

СЕРОТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Обзор

© 2023 Д.В. Еремин^{1*}, Е.М. Кондаурова¹, А.Я. Родный¹,
К.А. Молобекова¹, Д.А. Кудлай², В.С. Науменко¹

¹ ФГБНУ ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»,
630090 Новосибирск, Россия; электронная почта: dima.969696@mail.ru

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 03.07.2023

После доработки 26.09.2023

Принята к публикации 29.09.2023

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной деменции во всем мире, оказывая все большее влияние на стареющее общество. Известно, что серотониновая (5-НТ) система мозга, помимо своей важнейшей роли в контроле различных физиологических функций и видов поведения, принимает участие в регуляции миграции, пролиферации, дифференцировки, созревании и программируемой гибели нейронов. При этом все больше данных указывает на вовлечение 5-НТ-нейротрансмиссии в механизмы, лежащие в основе формирования нерастворимых агрегатов β -амилоида и тау-белка, являющихся основными гистопатологическими признаками БА. В данном обзоре мы сосредоточили наше внимание на имеющихся данных об участии различных рецепторов 5-НТ и индуцируемых ими внутриклеточных сигнальных каскадов в патологических процессах, приводящих к развитию БА. В первую очередь это касается сведений о вовлечении рецепторов 5-НТ в механизмы агрегации белков при БА, которые указывают на то, что специфические изменения в функции определенных рецепторов 5-НТ или связанных с ними внутриклеточных посредников передачи сигнала препятствуют накоплению β -амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков тау-белка. На основе накопленных экспериментальных данных можно предположить, что использование 5-НТ-рецепторов в качестве новых мишеней лекарственных средств может быть полезно не только для улучшения когнитивной деятельности при БА, но и сыграть важную роль в лечении причин деменции, связанной с БА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, серотониновая система мозга, рецепторы 5-НТ, β -амилоид, тау-белок, агрегация белков.

DOI: 10.31857/S0320972523120059, **EDN:** NJYYUB

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на длительную историю изучения болезни Альцгеймера (БА), ее патофизиология до сих пор вызывает споры. Существует много гипотез, но преобладающей гипотезой считается «гипотеза амилоидного каскада» [1, 2].

Болезнь впервые была описана Алоизом Альцгеймером более ста лет назад (в 1906 г.), при описании случая Огюст Детер, 51-летней женщины, страдающей от потери памяти, дезориентации и галлюцинаций. При этом симптомы не подходили под описание ни одного из ранее открытых заболеваний [3].

Принятые сокращения: А β – β -амилоид; БА – болезнь Альцгеймера; 5-НТ – серотонин; НФК – нейрофибриллярные клубки; APP – белок-предшественник амилоида; CaM – кальмодулин; CDK5 – циклинзависимая киназа 5; ERK1/2 – киназы, регулируемые внеклеточным сигналом; Fyn – протоонкоген тирозин-протеинкиназа Fyn; GIP – белки, взаимодействующие с GPCR; GPCR – суперсемейство рецепторов, сопряженных с G-белком; GRK5 – киназа рецептора, связанная с G-белком-5; CRMR2 – белок-медиатор ответа коллапсина-2; GSK-3 β – бета-киназа гликогенсинтазы-3; LTP – долговременная потенция; PKA – протеинкиназа A; PSD-95 – белок постсинаптической плотности 95; PTEN – гомолог фосфатазы и тензина; sAPP α – растворимый белок-предшественник амилоида; SAP97 – синапс-ассоциированный белок 97.

* Адресат для корреспонденции.

Пресенильная (возраст до 65 лет), или семейная, форма БА составляет около 5% от всех случаев БА и является почти полностью генетически детерминированным заболеванием, тогда как старческая, или спорадическая, встречается намного чаще и зависит от множества факторов [4]. Процент людей с БА резко увеличивается с возрастом: 3% людей в возрасте 65–74 г., 17% людей в возрасте 75–84 г. и 32% людей в возрасте 85 лет и старше страдают БА. Однако, независимо от возраста манифестации, БА характеризуется одинаковыми симптомами. При БА происходит атрофия нервных клеток в первую очередь в коре головного мозга, гиппокампе и других подкорковых структурах, что приводит к прогрессирующей потере памяти, ухудшению когнитивных функций и тяжелой деменции [5]. Помимо когнитивных нарушений, у больных развиваются также нейropsychиатрические симптомы, такие как депрессия, апатия, раздражительность, в некоторых случаях — галлюцинации. Кроме того, происходит сдвиг циркадных ритмов сна и бодрствования [6].

Основными гистопатологическими признаками БА, которые позволяют диагностировать болезнь при аутопсии, являются скопления белковых агрегатов, среди которых различают амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки (НФК). Данные агрегаты отличаются друг от друга по морфологии, локализации, составу и патогенезу формирования [4]. И хотя Альцгеймер довольно качественно описал наблюдаемые изменения еще в 1906 г., молекулярная основа, определяющая патологию болезни, β -амилоид, обнаруживаемый в бляшках, и гиперфосфорилированный тау-белок НФК были описаны только в середине 1980-х гг. [7–11].

Современные способы лечения БА являются симптоматическими и не приводят к полному выздоровлению. Со временем БА прогрессирует, что снижает уровень жизни пациентов и усложняет уход за ними. Несмотря на то что БА более 100 лет находится в центре внимания как врачей, так и ученых, механизм возникновения, а, следовательно, и эффективное лечение заболевания так и не найдены. Поэтому в течение последних десятилетий идет активный поиск новых мишеней для лечения БА. В этом отношении весьма перспективной считается серотониновая (5-НТ) система мозга. Активно исследуются агонисты и антагонисты различных рецепторов 5-НТ как в качестве антидепрессантов и антипсихотиков для лечения поведенческих симптомов болезни [12], так и в качестве препаратов, воз-

действующих на причины болезни, а именно на накопление β -амилоида ($A\beta$), гиперфосфорилированного тау-белка и образование НФК [13, 14].

β -АМИЛОИД

В течение многих лет исследования показывали связь аномального отложения $A\beta$ в центральной нервной системе с развитием деменции. Это легло в основу гипотезы о том, что $A\beta$ может быть причиной БА. Однако при старении мозга, даже в здоровом состоянии, также было обнаружено накопление амилоидных бляшек, что вызывает вопрос о том, являются ли они причиной БА. В последние годы были предложены другие гипотезы возникновения ненаследственной формы БА, но на данный момент амилоидная гипотеза ($A\beta$ -гипотеза) остается самым распространенным и признанным патологическим механизмом наследственной формы БА [15–18].

Согласно $A\beta$ -гипотезе, развитие БА обусловлено накоплением и отложением в мозге агрегатов белка $A\beta$ и формированием амилоидных бляшек. Они представляют собой нерастворимые внеклеточные скопления $A\beta$, продуцируемого в ходе последовательного расщепления его белка-предшественника (APP, amyloid precursor protein) несколькими протеазами: α -, β - и γ -секретазами (рис. 1) [19]. Точная функция APP до сих пор не известна, однако предполагается, что она связана с гомеостатической синаптической пластичностью (т.е. регулирует силу возбуждения синапсов) [20], иммунитетом и процессингом липидов [21–23], с ростом и миграцией нейронов, а также с ростом и функционированием нейритов и формированием синаптических связей [3]. В гене, кодирующем APP, найдены 30 мутаций, из которых 25 связаны с БА и приводят к накоплению избыточного количества $A\beta$. Тем не менее одна мутация — A673T обладает защитным свойством и может предотвратить развитие БА, снижая интенсивность формирования изоформ $A\beta$ — $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ (по длине аминокислотных остатков), являющихся маркерами БА [24, 25].

Продолжительный дисбаланс между образованием и расщеплением (усиливающимся при гиперактивации CDK5 комплексом CDK5/p25 [26]) β - и γ -секретазами фрагментов $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$, а также увеличение соотношения $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ приводят к накоплению амилоидных фибрилл $A\beta$, олигомеров и, наконец, крупных агрегированных бляшек $A\beta$, которые

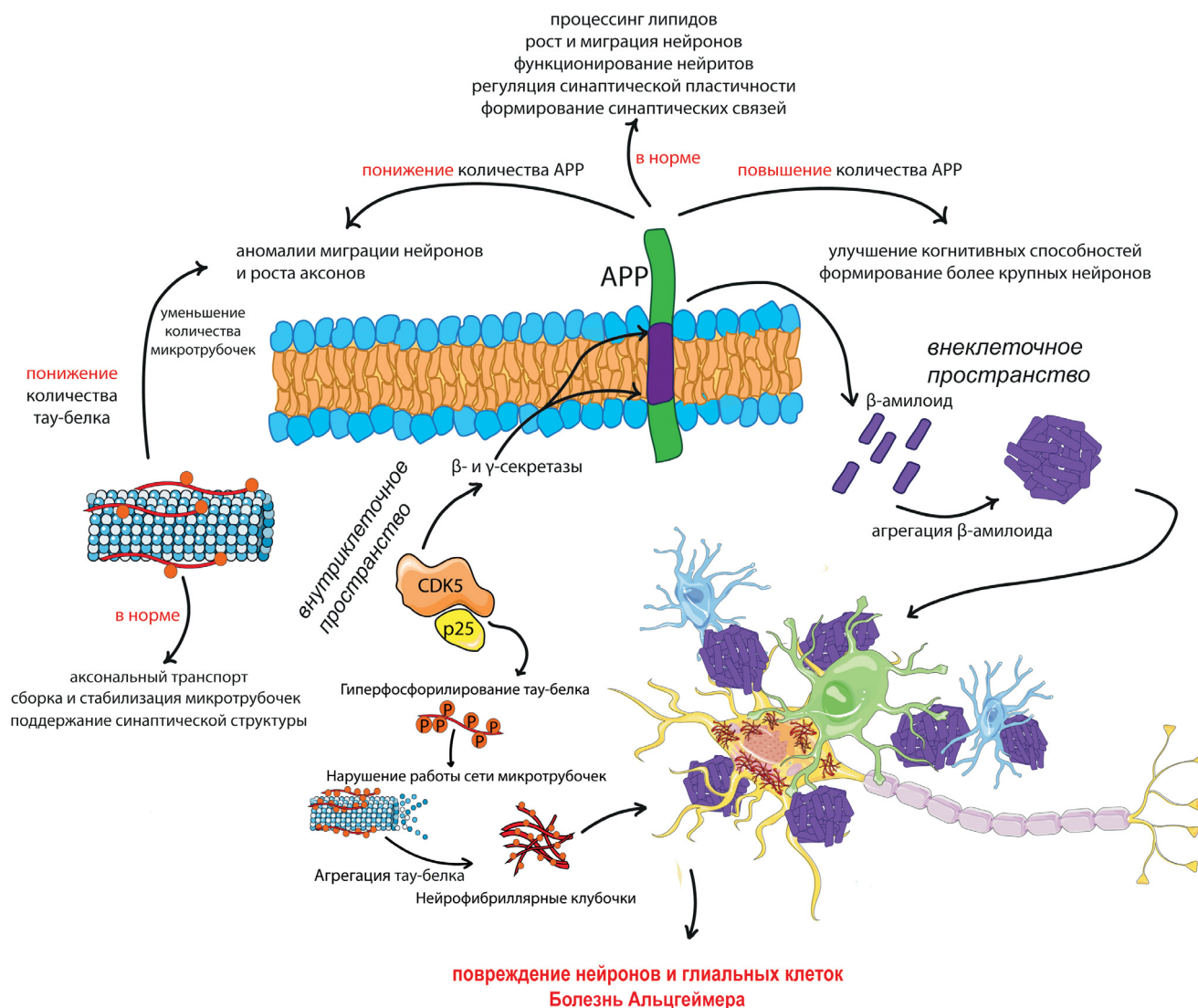


Рис. 1. β -Амилоид и тау-белок в норме и при развитии БА. APP – белок-предшественник амилоида; CDK5 – циклин-зависимая киназа 5; p25 – белок p25

«засоряют» межклеточное пространство между нейронами в мозге (рис. 1) [19]. Согласно амилоидной гипотезе патогенеза БА, такое нарушение баланса между продукцией и разрушением $A\beta$ является ключевым событием, приводящим к нейротоксичности и индукции патологического гиперфосфорилирования тау-белка, а следовательно, к нейродегенерации [27].

Тау-БЕЛОК

Тау-белок относится к семейству белков MAP, ассоциированных с микротрубочками, и участвует в сборке и стабилизации микротрубочек в нейронах, тем самым поддерживая их сложную морфологию (рис. 1). Тау-белок также принимает участие в формировании по-

лярности нейронов, аксональном транспорте и поддержании синаптической структуры [28]. В результате сплайсинга в мозге человека синтезируется 6 изоформ тау-белка, которые отличаются способностью к связыванию с микротрубочками. За эту способность отвечает домен MTBR, который в разных изоформах представлен в разном количестве повторов (3 или 4), что, соответственно, определяет степень сродства к микротрубочкам. Количество MTBR-доменов влияет также на другие свойства тау-белка, в том числе на склонность к агрегации [29, 30].

Каждая изоформа тау-белка может подвергаться множеству посттрансляционных модификаций, таких как фосфорилирование, гликозилирование, ацетилирование, метилирование и др. Наиболее изученной и часто встречающейся модификацией является фос-

фосфорилирование: из 85 потенциальных сайтов фосфорилирования (аминокислотных остатков Ser и Thr) 31 фосфорилируется в физиологических условиях [31]. От количества и положения фосфатных групп в тау-белке зависит его пространственная конформация и способность связываться с микротрубочками [32]. Многочисленными работами показано, что фосфорилирование тау-белка по различным положениям, например, связанным с БА Ser262 и Ser356, снижает уровень связывания тау-белка с микротрубочками (рис. 1) [33–35].

В норме динамическое равновесие между тау-белком и фосфорилированным тау-белком необходимо для регуляции его субклеточной локализации, а также для обеспечения аксонального транспорта и реорганизации сети микротрубочек при росте нейритов [32]. Степень фосфорилирования тау-белка изменяется в процессе развития, достигая максимального значения в эмбриональный период и уменьшаясь с возрастом, что, вероятно, играет роль в нейрогенезе [36]. Фосфорилирование тау-белка регулируется координированным изменением активности многих киназ и фосфатаз, которое нарушается при БА. Это приводит к тому, что тау-белок фосфорилируется в мозге больных в 3–4 раза больше, чем у здоровых [29]. Если в норме у человека на молекулу тау-белка приходится в среднем 2–3 фосфатные группы, то у человека с БА это число возрастает до восьми [36]. Причем известно, что определенные сайты фосфорилируются исключительно при БА и их фосфорилирование высоко коррелирует с дегенерацией нейронов и когнитивными нарушениями. Так, в работе 2013 г. Martin et al. [31] перечислили 28 сайтов фосфорилирования, которые строго ассоциированы с БА, и еще 16, которые фосфорилируются как при БА, так и в норме. Гиперфосфорилирование тау-белка вызывает серьезные нарушения в клетке, так как приводит к дестабилизации и разборке микротрубочек и, как следствие, к нарушению целостности аксона, синаптических контактов и аксонального транспорта [29]. Кроме того, известно, что избыточное фосфорилирование тау-белка приводит к изменению его пространственной конформации и делает его более склонным к агрегации. В результате тау-белок последовательно полимеризуется сначала в растворимые димеры, затем — в олигомеры, которые в конце концов формируют нерастворимые парные спиральные филаменты и НФК [29].

