

Перспективы моделирования лекарственно-индуцированных гиперкинезов на *Drosophila melanogaster*

Н.В. Адоньева¹, Е.А. Трифонова^{1,2}, Н.Е. Грунтенко¹

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

© Авторы, 2019

nadon@bionet.nsc.ru

Аннотация. В обзоре рассмотрены перспективы моделирования лекарственно-индуцированных гиперкинезов на животных, в частности, на *Drosophila melanogaster*. Представлены данные по известным на настоящий момент моделям расстройств аутистического спектра на дрозофиле. Приведены сведения о связанности и эволюционной консервативности сигнальных путей дофамина и mTOR, задействованных в этих моделях. Обсуждается гипотеза о том, что нарушения в сигнальном пути mTOR повышают вероятность возникновения лекарственных гиперкинезов, а также возможность поиска вариантов фармакологической коррекции лекарственно-индуцированных гиперкинезов с использованием в качестве модельных животных *D. melanogaster*.

Ключевые слова: *Drosophila melanogaster*; дофаминовые рецепторы; сигнальный путь mTOR; расстройства аутистического спектра; L-ДОФА-индуцированные дискинезии; тардивная дискинезия; фармакологическая коррекция.

Благодарности. Работа поддержана государственным бюджетным проектом № 0324-2019-0041.

Prospects for the simulation of drug-induced hyperkinesia on *Drosophila melanogaster*

N.V. Adonyeva¹, E.A. Trifonova^{1,2}, N.E. Gruntenko¹

¹ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

© Authors, 2019

nadon@bionet.nsc.ru

Abstract. The review analyses the prospects of studying drug-induced hyperkinesia in animal models, *Drosophila melanogaster* in particular. The data on currently known *Drosophila* models of autism spectrum disorders and the data on connectivity and evolutionary conservatism of dopamine and mTOR signaling pathways are presented. The hypothesis on the probability of drug-induced hyperkinesia occurrence being increased by the disturbance in mTOR signaling pathway is discussed as well as the possibility of searching for pharmacological correction options with the use of *D. melanogaster* as a model.

Key words: *Drosophila melanogaster*; dopamine receptors; mTOR signaling pathway; autism spectrum disorder; L-DOPA-induced dyskinesias; tardive dyskinesia; pharmacological correction.

Введение

В последние десятилетия резко возросло использование нейролептиков для коррекции нейропсихических расстройств, особенно среди детей и подростков. Одним из самых часто встречающихся побочных эффектов приема длительных курсов нейролептиков являются медикаментозно индуцированные ги-

перкинезы. Для детей риск получить побочные эффекты в виде гиперкинезов при лечении нейролептиками составляет 16.1 % для рисперидона и 27.3 % для арипипразола.

Молекулярные механизмы формирования наиболее тяжелых видов гиперкинезов, L-ДОФА- и нейролептик-индуцированной тардивной дискинезии, не вполне ясны, но основная рабочая

гипотеза – это компенсаторное увеличение количества дофаминовых D1- и D2-рецепторов и развитие гиперчувствительности D1-рецепторов (Bezard et al., 2001). Появились первые доказательства, что эта гиперчувствительность реализуется через активацию сигнального пути mTOR (Santini et al., 2009). Но известно, что значительное количество мутаций, приводящих к расстройствам аутистического спектра (РАС), также связано с гиперактивацией сигнального пути mTOR. И, поскольку основной патологией, подлежащей коррекции нейрореплетиками в детском возрасте, в настоящее время являются РАС, возможно, что столь высокий процент побочных эффектов связан не только со спецификой самих препаратов, но и с метаболическими и генетическими особенностями детей с РАС, предрасположенных к формированию подобных побочных эффектов.

Преимущества *Drosophila* как модельного объекта

Понимание принципов функционирования человеческого мозга является одним из главных вызовов современной биологической науке. Применение животных для моделирования заболеваний человека является одним из самых многообещающих подходов в трансляционной медицине, особенно когда речь идет о скрининге большого количества потенциальных лекарственных препаратов (таблица).

