

# Серотониновая нейротрансмиссия и ее регуляция через пальмитилирование: роль в нейropsychической патологии

Стрекалова Т. В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, лаборатория когнитивных дисфункций, Москва, ул. Балтийская д. 8, Москва  
Институт физиологически активных веществ, лаборатория нейроскрининга, Северный пр-д, д. 1, Черноголовка, Московская область

*Депрессия является тяжелым заболеванием, распространяющимся более чем на 12% населения экономически развитых стран; более 15% популяции испытывают состояние клинической депрессии минимум раз в жизни. В то же время, эффективность лечения депрессивных заболеваний остается низкой. Очевидно, что лучшее понимание биологических основ индивидуальной подверженности депрессивным симптомам и фармакорезистентности могло бы значительно оптимизировать профилактику и лечение этой патологии. Данный обзор рассматривает новые данные о роли посттрансляционных механизмов регуляции функций серотонинергической системы в патогенезе нейropsychической патологии, включая депрессию. Изучение этих механизмов может позволить предложить новые направления лечения депрессивных расстройств.*

**Ключевые слова:** посттрансляционные модификации белков, депрессия, генная экспрессия, модели заболеваний на животных, резистентность к фармакотерапии, индивидуальная предрасположенность, серотонинергическая нейротрансмиссия, пальмитилирование

## Серотониновая нейротрансмиссия, ее регуляция и роль в нейropsychической патологии

В настоящее время, эпигенетический анализ занял центральное место в нескольких областях нейробиологии заболеваний центральной нервной системы [10]. Эпигенетические факторы опосредуют влияние среды на генетические составляющие целого ряда заболеваний [16]. Помимо врожденных генетических, они определяют значительные индивидуальные различия в подверженности нейродегенеративным заболеваниям, эпилепсии, наркотической зависимости и депрессии, а также терапевтической эффективности антидепрессантов [2].

Серотониновая нейротрансмиссия и ее регуляция рассматриваются многими исследователями как ключевое звено в этих процессах. Длинная и короткая форма серотонинового транспортера определяют, соответственно, более и менее высокую его активность и чувствительность к разным видам антидепрессивного лечения [14]. Так, вариант серотонинового транспортера 5-HTT (SLC6A4), содержащий в зоне полиморфизма (5-HTTLPR) данный аллель, состоящий из 16 повторов, связывают с низкой вероятностью развития депрессии в условиях стресса, тогда как его короткий вариант, состоящий из 14 повторов, предполагает достоверно больший риск возникновения стресс-индуцированной депрессии. Помимо этого, повышенный риск возникновения депрессии обнаруживается у индивидуумов с 5-HTTVNTR 12 аллелем (STin2.12), кодирующим регуляторный механизм 5-HTT 17 [1]. Этот и еще два элемента с подобными регулируемыми функциями, STin2.9 и STin2.10, определяют терапевтическую эффективность некоторых антидепрессантов. Более высокая вероятность развития депрессии обнаружена у лиц с аллелем 23seg, кодирующим серотониновый рецептор 5-HT2C (C (-1019) G, аллелем, кодирующим промотор ауторецептора 5-HT(1A) [13], и при комбинации гена серотонинового ауторецептора C1019 G с G196A, кодирующем BDNF [3]. Сниженный

риск возникновения депрессии обнаружен у носителей гена rs6313, кодирующего постсинаптический рецептор 5-HT(2A) [4]. Низкая активность триптофан-гидроксилазы 2, ключевого фермента синтеза серотонина, определяющаяся наличием кодирующего ее гена G1463A [6], а также полиморфизм этого гена G(-844) T в зоне его промотора [5], 218A/C TRH2 и rs17110690 генные варианты [11] также связывают с более высоким риском развития депрессивного синдрома. Данные, недавно полученные в нашей модели на мышах с помощью метода Иллюмина, указывают на возможное различие в активности экспрессии генов триптофан-гидроксилазы 2 между группами, устойчивыми и предрасположенными к стресс-индуцированному депрессивному синдрому. Также они позволяют предполагать различную экспрессию серотонинового транспортера между группами мышей. При комбинации гена серотонинового ауторецептора C1019 G с G196A, кодирующим BDNF (2007), при низкой активности ключевого фермента синтеза серотонина, определяемой несколькими генами [5, 6, 11]. Таким образом, наличие многочисленных факторов генетической регуляции внутривидовой изменчивости в показателях серотонинергической функции указывает на значимость этой системы в механизмах индивидуальной устойчивости к депрессии и ответа на коррекцию этого состояния.