Ранее считалось, что за нейротоксическое действие тау-белка ответственны наиболее крупные агрегаты, т.е. НФК. Однако в более

поздних работах, например, в обзоре Wang и Mandelkow 2016 г. [36], напротив, предполагается, что нейротоксичностью обладают именно олигомеры тау-белка, а образование НФК представляет собой защитный клеточный ответ. Это подтверждается тем фактом, что нейроны, несущие клубки, могут выживать и нормально функционировать в течение десятков лет [37]. Тем не менее НФК, достигая критических размеров, могут нарушать транспорт внутри нейрона и взаимодействие различных компартментов, что в итоге все же приводит к гибели нейрона [36].

Агрегаты тау-белка могут высвобождаться во внеклеточное пространство и распространяться в мозге от пресинаптического нейрона к постсинаптическим посредством прионоподобных механизмов, что значительно влияет на скорость развития нейродегенеративной патологии [36, 38]. Способность НФК индуцировать агрегацию тау-белка в здоровых клетках была показана в работе, опубликованной Clavaguera et al. [39] в 2009 г.

Считается, что наиболее важную роль в патологическом фосфорилировании тау-белка при БА играет изменение активности бетакиназы гликогенсинтазы-3 (GSK-3 β , glycogen synthase kinase 3 beta) и CDK5, которое, как предполагают, вызвано воздействием внеклеточного А β [28, 40]. Подтверждение этому можно найти в работе 1996 г. Takashima et al. [41], которые продемонстрировали, что воздействие А β на клеточную культуру нейронов гиппокампа крысы вызывает увеличение активности GSK-3 β и, как следствие, гиперфосфорилирование тау-белка. GSK-3 β фосфорилирует тау-белок по 42 положениям, 29 из которых ассоциированы с БА. Однако для этого киназе необходимо, чтобы тау-белок был «праймирован», т.е. предварительно фосфорилирован по определенному сайту. Праймирование субстрата может катализироваться несколькими киназами, в том числе упомянутой выше CDK5 [31]. CDK5 принадлежит к большому семейству циклинзависимых киназ, но отличается от других членов тем, что не участвует в регуляции клеточного цикла и в основном экспрессируется в нейронах [42]. CDK5 играет роль в развитии и пластичности нервной системы за счет фосфорилирования белков, связанных с миграцией и дифференцировкой нейронов [43]. В связи с важными функциями активность CDK5 находится под строгим контролем и зависит от наличия регуляторных белков, p35 и p39, которые имеют короткий период полужизни, за счет чего достигается очень тонкая регуляция. При БА

регуляция CDK5 нарушается в результате формирования более долгоживущего и стабильного регулятора, p25, который образует с CDK5 гиперактивный комплекс [43]. Данный комплекс вызывает гиперфосфорилирование различных субстратов CDK5, в первую очередь тау-белка, что в конечном счете приводит к гибели клеток. Было показано, что длительная активация CDK5 у мышей приводит к образованию НФК в коре и гиппокампе, тогда как, напротив, подавление активности CDK5 снижает образование НФК [44]. Помимо тау-белка, CDK5 фосфорилирует APP и PSEN1 (белок пресенилин 1, регулирующий в том числе и активность γ -секретазы), что подчеркивает важную роль CDK5 в развитии БА [31]. Также тау-белок связывается с доменами Src-гомологии 3 (SH3) нескольких белков, включая протоонкоген тирозин-протеинкиназу Fyn (Fyn) из семейства Src. Нарушение взаимодействия Fyn-киназы и гиперфосфорилированного тау-белка приводит к гипомиелинизации и прогрессирующей демиелинизации аксонов [40].

БА И СЕРОТОНИНОВАЯ СИСТЕМА МОЗГА

Давно известно, что БА тесно связана с нарушением моноаминергической нейротрансмиссии, в частности дофаминергической, серотонинергической и норадренергической систем [45, 46]. Кроме БА, было показано, что дефекты в моноаминергических нейротрансмиссионных системах ассоциированы с патологическим развитием и клиническими проявлениями первичных таупатий, включая лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальную дегенерацию [47, 48], а также таупатий, вызванных хронической энцефалопатией [49]. Таким образом, ферменты и белки, участвующие в анаболизме и катаболизме нейротрансмиттеров, а также их рецепторы являются потенциальными терапевтическими мишенями при множественных таупатологиях, включая БА.

5-НТ-система мозга является одной из самых экспансивных, серотониновые проекции из ядер шва среднего мозга, где локализуются тела 5-НТ-нейронов, образующие многочисленные терминалы во всех структурах мозга, включая лобную кору, височную кору и гиппокамп [50, 51]. На 1 мм² коры мозга крысы насчитывают около 6 млн серотониновых проекций, что соответствует 0,5% всех окончаний переднего мозга. Один 5-НТ-нейрон в среднем

образует около полумиллиона аксональных контактов. Каждый нейрон коры контактирует в среднем с 200 серотониновыми отростками [52]. Старение оказывает комплексное воздействие на центральную 5-НТ-систему. Нарушение 5-НТ-нейротрансмиссии и изменения в экспрессии транспортера 5-НТ (5-НТТ) и рецепторов 5-НТ при старении наблюдаются во многих областях мозга, хотя количество 5-НТ-нейронов существенно не меняется [53].

В ряде исследований показано, что дисфункция 5-НТ-системы связана с развитием БА [53–55]. Количество 5-НТ-нейронов в дорзальных ядрах шва [56, 57], содержание 5-НТ и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты, а также сила связывания для 5-НТТ в коре и гиппокампе значительно снижены при БА [58, 59]. Также нарушается 5-НТ-иннервация в лобных и височных долях мозга [60, 61]. Кроме того, у пациентов с БА наблюдаются более низкие концентрации 5-НТ в тромбоцитах [62, 63] по сравнению с контрольной группой. Было обнаружено, что селективные ингибиторы обратного захвата 5-НТ, включая эсциталопрам [64], циталопрам [65, 66] и флуоксетин [67], оказывают смягчающее воздействие на психические симптомы и когнитивные нарушения у пациентов с БА. Поскольку реализация эффектов 5-НТ на нейроны осуществляется посредством многочисленных рецепторов, растет количество исследований, направленных на изучение функции различных рецепторов 5-НТ при БА и их влияния на патофизиологию болезни.

СЕРОТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В БА

В настоящее время известно минимум 14 различных рецепторов 5-НТ, которые отнесены к 7 семействам (5-НТ₁, 5-НТ₂, 5-НТ₃, 5-НТ₄, 5-НТ₅, 5-НТ₆ и 5-НТ₇). За исключением рецептора 5-НТ₃, который является лиганд-активируемым ионным каналом, все эти рецепторы принадлежат к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR, G-protein coupled receptor) [68]. G-Белки являются GTPазами, которые функционируют как вторичные посредники во внутриклеточных сигнальных каскадах. Название G-белков основано на их сигнальном механизме: они используют замену GDP на GTP как молекулярный функциональный «выключатель» для регулирования клеточных процессов. G_{ai}-Белки ингибируют аденилатциклазу, тем самым снижая образование cAMP из АТР, и открывают K⁺-каналы, что приводит к гиперполяри-

зации мембраны клетки и снижению скорости возбуждения постсинаптического нейрона. $G_{\alpha s}$ -Белки активируют аденилатциклазу, стимулируя образование сАМР, приводя к деполяризации мембраны клетки. сАМР действует как вторичный посредник, активирующий протеинкиназу А (РКА), которая, в свою очередь, может фосфорилировать множество нижестоящих мишеней. $G_{\alpha q/11}$ -Белки активируют фосфолипазу С, что приводит к мобилизации ионов кальция из внутриклеточных депо и вызывает деполяризацию мембраны. Фосфолипаза С гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP2) до диацилглицерола (DAG) и инозитолтрифосфата (IP3); IP3 действует как вторичный мессенджер для высвобождения накопленного кальция в цитоплазму, в то время как DAG активирует протеинкиназу С [69, 70].

Рецепторы семейства 5-НТ₁ сопряжены с $G_{\alpha i/o}$ -белком, при активации ингибируют аденилатциклазу и открывают K⁺-каналы. При этом рецепторы активируют ряд внутриклеточных киназ, таких как киназы, регулируемые внеклеточным сигналом (ERK1/2), и GSK-3 β , влияющих на функции самых разнообразных белков [68, 71–74]. Также для данного типа рецепторов имеются данные об их сопряжении не только с $G_{\alpha i/o}$ -, но и с $G_{\alpha q/11}$ -белком [70]. 5-НТ₁-рецепторы экспрессируются в больших количествах в гиппокампе и играют важную роль в регуляции процессов памяти [75].

Рецептор 5-НТ_{1A} является самым хорошо изученным членом этого семейства. Известно, что рецептор 5-НТ_{1A} активно экспрессируется в среднем мозге, лимбических и корковых структурах и является основным тормозным 5-НТ-рецептором в головном мозге. Он также локализуется в пресинаптических терминалях ядер шва, где функционирует в качестве тормозного ауторецептора, контролируя скорость возбуждения 5-НТ-нейронов и секрецию нейротрансмиттера [76]. Однако в контексте исследования роли данного рецептора в патогенезе БА данных значительно меньше. Тем не менее было обнаружено, что плотность рецепторов 5-НТ_{1A} на мембране значительно возрастает через 7 дней после введения А β в гиппокамп крыс. Однако радиолигандное связывание с агонистом рецепторов 5-НТ_{1A} показало, что это усиление экспрессии рецептора не связано с усилением его функции [77, 78]. При этом введение антагонистов рецептора 5-НТ_{1A} (например, NAD-299 и WAY-100635) снижает интенсивность накопления амилоидных бляшек, повышает уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF, brain-derived

neurotrophic factor) в гиппокампе, ослабляет нейровоспаление и окислительный стресс, а также облегчает когнитивный дефицит в различных моделях БА на животных [79–81]. Экспрессия 5-НТ_{1A}-рецептора существенно снижена в зубчатой извилине мышей 3xTgAD, экспрессирующих человеческие мутантные, склонные к агрегации белки: APP^{swe}, tauP301L и PS1M146V. При этом сверхэкспрессия белка Wnt-3a в зубчатой извилине восстанавливает поведенческие нарушения, а также нормализует и экспрессию 5-НТ_{1A}-рецептора [82]. Кроме того, было показано, что эсциталопрам в дозе 80 мкМ снижает гиперфосфорилирование тау-белка после добавления в культуру первичных нейронов А β . При этом эсциталопрам активирует сигнальный путь Akt/GSK-3 β . С другой стороны, агонист рецептора 5-НТ_{1A}, 8-ОН-DPAT, также активирует этот сигнальный путь и снижает гиперфосфорилирование тау-белка. В свою очередь, антагонист 5-НТ_{1A}-рецептора, WAY-100635, блокирует активацию Akt/GSK-3 β -пути и препятствует вызванному эсциталопрамом снижению гиперфосфорилирования тау-белка. Эти данные указывают на то, что влияние эсциталопрама на гиперфосфорилирование тау-белка и на активацию Akt/GSK-3 β сигнального пути опосредуется 5-НТ_{1A}-рецепторами [83]. Сходные результаты были обнаружены и в модели гиперфосфорилирования тау-белка, вызванного стимулятором аденилатциклазы форсколином [84].

В то же время было показано, что эсциталопрам дозозависимо блокирует рецептор 5-НТ₃ (в дозе от 1 до 100 мкМ), единственный рецептор 5-НТ, являющийся лиганд-активируемым ионным каналом [85]. Таким образом, действие эсциталопрама на гиперфосфорилирование тау-белка может осуществляться и через ингибирование данного типа рецептора. Также имеются данные о том, что некоторые препараты, оказывающие положительный эффект на когнитивные способности в различных моделях БА и у пациентов с БА, являются антагонистами рецептора 5-НТ₃ [86].

Рецепторы семейства 5-НТ₂ включают три подтипа: 5-НТ_{2A}, 5-НТ_{2B}, 5-НТ_{2C}. Все рецепторы данного типа сопряжены с $G_{\alpha q/11}$ -белком и реализуют свое действие через фосфолипазу С [69, 70], что приводит к мобилизации ионов кальция из внутриклеточных депо и деполяризации мембраны [87, 88]. На сегодняшний день имеется ряд данных, показывающих тесную взаимосвязь рецепторов 5-НТ₂ с А β -патологией. Применение методов нейровизуализации позволило выявить значительное снижение уровня рецепторов 5-НТ₂ в

неокортексе пациентов с БА [89]. Использование другого подхода, радиолигандного связывания, показало снижение плотности 5-НТ_{2A}-рецептора в мозгу животных, моделирующих БА [90] и пациентов с БА [91, 92]. Более того, молекулярно-биохимические исследования показали, что 5-НТ может индуцировать неамилоидогенный процессинг APP и высвобождение растворимой формы APP (sAPP α) посредством активации рецепторов 5-НТ_{2A} и 5-НТ_{2C} [93]. Хотя есть данные, позволяющие предположить, что рецепторы 5-НТ_{2A} и 5-НТ_{2C} модулируют секрецию sAPP α *in vitro* и *in vivo*, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, опосредуется ли этот эффект изменением активности α - или β -секретазы и коррелирует ли он с изменением в генерации A β . Также следует отметить, что введение антагонистов 5-НТ_{2A}-рецептора стимулировало процесс аутофагии микроглии, усиливало фагоцитоз A β [94], уменьшало количество амилоидных бляшек и улучшало нарушенную когнитивную деятельность [79].

Вовлечение в регуляцию гиперфосфорилирования тау-белка было обнаружено для 5-НТ_{2C}-рецептора. Четырнадцатичасовое воздействие стрессоров вызывало нарушение долговременной потенциации (LTP, long-term potentiation) и пространственной памяти, а также усиление фосфорилирования (определяли с помощью антител anti-Ser404-phosphorylated tau-protein) тау-белка в областях CA1 и CA3 гиппокампа. Эти эффекты в значительной степени зависели от активации 5-НТ_{2C}-рецептора, которые хорошо экспрессируются в области CA1. Острое введение селективного антагониста 5-НТ_{2C}-рецептора, RS-102 221, до начала стресса предотвращало гиперфосфорилирование тау-белка, а также корректировало дефекты LTP и пространственной памяти [95].

Важно отметить, что с БА связаны также и другие рецепторы 5-НТ-системы, в частности рецептор 5-НТ₄. Он экспрессируется в различных областях лимбической системы (перегородка, гиппокамп и миндалевидное тело) и префронтальной коре и участвует в регуляции дыхательного ритма, обучении, памяти и когнитивных функций [96]. Этот рецептор сопряжен с G_{cs}-белком и активирует передачу сигналов PKA [97], также вовлеченной во множество самых разнообразных клеточных процессов. Примечательно, что 5-НТ₄-рецептор хорошо экспрессируется в областях мозга, играющих важную роль в когнитивных процессах [98]. При БА у человека наблюдается существенное снижение экспрессии гена *Htr4* (ген, кодирующий 5-НТ₄-рецептор) в различ-

ных областях мозга и особенно в гиппокампе [99]. Однако были получены и противоположные данные [100]. Недавно было описано влияние 5-НТ₄-рецептора на неамилоидогенный путь расщепления APP, не приводящий к образованию A β [101]. В этих исследованиях авторы продемонстрировали, что стимуляция 5-НТ₄-рецептора снижает количество пептида A β и запускает неамилоидогенное расщепление APP, что приводит к образованию и высвобождению растворимого пептида sAPP α с нейротрофическими и нейрозащитными свойствами [101, 102]. Нейрохимические и поведенческие исследования показали, что активация рецептора 5-НТ₄ улучшает когнитивные функции [12, 103]. С недавних пор агонисты 5-НТ₄-рецептора вызывают интерес в отношении лечения БА и широко исследуются с точки зрения выявления новых лекарственных средств, оказывающих влияние на этот рецептор. Так, например, *in vitro* и *in vivo* исследования показывают, что активация рецептора 5-НТ₄ при помощи агонистов (например, ML10302, пруклоприд и RS-67333) повышает уровень нейропротекторного sAPP α , уменьшает отложение амилоидных бляшек и восстанавливает когнитивные нарушения через классический путь cAMP/PKA [100, 104].