Сегодня исследователи все чаще используют модельные организмы с более просто организованным и адаптированным для экспериментальных манипуляций мозгом. К таким модельным объектам относится дрозофила. Мозг *D. melanogaster*, состоящий приблизительно из 100 000 нейронов, относительно мал, но при этом достаточно сложен для создания удовлетворительных моделей. Секвенирование геномов человека и дрозофилы выявило,

Сравнение мыши (*Mus musculus*) и дрозофилы (*D. melanogaster*) как модельных организмов (из Ueoka et al., 2019)

Comparison of mouse (*Mus musculus*) and *Drosophila* (*D. melanogaster*) as model organisms (from Ueoka et al., 2019)

Параметр	Мышь	Дрозофила
Размер генома, Gbp	2.8	0.14
Общие белок-кодирующие последовательности по сравнению с человеком, %	90	50
Совпадение генов, связанных с заболеваниями человека, %	65	75
Нейрональные клетки / мозг	1 × 10 ⁵	7 × 10 ⁷
Сложное поведение	+++	+
Время генерации, дней	50	10
Полногеномный скрининг	+	+++
Плодовитость потомков на самку	10	100
Этическое ограничение	+++	+

что более 70 % локусов человека, связанных с развитием наследственных заболеваний, имеют аналоги у *D. melanogaster* (Reiter et al., 2001). Использование дрозофилы как модельного животного очень выгодно с экономической точки зрения (дешевизна корма, возможность добавлять непосредственно в корм все необходимые препараты, высокая скорость воспроизводства и роста мух). На дрозофиле уже был успешно смоделирован ряд заболеваний человека (Fernandez-Funez et al., 2015; McGurk et al., 2015; Gálíková et al., 2018; Xiong, Yu, 2018), в том числе было создано несколько моделей РАС (Ueoka et al., 2019), но, насколько нам известно, лекарственно-индуцированные гиперкинезы вообще и тардивная дискинезия в частности еще не моделировалась на дрозофиле, хотя существуют предпосылки для успеха работы в этом направлении. Известно, что дофаминовая система, включая транспортные белки, ферменты биосинтеза и везикулы, консервативна от *Drosophila* до млекопитающих, также было показано, что дофаминовые рецепторы *Drosophila* функционируют как ауторецепторы и регулируют высвобождение дофамина (Vickrey, Venton, 2011). Более того, было показано, что агонисты D2-рецепторов (бромокриптин и квинпирол) уменьшают стимулированное выделение дофамина, а антагонисты D2-рецепторов (флупентиксол, бутакла-мол и галоперидол) увеличивают выделение дофамина у дрозофилы (Vickrey, Venton, 2011). Это сходство в функциональной активности дофаминовых рецепторов млекопитающих и *Drosophila* делает муху привлекательной для моделирования заболеваний, связанных с нарушениями в дофаминовой системе, например, тардивной дискинезии.

Сигнальный путь mTOR и РАС: краткие сведения

Сигнальный путь mTOR интегрирует множество внутриклеточных и экстраклеточных сигналов, включая кислород, факторы роста, нутриенты, стресс, инфекции, и вовлечен в регуляцию иммунного ответа, аутофагии, анаболического клеточного роста и пролиферации (в норме и при онкологии), а также долговременной синаптической пластичности и памяти. Протеинкиназа mTOR действует как центральный компонент двух мультибелковых комплексов: mTORC1 и mTORC2, – которые различаются композицией белков и субстратами. В норме трансляция, регулируемая mTOR, слегка ингибирована, и в большинстве случаев мутационное повреждение хотя бы одного из звеньев сигнального пути mTOR, повышающее трансляцию, приводит к нарушениям синаптической пластичности и поведения. С нарушениями регуляции локальной трансляции в дендритах связаны следующие моногенные РАС: нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Нунана, синдром Костелло, синдром Каудена, туберозный склероз, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта (Zoghbi, Bear, 2012). Два заболевания из этого списка уже были смоделированы на *Drosophila*, остановимся на них немного подробнее.

Модель синдрома ломкой X-хромосомы

Синдром ломкой X-хромосомы (СЛХ) диагностируется у 5–10 % детей с РАС и обычно характеризуется глубоким аутизмом со сниженным интеллектом. Подавляющее большинство пациентов с СЛХ – мужского пола, фенотипические проявления синдрома в этом случае весьма значительны и включают макроорхидизм, увеличенный размер ушей, асимметричные черты лица, увеличенные руки, часто – аномалии соединительной ткани, митраль-

ного клапана и аорты. У трети женщин-носительниц этой мутации при отсутствии каких-либо иных фенотипических проявлений снижен интеллект (Zoghbi, Bear, 2012).

Фенотип СЛХ вызывается транскрипционным сайленсингом гена *FMR1*, в 5' нетранслируемом районе которого содержится нестабильный при передаче в поколениях CGG повтор. В норме количество CGG повторов не превышает 55, при СЛХ количество повторов достигает 200 и более, что приводит к метилированию всего промоторного района гена *FMR1*, сайленсингу гена, следовательно, отсутствию его белкового продукта FMRP. Функции FMRP включают транспорт большого количества мРНК в дендриты, прямую регуляцию стабильности некоторых из этих мРНК, приводящую чаще всего к ингибированию трансляции (Vagni, Oostra, 2013).