## Идентификация и характеристика пальмитил-ацетил-трансфераз

Интересно, что выделение и характеристика 23 идентифицированных к настоящему моменту ДННС пальмитил-ацетил-трансфераз (называемых ДННС из-за содержания ДННС-домена) обнаружило их высокую субстратную специфичность в отношении белков, играющих ключевую роль в жизнедеятельности нейронов и в патологических состояниях ЦНС [9, 25].

Пальмитилирование повышает липофильность мембраносвязанных протеинов обратимым образом и оказывает разнообразные регулирующие эффекты на их аффинность, взаимодействие с другими молекулами, метаболизм и функции. В их число входят мембранные белки, контролирующие транспорт и активность сигнальных факторов ЦНС, рецепторы к нейротрансмиттерам, синаптические белки скаффолдинга, нейронального роста и дифференцировки, выделения нейромедиаторов (например, SNAP-25, PSD-95, GAD65 и синаптотагмина I) [21]. В частности, пальмитилирование серотонинового ауторецептора (HT-1(A)), предположительно, играет важную роль в эпигенетическом контроле его функций и ответе всей серотониновой системы на стресс [22]. Именно этот рецептор, предположительно, опосредует терапевтические эффекты антидепрессантов [25].

Большинство из ДННС выполняют специализированные функции: ДННС 7 проявляет свою активность в отношении молекул нейрональной клеточной адгезии 140 и 180, регулирующих гиппокампальную пластичность; ДННС 7 и ДННС 3 пальмитилируют альфа-субъединицу G-белка (q, s, и i2) и влияют на ее локализацию в клеточной мембране, таким образом, регулируя все G-protein-зависимые механизмы клеточного ответа на активацию рецепторов мембраны. ДННС-8 модулирует пальмитилирование паралеммина-1 и HIP14L; в свою очередь, HIP14 влияет на пальмитилирование хантингтина, оба эти белка являются важнейшими нейрональными факторами. Нарушенное пальмитилирование в ЦНС, по имеющимся данным, лежит в основе многих патологий. Например, мутация R631C известна своим негативным эффектом на содержание карнитин-пальмитил-трансферазы-2, ведущей также к нарушению окисления жирных кислот в митохондриях, энцефалопатии и синдрому Reye, сопровождающемуся астроцитозом в новой коре, колленчатом теле, гиппокампе и таламусе. Сниженная активность мозговой пальмитил-трансферазы ZDNHC8 определяется при полиморфизме по rs175174 в интроне 4 локуса 22q11, являющегося фактором риска шизофрении; инактивация этого гена у мышей приводит к патологическим изменениям в модели этого заболевания, а компенсация ZDNHC8 извне предупреждает развитие структурных отклонений в гиппокампальных нейронах (снижение плотности синаптических контактов, числа глутаматергических синапсов, нарушение роста дендритов).

Далее, полагают, что отсутствие ZDNHC15 лежит в основе связанной с патологией X-хромосомы задержкой умственного развития. С другой стороны, различные патологические состояния могут нарушать пальмитилирование, как например, глутаматная токсичность в коре мозга влияет на пальмитилирование протеинов транспорта и шаперона калнексина, молекулы постсинаптической плотности PSD-95, глутаматного транспортера T-1, сигнальных белков Cdc42 и Ras [9, 25].

#### **Пальмитилирование как механизм надгеномного контроля серотониновой системы**

Исследования последних лет указывают на значимость эпигенетического и посттрансляционного контроля в регуляции функций серотонинергической системы при депрессии. В частности, это относится к пальмитилированию, разновидности посттрансляционной модификации

сигнальных белков и рецепторов путем трехэфирного связывания 16-карбоновой жирной кислоты с цистеиновой группой, в функциях ЦНС [7].

Серотониновая нейротрансдукция и ее генетическая и надгеномная регуляция рассматриваются многими исследователями как ключевые в механизмах индивидуальной подверженности стресс-индуцированной депрессии и фармакорезистентности при этом заболевании и давно привлекают острый интерес нейробиологов во всем мире [12, 14]. В частности, связь между наследованием вариантов генов, кодирующих разную активность серотонинового транспортера и серотониновых рецепторов, с одной стороны, и риском возникновения депрессии и резистентности к ее терапии пока остается наиболее доказанным механизмом индивидуальной предрасположенности к этому заболеванию и чувствительности к его фармакотерапии.