Имеется ряд работ, указывающих на то, что блокада рецептора 5-НТ₆ антагонистами, например, SB-258585, SB-399885 и SB-271046, может ингибировать образование агрегатов A β и гиперфосфорилированного тау-белка, а также защищать нейроны от вызванной A β нейротоксичности, нейровоспаления, окислительного стресса и апоптоза, облегчать когнитивный дефицит, связанный с БА [12, 86, 104–108]. Также продемонстрировано, что антагонисты рецептора 5-НТ₆ улучшают память и обладают антиамнестическим эффектом в различных моделях нарушения памяти [109]. У пациентов, страдающих БА, показаны изменения внутриклеточных каскадов, связанных с рецептором 5-НТ₆, таких как Fyn-киназный и CDK5-зависимые сигнальные пути [110].

Рецептор 5-НТ₇, как и рецептор 5-НТ₆, сопряжен с G_s-белком и активирует аденилатциклазу при стимуляции [111]. Данные рецепторы локализуются постсинаптически в различных областях центральной нервной системы, таких как гипоталамус, таламус, гиппокамп и кора головного мозга [112]. 5-НТ₇-рецептор играет важную роль в регуляции циркадных ритмов, терморегуляции, модуляции боли [113, 114]. Имеются данные об участии рецептора 5-НТ₇ в регуляции поведения и в механизмах обучения и памяти [14]. Рецепторы 5-НТ₇, располо-

женные на телах 5-НТ-нейронов ядер шва, участвуют в регуляции активности 5-НТ-системы [112, 115]. В 2012 г. было показано, что 5-НТ₇-рецепторы могут образовывать гетеродимеры с рецепторами 5-НТ_{1A}, существенно влияя на функцию последних [116, 117]. Имеются данные об участии рецептора 5-НТ₇ в механизмах регуляции морфологии нейронов, росте и ветвлении нейритов, нейрональных шипиков и синаптогенезе через малые GTPазы семейства Rho, активируемые G₁₂-белком, с которым, как было показано, рецепторы 5-НТ₇ тоже могут быть сопряжены [118, 119]. Весьма вероятно, что это свойство рецепторов 5-НТ₇ опосредует их вовлечение в процессы формирования памяти, которые требуют изменения морфологии синапсов и эффективности синаптической передачи. Действительно, стимуляция 5-НТ₇-рецептора в нейронах гиппокампа приводит к увеличению длины нейритов, дендритных шипиков и синаптической плотности [119]. В модели БА, индуцируемой введением стрептозотоцина (3 мг/кг; 10 мкл; центральное (внутрижелудочковое) введение), хроническая активация рецептора 5-НТ₇ его селективным агонистом, AS-19, приводила к увеличению спайковой активности и возбуждающего постсинаптического потенциала по сравнению с контролем, получавшим физиологический раствор. Более того, введение AS-19 восстанавливало нарушенную стрептозототином LTP и снижало интенсивность апоптотических процессов [120]. В модели БА, индуцируемой введением Аβ, было обнаружено, что хроническое введение AS-19 предотвращает накопление β-амилоидных бляшек и улучшает нарушенные когнитивные способности и память [121]. Другой высокоселективный агонист рецептора 5-НТ₇, LP-211, предотвращал повреждения нейронов и нарушения когнитивной деятельности, вызванные введением Аβ [122]. Существуют данные, указывающие на то, что рецепторы 5-НТ₇ принимают участие в модуляции NMDA-глутаматной системы, а активация рецепторов 5-НТ₇ защищает клетки от вызванных глутаматом повреждений, которые являются одной из причин гибели нейронов при БА [123]. Кроме того, активация рецептора 5-НТ₇ снижает интенсивность образования активных форм кислорода [124], а киназы Erk и Akt, активируемые рецептором 5-НТ₇, принимают участие в защите от окислительного стресса [125].

При этом показано, что конститутивная активность 5-НТ₇-рецептора, не зависящая от нейротрансмиттера, связана с гиперфосфорилированием и агрегацией тау-белка. Специфи-

ческое ингибирование конститутивной активности 5-НТ₇-рецептора в клетках, экспрессирующих склонный к агрегации мутантный Tau(R406W)-белок, предотвращает его гиперфосфорилирование и формирование нерастворимых НФК [38].

В обзоре Hedlund 2009 г. [113] приведен список различных лигандов 5-НТ₇-рецептора, применяемых для лечения тревожности, депрессии, шизофрении и расстройств сна. Так, например, селективный антагонист 5-НТ₇-рецептора, SB269970, демонстрирует высокий прокогнитивный эффект на мышах, а вортиоксетин и луразидон, также антагонисты 5-НТ₇-рецептора, были одобрены в качестве прокогнитивных антидепрессантов и антипсихотиков соответственно [14]. Таким образом, до недавних пор 5-НТ₇-рецепторы рассматривались, скорее, как мишень для коррекции поведенческих и когнитивных нарушений, вызванных нейродегенерацией при БА [14]. Однако, принимая во внимание недавние работы [13, 38], 5-НТ₇-рецепторы могут быть использованы и для контроля формирования β-амилоидных бляшек и агрегатов тау-белка.

5-НТ РЕЦЕПТОРНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ В БА

Как говорилось выше, большинство 5-НТ-рецепторов, кроме рецептора 5-НТ₃, являющегося ионным каналом, принадлежат к GPCR [73]. Однако, наряду с каноническими сигнальными путями, запускаемыми субъединицами G-белков, выделяют так называемые белки, взаимодействующие с GPCR (GIP, GPCR-interacting proteins). GIP способны изменять активность рецепторов, проникать в определенные внутриклеточные компартменты и запускать ряд альтернативных сигнальных путей, включая такие, которые не зависят от G-белков. Большое количество GIP и их функций было идентифицировано и описано для 5-НТ-рецепторов, хотя функции некоторых все еще остаются неясными [126].

Среди ряда описанных GIP для рецепторов 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{2A} и 5-НТ_{2C} общим является комплекс Ca²⁺/Кальмодулин (CaM), для которого показана возможная роль в механизмах формирования и развития БА. В 1994 г. была предложена «кальциевая гипотеза» патогенеза БА [127], а совсем недавно было предложено уточнить ее до «кальмодулиновой гипотезы» [128]. CaM является универсальным передатчиком внутриклеточных сигналов, регулятором натриевых каналов и натриево-

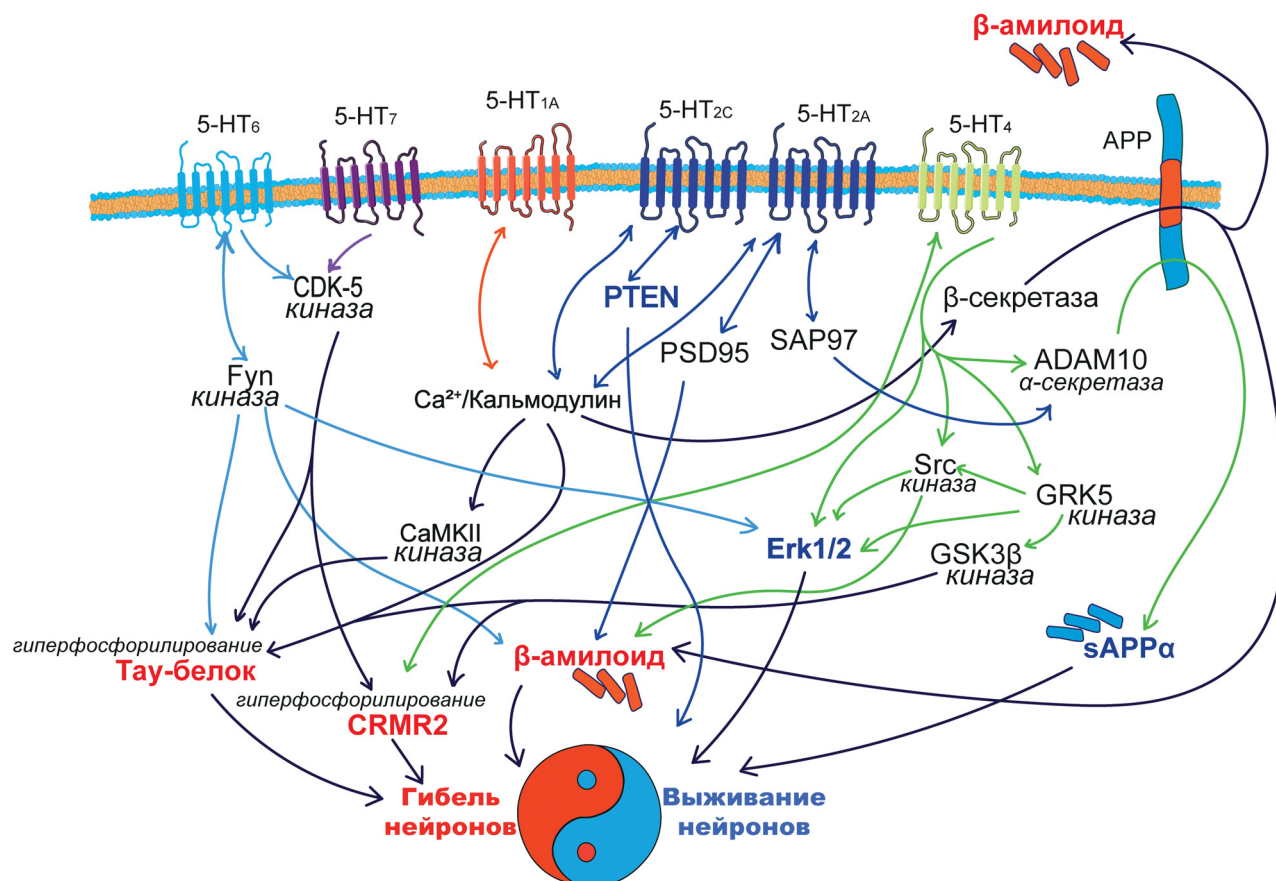


Рис. 2. Взаимодействия между серотониновыми рецепторами и их GIP в механизмах патогенеза БА. CDK5 — циклин-зависимая киназа 5; Src — протоонкоген тирозин-протеинкиназа Src; ADAM10 — белок 10, содержащий домен дез-интегрина и металлопротеиназы; sAPPα — растворимый белок-предшественник амилоида; Fyn — протоонкоген тирозин-протеинкиназа Fyn; ERK1/2 — киназы, регулируемые внеклеточным сигналом; PTEN — гомолог фосфатазы и тензина; PSD-95 — белок постсинаптической плотности 95; SAP97 — синапс-ассоциированный белок 97; CaMKII — кальмодулин-зависимая протеинкиназа; GRK5 — киназа связанного с G-белком рецептора-5; GSK-3β — бета-киназа гликогенсинтазы-3; CRMR2 — белок-медиатор ответа коллапсина-2

го тока, он модулирует нейрональную пластичность, иммунный ответ и мышечные сокращения. Было показано, что активность β-секретазы зависит от количества как CaM, так и ионов Ca²⁺ [129]. После разрезания APP β- и γ-секретазы Aβ подвергается связыванию с CaM с последующим ингибированием полимеризации Aβ (рис. 2) и образованием большого числа высокотоксичных олигомеров, как было показано в недавнем исследовании [130]. Также есть данные об участии CaM в различных аспектах образования внутриклеточных тау-агрегатов. Так, например, CaM связывается с тау-белком и нарушает его связывание с микротрубочками [131, 132]. Кроме того, наряду с CDK5, которая также может выступать в роли белка, связывающего CaM, в фосфорилировании тау-белка принимает участие кальмодулин-зависимая протеинкиназа (CaMKII) [133–135]. Комплекс Ca²⁺/CaM может как непосредственно находиться под контролем рецептора 5-HT_{1A} [74], так и сам

связываться с двумя отдельными участками, расположенными на третьей внутриклеточной петле рецептора, влияя на активацию киназ ERK1/2 и интернализацию/фосфорилирование 5-HT_{1A}-рецептора [136, 137]. Показано схожее взаимодействие CaM с рецепторами 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}: CaM связывается с участками на второй внутриклеточной петле и C-концах рецепторов и ингибирует их связывание с G_q-белком [138].

Рецепторы 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} содержат на своих C-терминалях канонические мотивы для распознавания каркасных PDZ-белков [139, 140]. Некоторым из таких белков приписывается связь с БА. Например, нарушение регуляции белка постсинаптической плотности 95 (PSD-95, postsynaptic density protein 95) (рис. 2), повышающего активность фосфолипазы C, связанной с рецептором 5-HT_{2A}, и вызывающего эндоцитоз этого рецептора [126], вероятно, является важным промежуточным шагом в патологическом каскаде событий, вызванных Aβ:

уровень PSD-95 снижается при старении и нейродегенеративных заболеваниях [141–144], а повышение уровня PSD-95 защищает синапсы от A β [145]. Синапс-ассоциированный белок 97 (SAP97, synapse-associated protein 97) [142], положительно влияющий на опосредованную G $_q$ -белком передачу сигнала и снижающий интенсивность эндоцитоза 5-HT $_{2A}$ -рецептора [126], участвует в динамической транспортировке белков к возбуждающему синапсу [146, 147]. Также SAP97 вовлечен в регуляцию нарушаемого при БА перемещения в синаптические мембраны белка 10, содержащего домен дезинтегрина и металлопротеиназы (ADAM10, a disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10), – основной α -секретазы, катализирующей отщепление эктодомена APP в мозге и предотвращающей образование A β (рис. 2) [146]. Кроме того, нарушение ассоциации комплекса ADAM10/SAP97 *in vivo* с помощью специфических пептидов снижает доставку ADAM10 в постсинаптические мембраны и, следовательно, снижает физиологический метаболизм APP [147, 148].

Еще одним потенциально интересным GIP при нейродегенеративных заболеваниях и, в частности БА, является фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homolog), которая взаимодействует с третьей внутриклеточной петлей 5-HT $_{2C}$ -рецептора и препятствует передаче сигнала посредством PI3K/Akt/PkB-пути (рис. 2) [149]. PTEN регулирует многие клеточные процессы, включая пролиферацию, выживание, энергетический метаболизм, клеточную архитектуру, долгосрочную депрессию нейрональных синапсов [150]. Сверхэкспрессия PTEN у мышей приводит к синаптической депрессии схожей с той, что вызывает A β , который также вызывает PDZ-зависимое перемещение PTEN в постсинаптический компартмент, что, вероятно, представляет собой ключевой механизм синаптической токсичности A β и когнитивных нарушений [150]. С другой стороны, ингибирование PTEN восстанавливает нормальные синаптические функции в клеточных и животных моделях БА [150–153].

Рецептор 5-HT $_4$ способен задействовать различные сигнальные пути, в основном зависящие от G $_s$ - и G $_{13}$ -белков, однако для него также показано вовлечение в G $_q$ - и G $_i$ -зависимую передачу сигнала [154, 155]. Кроме того, 5-HT $_4$ -рецептор способен стимулировать ERK1/2- и β -аррестин-независимые механизмы, требующие активации тирозинкиназы Src, конститутивно ассоциированной с 5-HT $_4$ -рецептором (рис. 2) [156]. В 2012 г. Dhawan и Combs [157] показали, что ингибиро-

вание активности киназы Src ослабляет связанный с A β микроглиоз в модели БА на мышах. Также уже упоминаются клинические испытания препарата саракатиниб (небольшой молекулярный ингибитор с высокой эффективностью в отношении киназ Src и Fyn) для лечения БА [158]. Рецептор 5-HT $_4$ также взаимодействует с α -секретазой ADAM10, которая уже упоминалась выше в контексте регулирующего ее белка SAP97. Взаимодействие рецептора 5-HT $_4$ и ADAM10, вероятно, является важным этапом в конститутивной активации неамилоидогенного расщепления APP и высвобождения растворимых фрагментов sAPP α (рис. 2) [159]. Сам по себе sAPP α , как уже было сказано выше, обладает нейротрофическими и нейропротекторными свойствами, а его высвобождение при конститутивной или агонист-зависимой активации 5-HT $_4$ -рецептора вносит определенный вклад в снижение патологических проявлений, вызванных A β в моделях БА на мышах [159, 160]. Кроме того, ADAM10 способна расщеплять белковые субстраты, вовлеченные в патогенез БА, например, белки, участвующие в формировании синапсов и в передаче сигнала по аксонам [161].

