actions of synaptically released zinc at hippocampal mossy fiber synapses // Neuron. 2000. Vol. 26. Pp. 187–196.

37. Wang F.D., Bian W., Kong L.W. et al. Maternal zinc deficiency impairs brain nestin expression in prenatal and postnatal mice // Cell Res. 2001. Vol.11. Pp. 135–141.

38. Wang Z., Li J.Y., Dahlstrom A., Danscher G. Zinc-enriched GABAergic terminals in mouse spinal cord // Brain Res. 2001. Vol. 921. Pp. 165–172.

Рецензенты:

Архипов В.И, д.б.н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», г. Пущино;

Павлик Л.Л., д.б.н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», г. Пущино.

Работа поступила в редакцию 02.09.2014.