Последние данные позволяют предположить, что пальмитилирование серотонинового ауторецептора является важным механизмом надгеномного контроля его функций и всей серотониновой системы путем регуляции его олигомеризации [22]. Этот фактор определяет локализацию рецептора на мембране и его сигнальные свойства. Существенно, что терапевтические эффекты соответствующего класса антидепрессантов связывают именно с воздействием на ауторецепторы серотонина [25], а их десенситизацию под влиянием различных факторов считают пусковым патогенетическим фактором разбалансировки серотонинергической передачи при депрессии. Генетически модифицированные мыши, у которых нарушено пальмитилирование, характеризуются значительным снижением содержания серотониновых ауторецепторов на поверхности мембраны и нарушением транслокации G-альфа (i) белка при разных видах стимуляции.

Процессы пальмитилирования ауторецептора и, возможно, других элементов серотонинергической системы могут также определять фармакорезистентность к антидепрессантам при депрессии. По нашим сведениям, работы направленные на протеомный анализ серотонинергической системы с акцентом на пальмитилирование ее элементов как возможный эпигенетический механизм, опосредующий межличностные различия в подверженности депрессии и антидепрессантной терапии, не проводились. Однако анализ литературы по данному вопросу, на наш взгляд, указывает на целесообразность таких исследований. Подученные данные в другой области исследований, например по идентификации коррелятов эпигенетической регуляции подверженности депрессии и фармакорезистентности ЦНС по характеристикам тромбоцитов позволяют предполагать возможность применения таких исследований в нуждах клинической практики [6, 17]. Все это позволит улучшить лечение и профилактику депрессивных расстройств, уровень которых в России был повышен в последние десятилетия [18–20].

#### **Список литературы**

1. Aluja A., Garcia L.F., Blanch A., De Lorenzo D., Fibla J. Impulsive-disinhibited personality and serotonin transporter gene polymorphisms: Association study in an inmate's sample // *J. Psychiatr. Res.* — 2009. — Vol. 45. — P. 21–29.
2. Anisman H., Merali Z., Stead J.D. Experiential and genetic contributions to depressive- and anxiety-like disorders: clinical and ex-