В патогенезе БА, наряду с вышеописанными GIP, выделяют также киназу-5 рецептора, связанного с G-белком (GRK5, G-protein coupled receptor kinase-5), взаимодействующую с терминальным концом 5-HT $_4$ -рецептора и подавляющую ERK1/2-путь и активацию Src-киназы (рис. 2) [162]. Было показано, что дефицит GRK5 связан с ранней стадией БА у людей и в моделях заболевания на мышах, а у старых мышей с нокаутом *Grk5* наблюдалось избирательное нарушение рабочей памяти [163] и повышение в гиппокампе как гиперфосфорилирования тау-белка, так и активности GSK-3 β -киназы, которая участвует в его фосфорилировании [164]. Дефицит GRK5 также способствует возникновению «порочного круга» для дальнейшего увеличения накопления A β , что усугубляет воспалительные процессы, возникающие в ЦНС [165]. Рядом работ показано, что GRK5 регулирует активность GSK-3 β и сама способна фосфорилировать тау-белок *in vitro* (рис. 2). Однако, независимо от изменения уровня GRK5, гиперфосфорилирование тау-белка остается сниженным после ингибирования активности GSK-3 β , что позволяет сделать вывод о специфическом влиянии GRK5-киназы на гиперфосфорилирование тау-белка через модуляцию активности GSK-3 β [164, 166, 167].

Отдельного упоминания заслуживает белок-медиатор ответа коллапсина-2 (CRMR2,

collapsin response mediator protein 2), который поразительно схож с тау-белком и имеет такое же отношение к БА (рис. 2). Как и тау-белок, CRMR2 принимает непосредственное участие в регуляции нейрональной архитектуры. Он также ассоциирован с микротрубочками и регулирует их стабильность, на него действуют те же киназы, и он аналогично может собираться в НФК, способные образовывать комплексы с критическими факторами стабилизации синапсов [168–170]. Большое количество научных коллективов подтверждают определенный вклад гиперфосфорилированного CRMR2 (при участии киназ CDK5 и GSK-3 β) в патогенез БА и предлагают различные подходы по снижению уровня фосфорилирования этого белка [170–175]. Примечательно, что С-конец 5-НТ₄-рецептора содержит определенные последовательности для взаимодействия с CRMR2 без вовлечения PDZ-зависимых механизмов [176]. В клетках нейробластомы рецепторы 5-НТ₄ вызывают G₁₃- и RhoA-зависимое укорочение нейритов и округление клеток, что может вносить определенный вклад в регуляцию нейрональной архитектуры, учитывая их взаимодействие с CRMR2 [177].

Последними из 5-НТ-рецепторов, GIP которых играют вероятную роль в этиопатогенезе БА, являются рецепторы 5-НТ₆ и 5-НТ₇, оба связанные с G_s-белком и повышающие уровень сАМР при активации. Для обоих рецепторов показана конститутивная функция, связанная с CDK5, которая участвует в контроле динамики актинового цитоскелета, миграции нейронов, росте нейритов, морфогенезе синапсов, фосфорилируя необходимые для этого белки (рис. 2) [38, 178]. Ингибиторы CDK5 снижают плотность дендритных шипиков, число которых увеличивается после активации 5-НТ₇-рецептора [111]. CDK5 все чаще становится мишенью для воздействия при БА [179–181]. Тот факт, что CDK5 играет важную роль в гиперфосфорилировании тау-белка, может указывать на вовлеченность рецепторов 5-НТ₇ в регуляцию фосфорилирования и агрегации тау-белка при БА. Эта мысль была развита и подтверждена Labus et al. [38], которые на клеточных и животных моделях показали, что конститутивная активация 5-НТ₇-рецепторов приводит, во-первых, к увеличенной активности CDK5 и, во-вторых, к избыточному фосфорилированию тау-белка с дальнейшим формированием белковых агрегатов. Напротив, ингибирование активности 5-НТ₇-рецепторов при помощи антагонистов приводит к устранению данного эффекта.

При этом нокдаун гена *Htr7* (ген, кодирующий рецептор 5-НТ₇) устраняет нарушения памяти у мышей со сверхэкспрессией мутантной формы тау-белка Tau(R406W), склонной к агрегации. Также авторы сообщили, что на работу CDK5 способна влиять конститутивная активность 5-НТ₇-рецепторов, которые образуют с CDK5 белковые комплексы: в клетках, экспрессирующих 5-НТ₇-рецепторы, наблюдается увеличенная активность CDK5 и избыточное фосфорилирование тау-белка по сравнению с клетками без рецептора. В свою очередь, ингибирование активности рецепторов 5-НТ₇ специфическими лигандами приводило к устранению данного эффекта [38]. На связь 5-НТ₇-рецепторов с нейродегенерацией при БА может указывать также то, что они локализуются в структурах, которые в первую очередь подвержены атрофии у пациентов с БА [6]. Примечательно, что уровень экспрессии 5-НТ₇-рецепторов во фронтальной коре и в таламусе, как и уровень 5-НТ в гиппокампе и миндалине, у пациентов с БА снижен по сравнению со здоровыми людьми [112]. Полногеномный скрининг ассоциаций выявил некоторые однонуклеотидные полиморфизмы, расположенные в непосредственной близости от гена *HTR7* у пациентов с БА [38].

Примечательно, что для CDK5 показана экспрессия во многих тканях, однако ее активатор p35, который также является GIP для 5-НТ₆-рецептора и может взаимодействовать с его С-концом [178], присутствует только в нейронах и при воздействии кальпаина расщепляется до p25, который приводит к патологическому каскаду гиперфосфорилирования тау-белка [26, 43]. Прямое ингибирование CDK5 или комплекса p35/CDK5, как показывают несколько исследований, защищает нейроны от гиперфосфорилирования тау-белка [153, 182].

Стоит также отметить еще несколько GIP для этих двух рецепторов: Fyn — для 5-НТ₆-рецептора и белок S100B — для 5-НТ₇-рецептора (рис. 2). Известно, что Fyn-киназа связывается с С-концом 5-НТ₆-рецептора и повышает опосредованную G-белком передачу сигнала. С другой стороны, активация 5-НТ₆-рецептора запускает фосфорилирование Fyn-киназы, что вносит вклад в активацию сигнального пути ERK1/2 [183]. Опосредованная 5-НТ₆-рецептором активация Fyn-киназы регулирует FAK-киназу, вовлеченную в поддержание нормального развития астроглии, роста нейритов, передачи сигналов между клетками и общей структурной целостности клеток [184]. При БА Fyn-киназа индуцирует преждевременную ги-

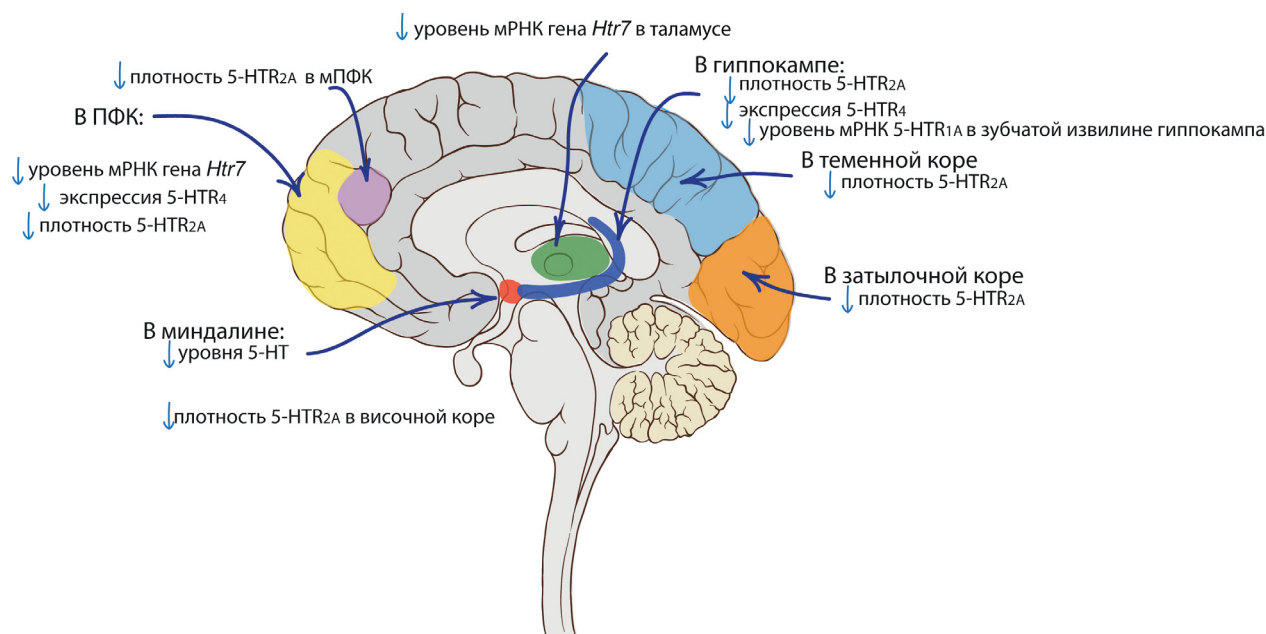


Рис. 3. Изменение ключевых элементов серотониновой системы мозга при БА. 5-HT_{1A} — рецептор 5-НТ_{1A}; 5-HT_{2A} — рецептор 5-НТ_{2A}; 5-HT₄ — рецептор 5-НТ₄

бель нейронов и синапсотоксичность [185], принимает участие в гиперфосфорилировании тау-белка [186–188], играет роль в регуляции продукции Аβ и опосредует Аβ-индуцированную нейротоксичность [187]. В связи с этим большое количество работ указывают на то, что ингибирование Gyn-киназы может быть полезно при лечении БА [158, 187, 189–191].

Белок S100B связывается с 5-НТ₇-рецептором через участки на третьей внутриклеточной петле и негативно влияет на продукцию cAMP, индуцируемую этим рецептором [192]. В совокупности функционирование S100B обеспечивает развитие и созревание мозга млекопитающих, однако его длительное или обширное воздействие может привести к нейродегенерации. Две важные функции S100B в этом отношении — его роль в развитии и пластичности 5-НТ-системы мозга и его роль в каскаде глияльных изменений, связанных с нейровоспалением [193]. Также S100B играет роль в связывании кальция и в основном присутствует в астроцитах (которые также признаются задействованными в патогенезе БА), о чем говорит большинство работ, направленных на исследование S100B в качестве мишени для терапии БА [193–197].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, множество фармакологических, биохимических и молекулярно-биологических данных указывают на то, что цен-

тральная 5-НТ-система мозга играет важную роль в механизмах развития БА и вызываемых ею когнитивных и поведенческих патологий. Комплексный анализ этих данных позволяет выявить ключевые рецепторы и опосредованные ими сигнальные пути, оказывающие влияние на патологическое агрегирование Аβ и тау-белка (рис. 2). Многочисленные работы указывают на то, что определенные воздействия на отдельные типы 5-НТ-рецепторов и/или связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукторы и сигнальные каскады могут препятствовать формированию патологических агрегатов Аβ и тау-белка, являющихся основными гистопатологическими признаками заболевания и причиной гибели клеток мозга страдающих БА людей. На сегодняшний день среди 5-НТ-рецепторов наиболее перспективными в плане использования в качестве мишеней для коррекции тау- и амилоидопатий представляются 5-НТ₇-рецепторы, поскольку недавними работами показано вовлечение этих рецепторов в механизмы, лежащие в основе формирования патологических агрегатов Аβ и тау-белка, посредством взаимодействия рецепторов с киназой CDK5, играющей существенную роль в развитии БА. С другой стороны, 5-НТ₆-рецепторы связаны с Gyn-киназой, также принимающей участие в механизмах развития заболевания, а сигнальные каскады рецепторов 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{2A} вовлекают α- и β-секретазы, имеющие решающее значение в формировании агрегатов Аβ.

Примечательно также существенное снижение функциональной активности 5-НТ-системы как в мозге пациентов, страдающих БА, так и в животных моделях заболевания, отражающееся в снижении экспрессии ключевых генов 5-НТ-системы и уровня метаболизма самого нейротрансмиттера (рис. 3). Дегенерация 5-НТ-системы, несомненно, играет важную роль в связанных с БА когнитивных и поведенческих нарушениях. Однако, принимая во внимание роль 5-НТ-системы мозга в модуляции морфогенеза головного мозга, а также в процессах миграции, пролиферации, дифференцировки, созревании и программируемой гибели нейронов [198], можно предположить, что снижение 5-НТ-нейротрансмиссии может являться одной из причин развития патологической агрегации Аβ и тау-белка.

Вклад авторов. Д.В. Еремин — написание статьи, редактирование текста; Е.М. Кондаурова — написание статьи, редактирование текста; А.Я. Родный — создание рисунков, описание внутриклеточных механизмов; К.А. Молобекова — написание статьи; Д.А. Кудлай — редактирование текста; В.С. Науменко — общее руководство, редактирование текста, получение финансирования.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00011).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Querfurth, H. W., and LaFerla, F. M. (2010) Alzheimer's disease, *New Eng. J. Med.*, **362**, 329-344, doi: 10.1056/NEJMra0909142.
2. Selkoe, D. J. (2004) Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies, *Ann. Int. Med.*, **140**, 627-638, doi: 10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00047.
3. Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., and Nair, M. (2019) Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics, *Int. J. Nanomed.*, **14**, 5541-5554, doi: 10.2147/IJN.S200490.
4. Cacace, R., Sleegers, K., and Van Broeckhoven, C. (2016) Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited, *Alzheimers Dement.*, **12**, 733-748, doi: 10.1016/j.jalz.2016.01.012.
5. Bettens, K., Sleegers, K., and Van Broeckhoven, C. (2010) Current status on Alzheimer's disease molecular genetics: from past, to present, to future, *Human Mol. Genet.*, **19**, R4-R11, doi: 10.1093/hmg/ddq142.
6. Atri, A., Goldfarb, D., Sheard, S., and Shaughnessy, L. (2019) Current and emerging solutions to challenges in the management of Alzheimer's disease, *J. Clin. Psychiatry*, **80**, 6, doi: 10.4088/JCP.MS18002AH3C.
7. Pollock, N. J., Mirra, S. S., Binder, L. I., Hansen, L. A., and Wood, J. G. (1986) Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein, tau, *Lancet*, **2**, 1211, doi: 10.1016/s0140-6736(86)92212-9.
8. Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., and Binder, L. I. (1986) Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 4913-4917, doi: 10.1073/pnas.83.13.4913.
9. Kosik, K. S., Joachim, C. L., and Selkoe, D. J. (1986) Microtubule-associated protein tau (tau) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 4044-4048, doi: 10.1073/pnas.83.11.4044.
10. Brion, J. P., Couck, A. M., Passareiro, E., and Flament-Durand, J. (1985) Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: an immunohistochemical study, *J. Submicrosc. Cytol.*, **17**, 89-96.
11. Glenner, G. G., and Wong, C. W. (1984) Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **122**, 1131-1135, doi: 10.1016/0006-291x(84)91209-9.
12. Quideville, A., Boulouard, M., Hamidouche, K., Da Silva Costa-Aze, V., Nee, G., Rochais, C., Dallemagne, P., Fabis, F., Freret, T., and Bouet, V. (2015) Chronic activation of 5-HT₄ receptors or blockade of 5-HT₆ receptors improve memory performances, *Behav. Brain Res.*, **293**, 10-17, doi: 10.1016/j.bbr.2015.07.020.
13. Jahreis, K., Bruge, A., Borsdorf, S., Muller, F. E., Sun, W., Jia, S., Kang, D. M., Boesen, N., Shin, S., Lim, S., Koroleva, A., Satala, G., Bojarski, A. J., Rakusa, E., Fink, A., Doblhammer-Reiter, G., Kim, Y. K., Dityatev, A., Ponimaskin, E., and Labus, J. (2023) Amisulpride as a potential disease-modifying drug in the treatment of tauopathies, *Alzheimers Dement.*, doi: 10.1002/alz.13090.
14. Kucwaj-Brysz, K., Baltrukevich, H., Czarnota, K., and Handzlik, J. (2021) Chemical update on the potential for serotonin 5-HT₆ and 5-HT₇ receptor agents in the

- treatment of Alzheimer's disease, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **49**, 128275, doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128275.
15. Paroni, G., Bisceglia, P., and Seripa, D. (2019) Understanding the amyloid hypothesis in Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **68**, 493-510, doi: 10.3233/JAD-180802.
 16. Kametani, F., and Hasegawa, M. (2018) Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease, *Front. Neurosci.*, **12**, 25, doi: 10.3389/fnins.2018.00025.
 17. Ricciarelli, R., and Fedele, E. (2017) The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's disease: it's time to change our mind, *Curr. Neuropsychopharmacol.*, **15**, 926-935, doi: 10.2174/1570159X15666170116143743.
 18. Selkoe, D. J., and Hardy, J. (2016) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years, *EMBO Mol. Med.*, **8**, 595-608, doi: 10.15252/emmm.201606210.
 19. Zhang, H., and Zheng, Y. (2019) β amyloid hypothesis in Alzheimer's disease: pathogenesis, prevention, and management, *Acad. Med. Sin.*, **41**, 702-708, doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.10875.
 20. Jang, S. S., and Chung, H. J. (2016) Emerging link between Alzheimer's disease and homeostatic synaptic plasticity, *Neural Plasticity*, **2016**, 7969272, doi: 10.1155/2016/7969272.
 21. Kunkle, B. W., Grenier-Boley, B., Sims, R., Bis, J. C., Damotte, V., Naj, A. C., Boland, A., Vronskaya, M., van der Lee, S. J., Amlie-Wolf, A., Bellenguez, C., Frizatti, A., Chouraki, V., Martin, E. R., Sleegers, K., Badarinarayan, N., Jakobsdottir, J., Hamilton-Nelson, K. L., Moreno-Grau, S., Olsaso, R., et al. (2019) Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing, *Nat. Genet.*, **51**, 414-430, doi: 10.1038/s41588-019-0358-2.
 22. Bis, J. C., Jian, X., Kunkle, B. W., Chen, Y., Hamilton-Nelson, K. L., Bush, W. S., Salerno, W. J., Lancour, D., Ma, Y., Renton, A. E., Marcora, E., Farrell, J. J., Zhao, Y., Qu, L., Ahmad, S., Amin, N., Amouyel, P., Beecham, G. W., Below, J. E., Campion, D., et al. (2020) Whole exome sequencing study identifies novel rare and common Alzheimer's-Associated variants involved in immune response and transcriptional regulation, *Mol. Psychiatry*, **25**, 1859-1875, doi: 10.1038/s41380-018-0112-7.
 23. Kumar, D. K., Choi, S. H., Washicosky, K. J., Eimer, W. A., Tucker, S., Ghofrani, J., Lefkowitz, A., McColl, G., Goldstein, L. E., Tanzi, R. E., and Moir, R. D. (2016) Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease, *Sci. Transl. Med.*, **8**, 340ra372, doi: 10.1126/scitranslmed.aaf1059.
 24. Li, N. M., Liu, K. F., Qiu, Y. J., Zhang, H. H., Nakanishi, H., and Qing, H. (2019) Mutations of beta-amyloid precursor protein alter the consequence of Alzheimer's disease pathogenesis, *Neural Regener. Res.*, **14**, 658-665, doi: 10.4103/1673-5374.247469.
 25. Tcw, J., and Goate, A. M. (2017) Genetics of β -amyloid precursor protein in Alzheimer's disease, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **7**, a024539, doi: 10.1101/cshperspect.a024539.
 26. Maitra, S., and Vincent, B. (2022) Cdk5-p25 as a key element linking amyloid and tau pathologies in Alzheimer's disease: mechanisms and possible therapeutic interventions, *Life Sci.*, **308**, 120986, doi: 10.1016/j.lfs.2022.120986.
 27. Breijyeh, Z., and Karaman, R. (2020) Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment, *Molecules*, **25**, 5789, doi: 10.3390/molecules25245789.
 28. Avila, J., Lucas, J. J., Perez, M., and Hernandez, F. (2004) Role of tau protein in both physiological and pathological conditions, *Physiol. Rev.*, **84**, 361-384, doi: 10.1152/physrev.00024.2003.
 29. Jouanne, M., Rault, S., and Voisin-Chiret, A. S. (2017) Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: an attractive target for the development of novel therapeutic agents, *Eur. J. Med. Chem.*, **139**, 153-167, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.070.
 30. Ganguly, P., Do, T. D., Larini, L., LaPointe, N. E., Sercel, A. J., Shade, M. F., Feinstein, S. C., Bowers, M. T., and Shea, J. E. (2015) Tau assembly: the dominant role of PHF6 (VQIVYK) in microtubule binding region repeat R3, *J. Phys. Chem. B*, **119**, 4582-4593, doi: 10.1021/acs.jpcc.5b00175.
 31. Martin, L., Latypova, X., Wilson, C. M., Magnaudeix, A., Perrin, M. L., Yardin, C., and Terro, F. (2013) Tau protein kinases: involvement in Alzheimer's disease, *Ageing Res. Rev.*, **12**, 289-309, doi: 10.1016/j.arr.2012.06.003.
 32. Tapia-Rojas, C., Cabezas-Opazo, F., Deaton, C. A., Vergara, E. H., Johnson, G. V. W., and Quintanilla, R. A. (2019) It's all about tau, *Progress Neurobiol.*, **175**, 54-76, doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.005.
 33. Ando, K., Oka, M., Ohtake, Y., Hayashishita, M., Shimizu, S., Hisanaga, S., and Iijima, K. M. (2016) Tau phosphorylation at Alzheimer's disease-related Ser356 contributes to tau stabilization when PAR-1/MARK activity is elevated, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **478**, 929-934, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.053.
 34. Dickey, C. A., Kamal, A., Lundgren, K., Klosak, N., Bailey, R. M., Dunmore, J., Ash, P., Shoraka, S., Zlatkovic, J., Eckman, C. B., Patterson, C., Dickson, D. W., Nahman, N. S. Jr., Hutton, M., Burrows, F., and Petrucelli, L. (2007) The high-affinity HSP90-CHIP complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins, *J. Clin. Invest.*, **117**, 648-658, doi: 10.1172/JCI29715.
 35. Schneider, A., Biernat, J., von Bergen, M., Mandelkow, E., and Mandelkow, E. M. (1999) Phosphorylation that detaches tau protein from microtubules (Ser262, Ser214) also protects it against aggregation into Alzheimer paired helical filaments, *Biochemistry*, **38**, 3549-3558, doi: 10.1021/bi981874p.

36. Wang, Y., and Mandelkow, E. (2016) Tau in physiology and pathology, *Nat. Rev. Neurosci.*, **17**, 5-21, doi: 10.1038/nrn.2015.1.
37. Morsch, R., Simon, W., and Coleman, P. D. (1999) Neurons may live for decades with neurofibrillary tangles, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **58**, 188-197, doi: 10.1097/00005072-199902000-00008.
38. Labus, J., Rohrs, K. F., Ackmann, J., Varbanov, H., Muller, F. E., Jia, S., Jahreis, K., Vollbrecht, A. L., Butzlaff, M., Schill, Y., Guseva, D., Bohm, K., Kaushik, R., Bijata, M., Marin, P., Chaumont-Dubel, S., Zeug, A., Dityatev, A., and Ponimaskin, E. (2021) Amelioration of Tau pathology and memory deficits by targeting 5-HT₇ receptor, *Progr. Neurobiol.*, **197**, 101900, doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101900.
39. Clavaguera, F., Bolmont, T., Crowther, R. A., Abramowski, D., Frank, S., Probst, A., Fraser, G., Stalder, A. K., Beibel, M., Staufenbiel, M., Jucker, M., Goedert, M., and Tolnay, M. (2009) Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain, *Nat. Cell Biol.*, **11**, 909-913, doi: 10.1038/ncb1901.
40. Kolarova, M., Garcia-Sierra, F., Bartos, A., Ricny, J., and Ripova, D. (2012) Structure and pathology of tau protein in Alzheimer's disease, *Int. J. Alzheimer's Dis.*, **2012**, 731526, doi: 10.1155/2012/731526.
41. Takashima, A., Noguchi, K., Michel, G., Mercken, M., Hoshi, M., Ishiguro, K., and Imahori, K. (1996) Exposure of rat hippocampal neurons to amyloid beta peptide (25-35) induces the inactivation of phosphatidyl inositol-3 kinase and the activation of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 beta, *Neurosci. Lett.*, **203**, 33-36, doi: 10.1016/0304-3940(95)12257-5.
42. Costa, L., Tempio, A., Lacivita, E., Leopoldo, M., and Ciranna, L. (2021) Serotonin 5-HT₇ receptors require cyclin-dependent kinase 5 to rescue hippocampal synaptic plasticity in a mouse model of Fragile X syndrome, *Eur. J. Neurosci.*, **54**, 4124-4132, doi: 10.1111/ejn.15246.
43. Shukla, V., Skuntz, S., and Pant, H. C. (2012) Deregulated Cdk5 activity is involved in inducing Alzheimer's disease, *Arch. Med. Res.*, **43**, 655-662, doi: 10.1016/j.arcmed.2012.10.015.
44. Cruz, J. C., Tseng, H. C., Goldman, J. A., Shih, H., and Tsai, L. H. (2003) Aberrant Cdk5 activation by p25 triggers pathological events leading to neurodegeneration and neurofibrillary tangles, *Neuron*, **40**, 471-483, doi: 10.1016/s0896-6273(03)00627-5.
45. Simic, G., Babic Leko, M., Wray, S., Harrington, C. R., Delalle, I., Jovanov-Milosevic, N., Bazadona, D., Buee, L., de Silva, R., Di Giovanni, G., Wischik, C. M., and Hof, P. R. (2017) Monoaminergic neuropathology in Alzheimer's disease, *Progr. Neurobiol.*, **151**, 101-138, doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.04.001.
46. Morgese, M. G., and Trabace, L. (2019) Monoaminergic system modulation in depression and Alzheimer's disease: a new standpoint? *Front. Pharmacol.*, **10**, 483, doi: 10.3389/fphar.2019.00483.
47. Murley, A. G., and Rowe, J. B. (2018) Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration, *Brain J. Neurol.*, **141**, 1263-1285, doi: 10.1093/brain/awx327.
48. Huey, E. D., Putnam, K. T., and Grafman, J. (2006) A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia, *Neurology*, **66**, 17-22, doi: 10.1212/01.wnl.0000191304.55196.4d.
49. Mufson, E. J., Kelley, C., and Perez, S. E. (2021) Chronic traumatic encephalopathy and the nucleus basalis of Meynert, *Handbook Clin. Neurol.*, **182**, 9-29, doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00002-2.
50. Vertes, R. P., Fortin, W. J., and Crane, A. M. (1999) Projections of the median raphe nucleus in the rat, *J. Compar. Neurol.*, **407**, 555-582, doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19990517)407:4<555::AID-CNE7>3.0.CO;2-E.
51. Vertes, R. P. (1991) A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat, *J. Compar. Neurol.*, **313**, 643-668, doi: 10.1002/cne.903130409.
52. Audet, M. A., Descarries, L., and Doucet, G. (1989) Quantified regional and laminar distribution of the serotonin innervation in the anterior half of adult rat cerebral cortex, *J. Chem. Neuroanat.*, **2**, 29-44.
53. Rodriguez, J. J., Noristani, H. N., and Verkhatsky, A. (2012) The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease, *Progr. Neurobiol.*, **99**, 15-41, doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.06.010.
54. Jankowska, A., Wesolowska, A., Pawlowski, M., and Chlon-Rzepa, G. (2018) Multi-target-directed ligands affecting serotonergic neurotransmission for Alzheimer's disease therapy: advances in chemical and biological research, *Curr. Med. Chem.*, **25**, 2045-2067, doi: 10.2174/0929867324666170529122802.
55. Tajeddinn, W., Persson, T., Calvo-Garrido, J., Seed Ahmed, M., Maioli, S., Vijayaraghavan, S., Kazokoglu, M. S., Parrado-Fernandez, C., Yoshitake, T., Kehr, J., Francis, P., Winblad, B., Hoglund, K., Cedazo-Minguez, A., and Aarsland, D. (2016) Pharmacological modulations of the serotonergic system in a cell-model of familial Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **53**, 349-361, doi: 10.3233/JAD-160046.
56. Lyness, S. A., Zarow, C., and Chui, H. C. (2003) Neuron loss in key cholinergic and aminergic nuclei in Alzheimer disease: a meta-analysis, *Neurobiol. Aging*, **24**, 1-23, doi: 10.1016/s0197-4580(02)00057-x.
57. Aletrino, M. A., Vogels, O. J., Van Domburg, P. H., and Ten Donkelaar, H. J. (1992) Cell loss in the nucleus raphes dorsalis in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, **13**, 461-468, doi: 10.1016/0197-4580(92)90073-7.
58. Thomas, A. J., Hendriksen, M., Piggott, M., Ferrier, I. N., Perry, E., Ince, P., and O'Brien, J. T. (2006)