- perimental studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1185–206.
3. Anttila S., Huuhka K., Huuhka M., Rontu R., Hurme M., Leinonen E., Lehtimäki T. Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression // *J. Neural Transm.* — 2007. — Vol. 114. — P. 1065–1068.
  4. Benedetti F., Barbini B., Bernasconi A., Fulgosi M.C., Colombo C., Dallaspezia S., Gavinelli C., Marino E., Pirovano A., Radaelli D., Smeraldi E. Serotonin 5-HT2A receptor gene variants influence antidepressant response to repeated total sleep deprivation in bipolar depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1863–1866.
  5. Brown S.M., Peet E., Manuck S.B., Williamson D.E., Dahl R.E., Ferrell R.E., Hariri A.R. A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity // *Mol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 10. — P. 884–888, 805.
  6. Delorme R., Chabane N., Callebort J., Falissard B., Mouren-Simeoni M.C., Rouillon F., Launay J.M., Leboyer M. Platelet serotonergic predictors of clinical improvement in obsessive compulsive disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 18–23.
  7. Дятловская Э.В. // *Биоорганическая химия.* — 2003. — 28. — С. 5–10.
  8. Greenberg P., Corey-Lisle P., Birnbaum H., Marynchenko M., Claxton A. Economic implications of treatment-resistant depression among employees // *Pharmacoeconomics.* — 2004. — 22. — P. 363–373.
  9. Huang K., Sanders S., Singaraja R., Orban P., Cijssouw T., Arsitikaitis P., Yanai A., Hayden M.R., El-Husseini A. Neuronal palmitoyl acyl transferases exhibit distinct substrate specificity // *FASEB J.* — 2009.
  10. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Merikangas K.R., Walters E.E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 62. — P. 617–627.
  11. Kloiber S., Kohli M.A., Brueckl T., Ripke S., Ising M., Uhr M., Menke A., Unschuld P.G., Horstmann S., Salyakina D., Muller-Myhsok B., Binder E.B., Holsboer F., Lucae S. Variations in tryptophan hydroxylase 2 linked to decreased serotonergic activity are associated with elevated risk for metabolic syndrome in depression // *Mol. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 15. — P. 736–747.
  12. Lapin I.P., Oxenkrug G.F. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect // *Lancet.* — 1969. — 1 (7586). — P. 132–136.
  13. Lemonde S., Turecki G., Bakish D., Du L., Hrdina P.D., Bown C.D., Sequeira A., Kushwaha N., Morris S.J., Basak A., Ou X.M., Albert P.R. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23(25). — P. 8788–8799.
  14. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Muller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science.* — 29. — Vol. 274(5292). — P. 1527–1531.
  15. Lerer B., Macciardi F., Segman R.H., Adolfsson R., Blackwood D., Blairy S., Del Favero J., Dikeos D.G., Kaneva R., Lilli R., Massat I., Milanova V., Muir W., Nothen M., Oruc L., Petrova T., Papadimitriou G.N., Rietschel M., Serretti A., Souery D., Van Gestel S., Van Broeckhoven C., Mendlewicz J. Variability of 5-HT2C receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder // *Mol. Psychiatry.* — 2001. — 5. — P. 579–585.
  16. Lexis M., Jansen N., van Amelsvoort L., van den Brandt P., Kant I. Depressive complaints as a predictor of sickness absence among the working population // *J. Occup. Environ. Med.* — 2009. — 5. — P. 887–895.
  17. Lunshof J.E., Pirmohamed M., Gurwitz D. Personalized medicine: decades away? // *Pharmacogenomics.* — 2006. — 7. — P. 237–241.
  18. Notzov F.C., Komarov Y.M., Ermakov S.P., Sempos C.T., Marks J.S., Sempos E.V. Causes of declining life expectancy in Russia // *J. Amer. Med. Ass.* — 1998. — Vol. 279. — P. 793–800.
  19. Ольбинская Л.И. // *Тер. Архив.* — 2005. — Т. 77. — С. 85–89 The problem of depression in therapeutic practice. The results of the KOMPAS program // *Ter. Arkh.* — 2005. — 77(10). — P. 85–89.
  20. Осипов Ю.С. Предисловие // *Мозг. Фундаментальные и прикладные проблемы.* — М.: Наука, 2010. — С. 3–5.
  21. Planey S.L., Zacharias D.A. Palmitoyl acyltransferases, their substrates, and novel assays to connect them (Review) // *Mol. Membr. Biol.* — 2009. — 1. — P. 14–31.
  22. Ponimaskin E., Dityateva G., Ruonala M.O., Fukata M., Fukata Y., Kobe F., Wouters F.S., Delling M., Bredt D.S., Schachner M., Dityatev A. Fibroblast growth factor-regulated palmitoylation of the neural cell adhesion molecule determines neuronal morphogenesis // *J. Neurosci.* — 2008. — 3. — Vol. 28(36). — P. 8897–8907.
  23. Renner U., Glebov K., Lang T., Papusheva E., Balakrishnan S., Keller B., Richter D.W., Jahn R., Ponimaskin E. Localization of the mouse 5-hydroxytryptamine (1A) receptor in lipid microdomains depends on its palmitoylation and is involved in receptor-mediated signalling // *Mol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 72(3). — P. 502–513.
  24. Stockmeier C.A., Shapiro L.A., Dilley G.E., Kolli T.N., Friedman L., Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression: postmortem evidence for decreased serotonin activity // *J. Neurosci.* — 1998. — 18. — P. 7394–7401.
  25. Tsutsumi R., Fukata Y., Noritake J., Iwanaga T., Perez F., Fukata M. Identification of G protein alpha subunit-palmitoylating enzyme // *Mol. Cell. Biol.* — 2009. — Vol. 29. — P. 435–447.

Посылана 10.10.2014

## **Serotonergic neurotransmission and its regulation via palmitoylation: a role in the neuropsychiatric pathologies**

**Strekalova T.V.**

Institute of General Pathology und Pathophysiology; Moscow, 125315, Baltijskaja str., 8.

*Depression is a serious disorder with over a 12% prevalence in economically developed countries; more than 15% of the population experience a state of clinical depression at least once during a life span. At the same time, the efficacy of the therapy of depression remains to be limited. Obviously, better understanding of the biological basics of individual susceptibility to a depressive syndrome and resistance to its pharmacotherapy could substantially improve the prevention and the treatment of this pathology. Current review presents the analysis of some new data concerning the role of post-translational mechanisms of the regulation of the functions of serotonergic neurotransmission in the pathogenesis of neuropsychiatric conditions, including depression. The analysis of these mechanism may result to the identification of new directions in the therapy of depressive disorder.*

**Key words:** Post-translational protein modification, depression, gene expression, animal model of human disorders, pharmacoresistance, individual susceptibility, serotonergic neurotransmission, palmitoylation