- A study of the serotonin transporter in the prefrontal cortex in late-life depression and Alzheimer's disease with and without depression, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **32**, 296-303, doi: 10.1111/j.1365-2990.2006.00728.x.
59. Palmer, A. M., Francis, P. T., Bowen, D. M., Benton, J. S., Neary, D., Mann, D. M., and Snowden, J. S. (1987) Catecholaminergic neurones assessed ante-mortem in Alzheimer's disease, *Brain Res.*, **414**, 365-375, doi: 10.1016/0006-8993(87)90018-7.
 60. Palmer, A. M., Wilcock, G. K., Esiri, M. M., Francis, P. T., and Bowen, D. M. (1987) Monoaminergic innervation of the frontal and temporal lobes in Alzheimer's disease, *Brain Res.*, **401**, 231-238, doi: 10.1016/0006-8993(87)91408-9.
 61. Palmer, A. M., Francis, P. T., Benton, J. S., Sims, N. R., Mann, D. M., Neary, D., Snowden, J. S., and Bowen, D. M. (1987) Presynaptic serotonergic dysfunction in patients with Alzheimer's disease, *J. Neurochem.*, **48**, 8-15, doi: 10.1111/j.1471-4159.1987.tb13120.x.
 62. Tajeddinn, W., Fereshtehnejad, S. M., Seed Ahmed, M., Yoshitake, T., Kehr, J., Shahnaz, T., Milovanovic, M., Behbahani, H., Hoglund, K., Winblad, B., Cedazo-Minguez, A., Jelic, V., Jaremo, P., and Aarsland, D. (2016) Association of platelet serotonin levels in Alzheimer's disease with clinical and cerebrospinal fluid markers, *J. Alzheimer's Dis.*, **53**, 621-630, doi: 10.3233/JAD-160022.
 63. Prokselj, T., Jerin, A., Muck-Seler, D., and Kogoj, A. (2014) Decreased platelet serotonin concentration in Alzheimer's disease with involuntary emotional expression disorder, *Neurosci. Lett.*, **578**, 71-74, doi: 10.1016/j.neulet.2014.06.034.
 64. Ehrhardt, S., Porsteinsson, A. P., Munro, C. A., Rosenberg, P. B., Pollock, B. G., Devanand, D. P., Mintzer, J., Rajji, T. K., Ismail, Z., Schneider, L. S., Baksh, S. N., Drye, L. T., Avramopoulos, D., Shade, D. M., Lyketsos, C. G., and Group, S. C. R. (2019) Escitalopram for agitation in Alzheimer's disease (S-CitAD): Methods and design of an investigator-initiated, randomized, controlled, multicenter clinical trial, *Alzheimers Dement.*, **15**, 1427-1436, doi: 10.1016/j.jalz.2019.06.4946.
 65. Porsteinsson, A. P., Keltz, M. A., and Smith, J. S. (2014) Role of citalopram in the treatment of agitation in Alzheimer's disease, *Neurodegener. Dis. Management.*, **4**, 345-349, doi: 10.2217/nmt.14.35.
 66. Porsteinsson, A. P., Drye, L. T., Pollock, B. G., Devanand, D. P., Frangakis, C., Ismail, Z., Marano, C., Meinert, C. L., Mintzer, J. E., Munro, C. A., Pelton, G., Rabins, P. V., Rosenberg, P. B., Schneider, L. S., Shade, D. M., Weintraub, D., Yesavage, J., and Lyketsos, C. G. for the CitAD Research Group (2014) Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial, *Jama*, **311**, 682-691, doi: 10.1001/jama.2014.93.
 67. Xie, Y., Liu, P. P., Lian, Y. J., Liu, H. B., and Kang, J. S. (2019) The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cognitive function in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia: focusing on fluoxetine with long follow-up periods, *Signal Transduct. Target. Ther.*, **4**, 30, doi: 10.1038/s41392-019-0064-7.
 68. Sharp, T., and Barnes, N. M. (2020) Central 5-HT receptors and their function; present and future, *Neuropharmacology*, **177**, 108155, doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108155.
 69. Humphrey, P. P., and Barnard, E. A. (1998) International Union of Pharmacology. XIX. The IUPHAR receptor code: a proposal for an alphanumeric classification system, *Pharmacol. Rev.*, **50**, 271-277.
 70. Pauwels, P. J. (2000) Diverse signalling by 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors, *Biochem. Pharmacol.*, **60**, 1743-1750, doi: 10.1016/s0006-2952(00)00476-7.
 71. Rojas, P. S., Aguayo, F., Neira, D., Tejos, M., Aliaga, E., Munoz, J. P., Parra, C. S., and Fiedler, J. L. (2017) Dual effect of serotonin on the dendritic growth of cultured hippocampal neurons: Involvement of 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors, *Mol. Cell. Neurosci.*, **85**, 148-161, doi: 10.1016/j.mcn.2017.09.009.
 72. Papoucheva, E., Dumuis, A., Sebben, M., Richter, D. W., and Ponimaskin, E. G. (2004) The 5-hydroxytryptamine(1A) receptor is stably palmitoylated, and acylation is critical for communication of receptor with Gi protein, *J. Biol. Chem.*, **279**, 3280-3291, doi: 10.1074/jbc.M308177200.
 73. Barnes, N. M., and Sharp, T. (1999) A review of central 5-HT receptors and their function, *Neuropharmacology*, **38**, 1083-1152, doi: 10.1016/S0028-3908(99)00010-6.
 74. Albert, P. R., and Vahid-Ansari, F. (2019) The 5-HT_{1A} receptor: signaling to behavior, *Biochimie*, **161**, 34-45, doi: 10.1016/j.biochi.2018.10.015.
 75. Ogren, S. O., Eriksson, T. M., Elvander-Tottie, E., D'Addario, C., Ekstrom, J. C., Svenningsson, P., Meister, B., Kehr, J., and Stiedl, O. (2008) The role of 5-HT_{1A} receptors in learning and memory, *Behav. Brain Res.*, **195**, 54-77, doi: 10.1016/j.bbr.2008.02.023.
 76. Carhart-Harris, R. L., and Nutt, D. J. (2017) Serotonin and brain function: a tale of two receptors, *J. Psychopharmacol.*, **31**, 1091-1120, doi: 10.1177/0269881117725915.
 77. Verduran, M., Chauveau, F., Daoust, A., Morel, A. L., Bonnefoi, F., Liger, F., Berod, A., and Zimmer, L. (2016) Differential effects of amyloid-beta 1-40 and 1-42 fibrils on 5-HT_{1A} serotonin receptors in rat brain, *Neurobiol. Aging*, **40**, 11-21, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.12.008.
 78. Verduran, M., Berod, A., Le Bars, D., and Zimmer, L. (2011) Effects of amyloid-beta peptides on the serotonergic 5-HT_{1A} receptors in the rat hippocampus, *Neurobiol. Aging*, **32**, 103-114, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.01.008.

79. Afshar, S., Shahidi, S., Rohani, A. H., Komaki, A., and Asl, S. S. (2018) The effect of NAD-299 and TCB-2 on learning and memory, hippocampal BDNF levels and amyloid plaques in Streptozotocin-induced memory deficits in male rats, *Psychopharmacology (Berl)*, **235**, 2809-2822, doi: 10.1007/s00213-018-4973-x.
80. Afshar, S., Shahidi, S., Rohani, A. H., Soleimani Asl, S., and Komaki, A. (2019) Protective effects of 5-HT_{1A} receptor antagonist and 5-HT_{2A} receptor agonist on the biochemical and histological features in a rat model of Alzheimer's disease, *J. Chem. Neuroanat.*, **96**, 140-147, doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.01.008.
81. Wang, M., Zong, H. F., Chang, K. W., Han, H., Yasir Rizvi, M., Iffat Neha, S., Li, Z. Y., Yang, W. N., and Qian, Y. H. (2020) 5-HT_{1A}R alleviates A β -induced cognitive decline and neuroinflammation through crosstalk with NF- κ B pathway in mice, *Int. Immunopharmacol.*, **82**, 106354, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106354.
82. Shruster, A., and Offen, D. (2014) Targeting neurogenesis ameliorates danger assessment in a mouse model of Alzheimer's disease, *Behav. Brain Res.*, **261**, 193-201, doi: 10.1016/j.bbr.2013.12.028.
83. Wang, Y. J., Ren, Q. G., Gong, W. G., Wu, D., Tang, X., Li, X. L., Wu, F. F., Bai, F., Xu, L., and Zhang, Z. J. (2016) Escitalopram attenuates beta-amyloid-induced tau hyperphosphorylation in primary hippocampal neurons through the 5-HT_{1A} receptor mediated Akt/GSK-3 β pathway, *Oncotarget*, **7**, 13328-13339, doi: 10.18632/oncotarget.7798.
84. Ren, Q. G., Wang, Y. J., Gong, W. G., Zhou, Q. D., Xu, L., and Zhang, Z. J. (2015) Escitalopram ameliorates forskolin-induced tau hyperphosphorylation in HEK239/tau441 cells, *J. Mol. Neurosci.*, **56**, 500-508, doi: 10.1007/s12031-015-0519-4.
85. Park, Y. S., and Sung, K. W. (2019) Selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram inhibits 5-HT₃ receptor currents in NCB-20 cells, *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, **23**, 509-517, doi: 10.4196/kjpp.2019.23.6.509.
86. Werner, F. M., and Covenas, R. (2016) Serotonergic drugs: agonists/antagonists at specific serotonergic subreceptors for the treatment of cognitive, depressive and psychotic symptoms in Alzheimer's disease, *Curr. Pharmaceut. Design*, **22**, 2064-2071, doi: 10.2174/1381612822666160127113524.
87. Odagaki, Y., Kinoshita, M., Ota, T., Javier Meana, J., Callado, L. F., and Garcia-Sevilla, J. A. (2017) Functional activation of G α_q coupled to 5-HT_{2A} receptor and M₁ muscarinic acetylcholine receptor in postmortem human cortical membranes, *J. Neural Transm.*, **124**, 1123-1133, doi: 10.1007/s00702-017-1749-0.
88. Zifa, E., and Fillion, G. (1992) 5-Hydroxytryptamine receptors, *Pharmacol. Rev.*, **44**, 401-458.
89. Blin, J., Baron, J. C., Dubois, B., Crouzel, C., Fiorelli, M., Attar-Levy, D., Pillon, B., Fournier, D., Vidailhet, M., and Agid, Y. (1993) Loss of brain 5-HT₂ receptors in Alzheimer's disease. In vivo assessment with positron emission tomography and [18F]setoperone, *Brain*, **116**, 497-510, doi: 10.1093/brain/116.3.497.
90. Holm, P., Ettrup, A., Klein, A. B., Santini, M. A., El-Sayed, M., Elvang, A. B., Stensbol, T. B., Mikkelsen, J. D., Knudsen, G. M., and Aznar, S. (2010) Plaque deposition dependent decrease in 5-HT_{2A} serotonin receptor in AbetaPPswe/PS1dE9 amyloid overexpressing mice, *J. Alzheimer's Dis.*, **20**, 1201-1213, doi: 10.3233/JAD-2010-100117.
91. Lai, M. K., Tsang, S. W., Alder, J. T., Keene, J., Hope, T., Esiri, M. M., Francis, P. T., and Chen, C. P. (2005) Loss of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem temporal cortex correlates with rate of cognitive decline in Alzheimer's disease, *Psychopharmacology (Berl)*, **179**, 673-677, doi: 10.1007/s00213-004-2077-2.
92. Marner, L., Frokjaer, V. G., Kalbitzer, J., Lehel, S., Madsen, K., Baare, W. F., Knudsen, G. M., and Hasselbalch, S. G. (2012) Loss of serotonin 2A receptors exceeds loss of serotonergic projections in early Alzheimer's disease: a combined [11C]DASB and [18F]altanserin-PET study, *Neurobiol. Aging*, **33**, 479-487, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.023.
93. Nitsch, R. M., Deng, M., Growdon, J. H., and Wurtman, R. J. (1996) Serotonin 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion, *J. Biol. Chem.*, **271**, 4188-4194, doi: 10.1074/jbc.271.8.4188.
94. Lu, J., Zhang, C., Lv, J., Zhu, X., Jiang, X., Lu, W., Lu, Y., Tang, Z., Wang, J., and Shen, X. (2021) Antiallergic drug desloratadine as a selective antagonist of 5HT_{2A} receptor ameliorates pathology of Alzheimer's disease model mice by improving microglial dysfunction, *Aging Cell*, **20**, e13286, doi: 10.1111/acer.13286.
95. Busceti, C. L., Di Pietro, P., Rizzo, B., Traficante, A., Biagioni, F., Nistico, R., Fornai, F., Battaglia, G., Nicoletti, F., and Bruno, V. (2015) 5-HT_{2C} serotonin receptor blockade prevents tau protein hyperphosphorylation and corrects the defect in hippocampal synaptic plasticity caused by a combination of environmental stressors in mice, *Pharmacol. Res.*, **99**, 258-268, doi: 10.1016/j.phrs.2015.06.017.
96. Bockaert, J., Claeysen, S., Compan, V., and Dumuis, A. (2004) 5-HT₄ receptors, *Curr. Drug Targets*, **3**, 39-51, doi: 10.2174/1568007043482615.
97. Fisher, J. R., Wallace, C. E., Tripoli, D. L., Sheline, Y. I., and Cirrito, J. R. (2016) Redundant Gs-coupled serotonin receptors regulate amyloid-beta metabolism in vivo, *Mol. Neurodegener.*, **11**, 45, doi: 10.1186/s13024-016-0112-5.
98. King, M. V., Marsden, C. A., and Fone, K. C. (2008) A role for the 5-HT_{1A}, 5-HT₄ and 5-HT₆ receptors in learning and memory, *Trends Pharmacol. Sci.*, **29**, 482-492, doi: 10.1016/j.tips.2008.07.001.

99. Rebholz, H., Friedman, E., and Castello, J. (2018) Alterations of expression of the serotonin 5-HT₄ receptor in brain disorders, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 3581, doi: 10.3390/ijms19113581.
100. Madsen, K., Neumann, W. J., Holst, K., Marnier, L., Haahr, M. T., Lehel, S., Knudsen, G. M., and Hasselbalch, S. G. (2011) Cerebral serotonin 4 receptors and amyloid-beta in early Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **26**, 457-466, doi: 10.3233/JAD-2011-110056.
101. Baranger, K., Giannoni, P., Girard, S. D., Girot, S., Gaven, F., Stephan, D., Migliorati, M., Khrestchatsky, M., Bockaert, J., Marchetti-Gauthier, E., Rivera, S., Claeyens, S., and Roman, F. S. (2017) Chronic treatments with a 5-HT₄ receptor agonist decrease amyloid pathology in the entorhinal cortex and learning and memory deficits in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease, *Neuropharmacology*, **126**, 128-141, doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.031.
102. Lecoutey, C., Hedou, D., Freret, T., Giannoni, P., Gaven, F., Since, M., Bouet, V., Ballandonne, C., Corvaisier, S., Malzert Freon, A., Mignani, S., Cresteil, T., Boulouard, M., Claeyens, S., Rochais, C., and Dallemagne, P. (2014) Design of donecopride, a dual serotonin subtype 4 receptor agonist/acetylcholinesterase inhibitor with potential interest for Alzheimer's disease treatment, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, E3825-E3830, doi: 10.1073/pnas.1410315111.
103. Lalut, J., Karila, D., Dallemagne, P., and Rochais, C. (2017) Modulating 5-HT₄ and 5-HT₆ receptors in Alzheimer's disease treatment, *Fut. Med. Chem.*, **9**, 781-795, doi: 10.4155/fmc-2017-0031.
104. Nirogi, R., Mohammed, A. R., Shinde, A. K., Gagginapally, S. R., Kancharla, D. M., Ravella, S. R., Bogaraju, N., Middekadi, V. R., Subramanian, R., Palacharla, R. C., Benade, V., Muddana, N., Abraham, R., Medapati, R. B., Thenttu, J. B., Mekala, V. R., Petlu, S., Lingavarapu, B. B., Yarra, S., Kagita, N., et al. (2021) Discovery and Preclinical Characterization of Usmarapride (SUVN-D4010): A potent, selective 5-HT₄ receptor partial agonist for the treatment of cognitive deficits associated with Alzheimer's disease, *J. Med. Chem.*, **64**, 10641-10665, doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00703.
105. Wichur, T., Pasięka, A., Godyn, J., Panek, D., Goral, I., Latacz, G., Honkisz-Orzechowska, E., Bucki, A., Siwek, A., Gluch-Lutwin, M., Knez, D., Brazzolotto, X., Gobec, S., Kolaczowski, M., Sabate, R., Malawska, B., and Wieckowska, A. (2021) Discovery of 1-(phenylsulfonyl)-1H-indole-based multifunctional ligands targeting cholinesterases and 5-HT₆ receptor with anti-aggregation properties against amyloid-beta and tau, *Eur. J. Med. Chem.*, **225**, 113783, doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113783.
106. Hashemi-Firouzi, N., Shahidi, S., Soleimani-Asl, S., and Komaki, A. (2018) 5-Hydroxytryptamine receptor 6 antagonist, SB258585 exerts neuroprotection in a rat model of Streptozotocin-induced Alzheimer's disease, *Metab. Brain Dis.*, **33**, 1243-1253, doi: 10.1007/s11011-018-0228-0.
107. Ivachtchenko, A. V., Lavrovsky, Y., and Okun, I. (2016) AVN-101: a multi-target drug candidate for the treatment of CNS disorders, *J. Alzheimer's Dis.*, **53**, 583-620, doi: 10.3233/JAD-151146.
108. Ivachtchenko, A. V., Lavrovsky, Y., and Ivanenkov, Y. A. (2016) AVN-211, novel and highly selective 5-HT₆ receptor small molecule antagonist, for the treatment of Alzheimer's disease, *Mol. Pharmacol.*, **13**, 945-963, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00830.
109. Meneses, A. (2017) Neural activity, memory, and dementias: serotonergic markers, *Behav. Pharmacol.*, **28**, 132-141, doi: 10.1097/FBP.0000000000000279.
110. Crews, L., and Masliah, E. (2010) Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease, *Human Mol. Genet.*, **19**, R12-R20, doi: 10.1093/hmg/ddq160.
111. Lee, J., Avramets, D., Jeon, B., and Choo, H. (2021) Modulation of serotonin receptors in neurodevelopmental disorders: focus on 5-HT₇ receptor, *Molecules*, **26**, 3348, doi: 10.3390/molecules26113348.
112. Solas, M., Van Dam, D., Janssens, J., Ocariz, U., Vermeiren, Y., De Deyn, P. P., and Ramirez, M. J. (2021) 5-HT₇ receptors in Alzheimer's disease, *Neurochem. Int.*, **150**, 105185, doi: 10.1016/j.neuint.2021.105185.
113. Hedlund, P. B. (2009) The 5-HT₇ receptor and disorders of the nervous system: an overview, *Psychopharmacology (Berl)*, **206**, 345-354, doi: 10.1007/s00213-009-1626-0.
114. Naumenko, V. S., Kondaurova, E. M., and Popova, N. K. (2011) On the role of brain 5-HT₇ receptor in the mechanism of hypothermia: comparison with hypothermia mediated via 5-HT_{1A} and 5-HT₃ receptor, *Neuropharmacology*, **61**, 1360-1365, doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.022.
115. Rodnyy, A. Y., Kondaurova, E. M., Bazovkina, D. V., Kulikova, E. A., Ilchibaeva, T. V., Kovetskaya, A. I., Baraboshkina, I. A., Bazhenova, E. Y., Popova, N. K., and Naumenko, V. S. (2022) Serotonin 5-HT₇ receptor overexpression in the raphe nuclei area produces antidepressive effect and affects brain serotonin system in male mice, *J. Neurosci. Res.*, **100**, 1506-1523, doi: 10.1002/jnr.25055.
116. Renner, U., Zeug, A., Woehler, A., Niebert, M., Dityatev, A., Dityateva, G., Gorinski, N., Guseva, D., Abdel-Galil, D., Frohlich, M., Doring, F., Wischmeyer, E., Richter, D. W., Neher, E., and Ponimaskin, E. G. (2012) Heterodimerization of serotonin receptors 5-HT_{1A} and 5-HT₇ differentially regulates receptor signalling and trafficking, *J. Cell Sci.*, **125**, 2486-2499, doi: 10.1242/jcs.101337.

117. Naumenko, V. S., Popova, N. K., Lacivita, E., Leopoldo, M., and Ponimaskin, E. G. (2014) Interplay between serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in depressive disorders, *CNS Neurosci. Ther.*, **20**, 582-590, doi: 10.1111/cns.12247.
118. Speranza, L., Labus, J., Volpicelli, F., Guseva, D., Lacivita, E., Leopoldo, M., Bellenchi, G. C., di Porzio, U., Bijata, M., Perrone-Capano, C., and Ponimaskin, E. (2017) Serotonin 5-HT₇ receptor increases the density of dendritic spines and facilitates synaptogenesis in forebrain neurons, *J. Neurochem.*, **141**, 647-661, doi: 10.1111/jnc.13962.
119. Kvachnina, E., Liu, G., Dityatev, A., Renner, U., Dumuis, A., Richter, D. W., Dityateva, G., Schachner, M., Voyno-Yasenetskaya, T. A., and Ponimaskin, E. G. (2005) 5-HT₇ receptor is coupled to G alpha subunits of heterotrimeric G12-protein to regulate gene transcription and neuronal morphology, *J. Neurosci.*, **25**, 7821-7830, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1790-05.2005.
120. Hashemi-Firouzi, N., Komaki, A., Soleimani Asl, S., and Shahidi, S. (2017) The effects of the 5-HT₇ receptor on hippocampal long-term potentiation and apoptosis in a rat model of Alzheimer's disease, *Brain Res. Bull.*, **135**, 85-91, doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.10.004.
121. Shahidi, S., Asl, S. S., Komaki, A., and Hashemi-Firouzi, N. (2018) The effect of chronic stimulation of serotonin receptor type 7 on recognition, passive avoidance memory, hippocampal long-term potentiation, and neuronal apoptosis in the amyloid beta protein treated rat, *Psychopharmacology (Berl)*, **235**, 1513-1525, doi: 10.1007/s00213-018-4862-3.
122. Quintero-Villegas, A., and Valdes-Ferrer, S. I. (2019) Role of 5-HT₇ receptors in the immune system in health and disease, *Mol. Med.*, **26**, 2, doi: 10.1186/s10020-019-0126-x.
123. Quintero-Villegas, A., and Valdes-Ferrer, S. I. (2022) Central nervous system effects of 5-HT₇ receptors: a potential target for neurodegenerative diseases, *Mol. Med.*, **28**, 70, doi: 10.1186/s10020-022-00497-2.
124. Cadirci, E., Halici, Z., Bayir, Y., Albayrak, A., Karakus, E., Polat, B., Unal, D., Atamanalp, S. S., Aksak, S., and Gundogdu, C. (2013) Peripheral 5-HT₇ receptors as a new target for prevention of lung injury and mortality in septic rats, *Immunobiology*, **218**, 1271-1283, doi: 10.1016/j.imbio.2013.04.012.
125. Ong, Q., Guo, S., Duan, L., Zhang, K., Collier, E. A., and Cui, B. (2016) The timing of Raf/ERK and AKT activation in protecting PC12 cells against oxidative stress, *PLoS One*, **11**, e0153487, doi: 10.1371/journal.pone.0153487.
126. Barnes, N. M., Ahern, G. P., Becamel, C., Bockaert, J., Camilleri, M., Chaumont-Dubel, S., Claeyssen, S., Cunningham, K. A., Fone, K. C., Gershon, M., Di Giovanni, G., Goodfellow, N. M., Halberstadt, A. L., Hartley, R. M., Hassaine, G., Herrick-Davis, K., Hovius, R., Lacivita, E., Lambe, E. K., Leopoldo, M., et al. (2021) International union of basic and clinical pharmacology. CX. Classification of receptors for 5-hydroxytryptamine; pharmacology and function, *Pharmacol. Rev.*, **73**, 310-520, doi: 10.1124/pr.118.015552.
127. Khachaturian, Z. S. (1994) Calcium hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging, *Ann. NY Acad. Sci.*, **747**, 1-11, doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb44398.x.
128. O'Day, D. H. (2019) Alzheimer's disease: a short introduction to the calmodulin hypothesis, *AIMS Neurosci.*, **6**, 231-239, doi: 10.3934/Neuroscience.2019.4.231.
129. Chavez, S. E., and O'Day, D. H. (2007) Calmodulin binds to and regulates the activity of beta-secretase (BACE1), in *Current Research on Alzheimers Disease*, Nova Science Publishers, Inc, Hauppauge, NY, pp. 37-47.
130. Cline, E. N., Bicca, M. A., Viola, K. L., and Klein, W. L. (2018) The amyloid-β oligomer hypothesis: beginning of the third decade, *J. Alzheimer's Dis.*, **64**, S567-S610, doi: 10.3233/JAD-179941.
131. Padilla, R., Maccioni, R. B., and Avila, J. (1990) Calmodulin binds to a tubulin binding site of the microtubule-associated protein tau, *Mol. Cell. Biochem.*, **97**, 35-41, doi: 10.1007/BF00231699.
132. Lee, Y. C., and Wolff, J. (1984) Calmodulin binds to both microtubule-associated protein 2 and tau proteins, *J. Biol. Chem.*, **259**, 1226-1230, doi: 10.1016/S0021-9258(17)43592-7.
133. Ghosh, A., and Giese, K. P. (2015) Calcium/calmodulin-dependent kinase II and Alzheimer's disease, *Mol. Brain*, **8**, 78, doi: 10.1186/s13041-015-0166-2.
134. O'Day, D. H., Eshak, K., and Myre, M. A. (2015) Calmodulin binding proteins and Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **46**, 553-569, doi: 10.3233/JAD-142772.
135. Reese, L. C., and Tagliatalata, G. (2011) A role for calcineurin in Alzheimer's disease, *Current neuropharmacology*, **9**, 685-692, doi: 10.2174/157015911798376316.
136. Turner, J. H., Gelasco, A. K., and Raymond, J. R. (2004) Calmodulin interacts with the third intracellular loop of the serotonin 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor at two distinct sites: putative role in receptor phosphorylation by protein kinase C, *J. Biol. Chem.*, **279**, 17027-17037, doi: 10.1074/jbc.M313919200.
137. Della Rocca, G. J., Mukhin, Y. V., Garnovskaya, M. N., Daaka, Y., Clark, G. J., Luttrell, L. M., Lefkowitz, R. J., and Raymond, J. R. (1999) Serotonin 5-HT_{1A} receptor-mediated Erk activation requires calcium/calmodulin-dependent receptor endocytosis, *J. Biol. Chem.*, **274**, 4749-4753, doi: 10.1074/jbc.274.8.4749.

138. Turner, J. H., and Raymond, J. R. (2005) Interaction of calmodulin with the serotonin 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor. A putative regulator of G protein coupling and receptor phosphorylation by protein kinase C, *J. Biol. Chem.*, **280**, 30741-30750, doi: 10.1074/jbc.M501696200.
139. Becamel, C., Figge, A., Poliak, S., Dumuis, A., Peles, E., Bockaert, J., Lubbert, H., and Ullmer, C. (2001) Interaction of serotonin 5-hydroxytryptamine type 2C receptors with PDZ10 of the multi-PDZ domain protein MUPP1, *J. Biol. Chem.*, **276**, 12974-12982, doi: 10.1074/jbc.M008089200.
140. Becamel, C., Gavarini, S., Chanrion, B., Alonso, G., Galeotti, N., Dumuis, A., Bockaert, J., and Marin, P. (2004) The serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors interact with specific sets of PDZ proteins, *J. Biol. Chem.*, **279**, 20257-20266, doi: 10.1074/jbc.M312106200.
141. Bustos, F. J., Ampuero, E., Jury, N., Aguilar, R., Falahi, F., Toledo, J., Ahumada, J., Lata, J., Cubillos, P., Henriquez, B., Guerra, M. V., Stehberg, J., Neve, R. L., Inestrosa, N. C., Wyneken, U., Fuenzalida, M., Hartel, S., Sena-Esteves, M., Varela-Nallar, L., Rots, M. G., et al. (2017) Epigenetic editing of the Dlg4/PSD95 gene improves cognition in aged and Alzheimer's disease mice, *Brain*, **140**, 3252-3268, doi: 10.1093/brain/awx272.
142. Kamat, P. K., Kyles, P., Kalani, A., and Tyagi, N. (2016) Hydrogen sulfide ameliorates homocysteine-induced Alzheimer's disease-like pathology, blood-brain barrier disruption, and synaptic disorder, *Mol. Neurobiol.*, **53**, 2451-2467, doi: 10.1007/s12035-015-9212-4.
143. Tu, S., Okamoto, S., Lipton, S. A., and Xu, H. (2014) Oligomeric A β -induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease, *Mol. Neurodegener.*, **9**, 48, doi: 10.1186/1750-1326-9-48.
144. Savioz, A., Leuba, G., and Vallet, P. G. (2014) A framework to understand the variations of PSD-95 expression in brain aging and in Alzheimer's disease, *Ageing Res. Rev.*, **18**, 86-94, doi: 10.1016/j.arr.2014.09.004.
145. Dore, K., Carrico, Z., Alfonso, S., Marino, M., Koymans, K., Kessels, H. W., and Malinow, R. (2021) PSD-95 protects synapses from β -amyloid, *Cell Rep.*, **35**, 109194, doi: 10.1016/j.celrep.2021.109194.
146. Saraceno, C., Marcello, E., Di Marino, D., Borroni, B., Claeysen, S., Perroy, J., Padovani, A., Tramontano, A., Gardoni, F., and Di Luca, M. (2014) SAP97-mediated ADAM10 trafficking from Golgi outposts depends on PKC phosphorylation, *Cell Death Dis.*, **5**, e1547, doi: 10.1038/cddis.2014.492.
147. Marcello, E., Gardoni, F., Mauceri, D., Romorini, S., Jeromin, A., Epis, R., Borroni, B., Cattabeni, F., Sala, C., Padovani, A., and Di Luca, M. (2007) Synapse-associated protein-97 mediates alpha-secretase ADAM10 trafficking and promotes its activity, *J. Neurosci.*, **27**, 1682-1691, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3439-06.2007.
148. Grolla, A. A., Fakhfour, G., Balzaretto, G., Marcello, E., Gardoni, F., Canonico, P. L., DiLuca, M., Genazzani, A. A., and Lim, D. (2013) A β leads to Ca²⁺ signaling alterations and transcriptional changes in glial cells, *Neurobiol. Aging*, **34**, 511-522, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.005.
149. Ji, S. P., Zhang, Y., Van Cleemput, J., Jiang, W., Liao, M., Li, L., Wan, Q., Backstrom, J. R., and Zhang, X. (2006) Disruption of PTEN coupling with 5-HT_{2C} receptors suppresses behavioral responses induced by drugs of abuse, *Nat. Med.*, **12**, 324-329, doi: 10.1038/nm1349.
150. Knafo, S., Sanchez-Puelles, C., Palomer, E., Delgado, I., Draffin, J. E., Mingo, J., Wahle, T., Kaleka, K., Mou, L., Pereda-Perez, I., Klosi, E., Faber, E. B., Chapman, H. M., Lozano-Montes, L., Ortega-Molina, A., Ordonez-Gutierrez, L., Wandosell, F., Vina, J., Dotti, C. G., Hall, R. A., et al. (2016) PTEN recruitment controls synaptic and cognitive function in Alzheimer's models, *Nat. Neurosci.*, **19**, 443-453, doi: 10.1038/nn.4225.
151. Cao, F., Liu, Z., and Sun, G. (2020) Diagnostic value of miR-193a-3p in Alzheimer's disease and miR-193a-3p attenuates amyloid-beta induced neurotoxicity by targeting PTEN, *Exp. Gerontol.*, **130**, 110814, doi: 10.1016/j.exger.2019.110814.
152. Cui, W., Wang, S., Wang, Z., Wang, Z., Sun, C., and Zhang, Y. (2017) Inhibition of PTEN attenuates endoplasmic reticulum stress and apoptosis via activation of PI3K/AKT pathway in Alzheimer's disease, *Neurochem. Res.*, **42**, 3052-3060, doi: 10.1007/s11064-017-2338-1.
153. Zeng, L., Jiang, H., Ashraf, G. M., Liu, J., Wang, L., Zhao, K., Liu, M., Li, Z., and Liu, R. (2022) Implications of miR-148a-3p/p35/PTEN signaling in tau hyperphosphorylation and autoregulatory feedforward of Akt/CREB in Alzheimer's disease, *Mol. Ther. Nucleic Acids*, **27**, 256-275, doi: 10.1016/j.omtn.2021.11.019.
154. Coupar, I. M., Desmond, P. V., and Irving, H. R. (2007) Human 5-HT₄ and 5-HT₇ receptor splice variants: are they important? *Curr. Neuropharmacol.*, **5**, 224-231, doi: 10.2174/157015907782793621.
155. Bockaert, J., Claeysen, S., Compan, V., and Dumuis, A. (2008) 5-HT₄ receptors: history, molecular pharmacology and brain functions, *Neuropharmacology*, **55**, 922-931, doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.013.
156. Gill, R. K., Saksena, S., Tyagi, S., Alrefai, W. A., Malakooti, J., Sarwar, Z., Turner, J. R., Ramaswamy, K., and Dudeja, P. K. (2005) Serotonin inhibits Na⁺/H⁺ exchange activity via 5-HT₄ receptors and activation of PKC alpha in human intestinal epithelial cells, *Gastroenterology*, **128**, 962-974, doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.011.

157. Dhawan, G., and Combs, C. K. (2012) Inhibition of Src kinase activity attenuates amyloid associated microgliosis in a murine model of Alzheimer's disease, *J. Neuroinflamm.*, **9**, 117, doi: 10.1186/1742-2094-9-117.
158. Nygaard, H. B., van Dyck, C. H., and Strittmatter, S. M. (2014) Fyn kinase inhibition as a novel therapy for Alzheimer's disease, *Alzheimers Res. Ther.*, **6**, 8, doi: 10.1186/alzrt238.
159. Cochet, M., Donneger, R., Cassier, E., Gaven, F., Lichtenthaler, S. F., Marin, P., Bockaert, J., Dumuis, A., and Claeysen, S. (2013) 5-HT₄ receptors constitutively promote the non-amyloidogenic pathway of APP cleavage and interact with ADAM10, *ACS Chem. Neurosci.*, **4**, 130-140, doi: 10.1021/cn300095t.
160. Tesseur, I., Pimenova, A. A., Lo, A. C., Ciesielska, M., Lichtenthaler, S. F., De Maeyer, J. H., Schuurkes, J. A., D'Hooze, R., and De Strooper, B. (2013) Chronic 5-HT₄ receptor activation decreases Aβ production and deposition in hAPP/PS1 mice, *Neurobiol. Aging*, **34**, 1779-1789, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.020.
161. Marcello, E., Borroni, B., Pelucchi, S., Gardoni, F., and Di Luca, M. (2017) ADAM10 as a therapeutic target for brain diseases: from developmental disorders to Alzheimer's disease, *Expert Opin. Ther. Targets*, **21**, 1017-1026, doi: 10.1080/14728222.2017.1386176.
162. Teixeira, J. P., and Ramalho, T. C. (2021) Regulation of protein synthesis: an approach to treat autism spectrum disorder (ASD), *Curr. Med. Chem.*, **28**, 7141-7156, doi: 10.2174/0929867328666210419125634.
163. Suo, Z., Cox, A. A., Bartelli, N., Rasul, I., Festoff, B. W., Premont, R. T., and Arendash, G. W. (2007) GRK5 deficiency leads to early Alzheimer-like pathology and working memory impairment, *Neurobiol. Aging*, **28**, 1873-1888, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.013.
164. Zhao, J., Li, X., Chen, X., Cai, Y., Wang, Y., Sun, W., Mai, H., Yang, J., Fan, W., Tang, P., Ou, M., Zhang, Y., Huang, X., Zhao, B., and Cui, L. (2019) GRK5 influences the phosphorylation of tau via GSK3β and contributes to Alzheimer's disease, *J. Cell. Physiol.*, **234**, 10411-10420, doi: 10.1002/jcp.27709.
165. Suo, W. Z., and Li, L. (2010) Dysfunction of G protein-coupled receptor kinases in Alzheimer's disease, *ScientificWorldJournal*, **10**, 1667-1678, doi: 10.1100/tsw.2010.154.
166. Zhang, Y., Zhao, J., Yin, M., Cai, Y., Liu, S., Wang, Y., Zhang, X., Cao, H., Chen, T., Huang, P., Mai, H., Liu, Z., Tao, H., Zhao, B., and Cui, L. (2017) The influence of two functional genetic variants of GRK5 on tau phosphorylation and their association with Alzheimer's disease risk, *Oncotarget*, **8**, 72714-72726, doi: 10.18632/oncotarget.20283.
167. Zhang, Y., Chen, L., Shen, G., Zhao, Q., Shang-guan, L., and He, M. (2014) GRK5 dysfunction accelerates tau hyperphosphorylation in APP (swe) mice through impaired cholinergic activity, *Neuroreport*, **25**, 542-547, doi: 10.1097/WNR.0000000000000142.
168. Dudova, I., Horackova, K., Hrdlicka, M., and Balastik, M. (2020) Can maternal autoantibodies play an etiological role in ASD development? *Neuropsych. Dis. Treatment*, **16**, 1391-1398, doi: 10.2147/NDT.S239504.
169. Ziak, J., Weissova, R., Jerabkova, K., Janikova, M., Maimon, R., Petrsek, T., Pukajova, B., Kleisnerova, M., Wang, M., Brill, M. S., Kasperek, P., Zhou, X., Alvarez-Bolado, G., Sedlacek, R., Miggeld, T., Stuchlik, A., Perlson, E., and Balastik, M. (2020) CRMP2 mediates Sema3F-dependent axon pruning and dendritic spine remodeling, *EMBO Rep.*, **21**, e48512, doi: 10.15252/embr.201948512.
170. Hensley, K., and Kursula, P. (2016) Collapsin response mediator protein-2 (CRMP2) is a plausible etiological factor and potential therapeutic target in Alzheimer's disease: comparison and contrast with microtubule-associated protein Tau, *J. Alzheimer's Dis.*, **53**, 1-14, doi: 10.3233/JAD-160076.
171. Brustovetsky, T., Khanna, R., and Brustovetsky, N. (2023) CRMP2 participates in regulating mitochondrial morphology and motility in Alzheimer's disease, *Cells*, **12**, 1287, doi: 10.3390/cells12091287.
172. Lawal, M. F., Olotu, F. A., Agoni, C., and Soliman, M. E. (2018) Exploring the C-terminal tail dynamics: structural and molecular perspectives into the therapeutic activities of novel CRMP-2 inhibitors, naringenin and Naringenin-7-O-glucuronide, in the treatment of Alzheimer's disease, *Chem. Biodivers.*, **15**, e1800437, doi: 10.1002/cbdv.201800437.
173. Lawal, M., Olotu, F. A., and Soliman, M. E. S. (2018) Across the blood-brain barrier: Neurotherapeutic screening and characterization of naringenin as a novel CRMP-2 inhibitor in the treatment of Alzheimer's disease using bioinformatics and computational tools, *Comput. Biol. Med.*, **98**, 168-177, doi: 10.1016/j.compbiomed.2018.05.012.
174. Williamson, R., van Aalten, L., Mann, D. M., Platt, B., Plattner, F., Bedford, L., Mayer, J., Howlett, D., Usardi, A., Sutherland, C., and Cole, A. R. (2011) CRMP2 hyperphosphorylation is characteristic of Alzheimer's disease and not a feature common to other neurodegenerative diseases, *J. Alzheimer's Dis.*, **27**, 615-625, doi: 10.3233/JAD-2011-110617.
175. Soutar, M. P., Thornhill, P., Cole, A. R., and Sutherland, C. (2009) Increased CRMP2 phosphorylation is observed in Alzheimer's disease; does this tell us anything about disease development? *Curr. Alzheimer Res.*, **6**, 269-278, doi: 10.2174/156720509788486572.
176. Joubert, L., Hanson, B., Barthet, G., Sebben, M., Claeysen, S., Hong, W., Marin, P., Dumuis, A., and

- Bockaert, J. (2004) New sorting nexin (SNX27) and NHERF specifically interact with the 5-HT_{4a} receptor splice variant: roles in receptor targeting, *J. Cell Sci.*, **117**, 5367-5379, doi: 10.1242/jcs.01379.
177. Ponimaskin, E. G., Profirovic, J., Vaiskunaite, R., Richter, D. W., and Voyno-Yasenetskaya, T. A. (2002) 5-Hydroxytryptamine 4(a) receptor is coupled to the Galpha subunit of heterotrimeric G13 protein, *J. Biol. Chem.*, **277**, 20812-20819, doi: 10.1074/jbc.M112216200.
 178. Duhr, F., Deleris, P., Raynaud, F., Seveno, M., Morisset-Lopez, S., Mannoury la Cour, C., Millan, M. J., Bockaert, J., Marin, P., and Chaumont-Dubel, S. (2014) Cdk5 induces constitutive activation of 5-HT₆ receptors to promote neurite growth, *Nat. Chem. Biol.*, **10**, 590-597, doi: 10.1038/nchembio.1547.
 179. Jessberger, S., Gage, F. H., Eisch, A. J., and Lagace, D. C. (2009) Making a neuron: Cdk5 in embryonic and adult neurogenesis, *Trends Neurosci.*, **32**, 575-582, doi: 10.1016/j.tins.2009.07.002.
 180. Lu, T. T., Wan, C., Yang, W., and Cai, Z. (2019) Role of Cdk5 in amyloid-beta pathology of Alzheimer's disease, *Curr. Alzheimer Res.*, **16**, 1206-1215, doi: 10.2174/1567205016666191210094435.
 181. Liu, S. L., Wang, C., Jiang, T., Tan, L., Xing, A., and Yu, J. T. (2016) The role of Cdk5 in Alzheimer's disease, *Mol. Neurobiol.*, **53**, 4328-4342, doi: 10.1007/s12035-015-9369-x.
 182. Lau, L. F., Seymour, P. A., Sanner, M. A., and Schachter, J. B. (2002) Cdk5 as a drug target for the treatment of Alzheimer's disease, *J. Mol. Neurosci.*, **19**, 267-273, doi: 10.1385/JMN:19:3:267.
 183. Yun, H. M., Kim, S., Kim, H. J., Kostenis, E., Kim, J. I., Seong, J. Y., Baik, J. H., and Rhim, H. (2007) The novel cellular mechanism of human 5-HT₆ receptor through an interaction with Fyn, *J. Biol. Chem.*, **282**, 5496-5505, doi: 10.1074/jbc.M606215200.
 184. Waterhouse, L. (1997) Genes tPA, Fyn, and FAK in autism? *J. Autism Dev. Disord.*, **27**, 220-223.
 185. Chin, J., Palop, J. J., Puolivali, J., Massaro, C., Bien-Ly, N., Gerstein, H., Searce-Levie, K., Masliah, E., and Mucke, L. (2005) Fyn kinase induces synaptic and cognitive impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **25**, 9694-9703, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2980-05.2005.
 186. Li, C., and Gotz, J. (2017) Somatodendritic accumulation of Tau in Alzheimer's disease is promoted by Fyn-mediated local protein translation, *EMBO J.*, **36**, 3120-3138, doi: 10.15252/embj.201797724.
 187. Yang, K., Belrose, J., Trepanier, C. H., Lei, G., Jackson, M. F., and MacDonald, J. F. (2011) Fyn, a potential target for Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **27**, 243-252, doi: 10.3233/JAD-2011-110353.
 188. Lee, G., Thangavel, R., Sharma, V. M., Litersky, J. M., Bhaskar, K., Fang, S. M., Do, L. H., Andreadis, A., Van Hoesen, G., and Ksiezak-Reding, H. (2004) Phosphorylation of tau by fyn: implications for Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **24**, 2304-2312, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4162-03.2004.
 189. Liang, X., Yao, Y., Lin, Y., Kong, L., Xiao, H., Shi, Y., and Yang, J. (2019) Panaxadiol inhibits synaptic dysfunction in Alzheimer's disease and targets the Fyn protein in APP/PS1 mice and APP-SH-SY5Y cells, *Life Sci.*, **221**, 35-46, doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.012.
 190. Nygaard, H. B. (2018) Targeting Fyn kinase in Alzheimer's disease, *Biol. Psychiatry*, **83**, 369-376, doi: 10.1016/j.biopsych.2017.06.004.
 191. Roberson, E. D., Halabisky, B., Yoo, J. W., Yao, J., Chin, J., Yan, F., Wu, T., Hamto, P., Devidze, N., Yu, G. Q., Palop, J. J., Noebels, J. L., and Mucke, L. (2011) Amyloid- β /Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **31**, 700-711, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4152-10.2011.
 192. Stroth, N., and Svenningsson, P. (2015) S100B interacts with the serotonin 5-HT₇ receptor to regulate a depressive-like behavior, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **25**, 2372-2380, doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.10.003.
 193. Shapiro, L. A., Bialowas-McGoey, L. A., and Whitaker-Azmitia, P. M. (2010) Effects of S100B on serotonergic plasticity and neuroinflammation in the hippocampus in down syndrome and Alzheimer's disease: studies in an S100B overexpressing mouse model, *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.*, **2010**, 153657, doi: 10.1155/2010/153657.
 194. Cirillo, C., Capoccia, E., Iuvone, T., Cuomo, R., Sarnelli, G., Steardo, L., and Esposito, G. (2015) S100B inhibitor pentamidine attenuates reactive gliosis and reduces neuronal loss in a mouse model of Alzheimer's disease, *BioMed Res. Int.*, **2015**, 508342, doi: 10.1155/2015/508342.
 195. Leclerc, E., Sturchler, E., and Vetter, S. W. (2010) The S100B/RAGE axis in Alzheimer's disease, *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.*, **2010**, 539581, doi: 10.1155/2010/539581.
 196. Mori, T., Koyama, N., Arendash, G. W., Horikoshi-Sakuraba, Y., Tan, J., and Town, T. (2010) Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease, *Glia*, **58**, 300-314, doi: 10.1002/glia.20924.
 197. Mrak, R. E., and Griffinbc, W. S. (2001) The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, **22**, 915-922, doi: 10.1016/s0197-4580(01)00293-7.
 198. Popova, N. K., and Naumenko, V. S. (2019) Neuronal and behavioral plasticity: the role of serotonin and BDNF systems tandem, *Expert Opin. Ther. Targets*, **23**, 227-239, doi: 10.1080/14728222.2019.1572747.

SEROTONIN RECEPTORS – A POTENTIAL TARGET FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER’S DISEASE

Review

**D. V. Eremin^{1*}, E. M. Kondaurova¹, A. Ya. Rodny¹, K. A. Molobekova¹,
D. A. Kudlay², and V. S. Naumenko¹**

¹ *Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
630090 Novosibirsk, Russia; e-mail: dima.969696@mail.ru*

² *I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia*

Alzheimer’s disease (AD) is the most common cause of dementia worldwide, having an increasing impact on aging societies. It is known that the serotonin (5-HT) system of the brain, in addition to its critical role in the control of various physiological functions and behaviors, is involved in the regulation of migration, proliferation, differentiation, maturation and programmed death of neurons. At the same time, increasing evidence indicates the involvement of 5-HT neurotransmission in the mechanisms underlying the formation of insoluble aggregates of β -amyloid and tau protein, which are the main histopathological signs of AD. In this review, we focused our attention on the available data on the participation of various 5-HT receptors and the intracellular signaling cascades induced by them in pathological processes leading to the development of AD. First of all, this concerns information about the involvement of 5-HT receptors in the mechanisms of protein aggregation in AD, which indicate that specific changes in the function of certain 5-HT receptors or associated intracellular signal transduction mediators prevent the accumulation of β -amyloid plaques and neurofibrillary tau protein tangles. Based on the accumulated experimental data, it can be assumed that the use of 5-HT receptors as new drug targets may not only be useful for improving cognitive performance in AD, but will also play an important role in treating the causes of AD-related dementia.

Keywords: Alzheimer’s disease, brain serotonin system, 5-HT receptors, β -amyloid, tau protein, protein aggregation