В экспериментах с модельными мышами, у которых нокаутирован ген, гомологичный *FMR1* (*Fmr1 KO*), было показано повышение базального уровня белкового синтеза в гиппокампе. Попытки скорректировать избыточный биосинтез белка в синапсах мышей с СЛХ были предприняты с использованием негативных регуляторов метаболических рецепторов глутамата (mGluR1 и mGluR5). В настоящее время по крайней мере 4 различных препарата, являющихся негативными регуляторами mGluR5, находятся на различных стадиях клинических испытаний для коррекции аберрантного поведения при СЛХ (Ebrahimi-Fakhari, Sahin, 2015).

Для дрозофил, мутантных по гену *dFMR1*, показано повышение уровня дофамина в мозге (Zhang et al., 2005). Эти мутанты являются хорошей моделью СЛХ человека, так как характеризуются нарушениями в циркадных ритмах и половом поведении самцов (Dockendorff et al., 2002; McBride et al., 2005), а также в структуре и функционировании нейронов грибовидного тела, что соответствует нарушению архитектуры дендритов при СЛХ человека (Morales et al., 2002; Michel et al., 2004).

Делеция ортолога гена *FMR1* у дрозофилы также воспроизводила многие фенотипические проявления СЛХ человека. Кроме этого, было продемонстрировано, что данные делеционные мутанты дрозофилы по *FMR1* погибали в ходе раннего развития на корме, содержащем повышенную концентрацию глутамата, что согласуется с теорией ведущей роли избыточного глутаматного сигналинга в фенотипе СЛХ (Chang et al., 2008). Используя данный летальный фенотип, авторы исследования протестировали около 2000 различных соединений на способность корректировать фенотип СЛХ и идентифицировали 9 соединений, которые позволяли мухам выживать на повышенной концентрации глутамата. Три из этих 9 соединений были связаны с GABA-сигналингом. Оказалось, что активация рецепторов GABA смягчала проявление СЛХ как у модельных мышей (Pasey et al., 2009), так и у дрозофил (Chang et al., 2008). В настоящее время R-баклофен, селективный агонист GABA-рецепторов, успешно прошел третью фазу клинических испытаний (Ebrahimi-Fakhari, Sahin, 2015). Данные исследования подтверждают ценность моделирования заболеваний человека на *D. melanogaster*, особенно в случаях, когда необходимо протестировать большое количество потенциальных лекарственных препаратов.

Дальнейшее изучение СЛХ на модели дрозофилы показало, что селективная экспрессия белка *dfmr1* в инсулин-продуцирующих клетках мозга дрозофилы компенсировала нарушения памяти, вызванные мутацией в *dFMR1*. У мух с этой мутацией также была обнаружена гиперактивация инсулинового сигнального пути, ко-

торый, как известно, связан с mTOR. Авторы продемонстрировали, что известный препарат, назначаемый при некоторых формах диабета, метформин, также улучшал память у мутантных по *dFMR1* дрозофил. Это исследование показывает, что коррекция интеллектуальных и поведенческих нарушений при PAC возможна даже с помощью известных и прошедших клинические испытания препаратов (Monyak et al., 2017). Метформин, как было подтверждено в работе X. Liu с коллегами (Liu et al., 2014), прямо ингибирует mTOR, усиливая ассоциацию PRAS40 с RAPTOR – одним из основных компонентов mTORC1-комплекса, что дополнительно усиливает позиции mTOR-ингибиторов как возможных препаратов для коррекции аутичного поведения и тардивной дискинезии.

Модель туберозного склероза

Туберозный склероз – это мультисистемное расстройство, характерной чертой которого являются доброкачественные опухоли (гамартомы), расположенные во многих органах и тканях, чаще всего в мозге, на коже, на глазах, в почках и в сердце (Curatolo et al., 2008). Психоневрологические проявления туберозного склероза очень разнообразны: у некоторых пациентов они полностью отсутствуют, другие демонстрируют значительное снижение интеллекта и судороги; около половины пациентов соответствуют критериям PAC (Крапивкин, Дорофеева, 2011; Zoghbi, Bear, 2012). Установлено, что на долю туберозного склероза приходится 5 % PAC (Curatolo et al., 1991).

Туберозный склероз вызывают мутации в двух генах, *TSC1* и *TSC2*, причем от 15 до 50 %, в зависимости от конкретного гена, приходится на спорадические мутации (Curatolo et al., 2008). Вероятность возникновения аутизма у детей с туберозным склерозом, имеющих мутацию в гене *TSC2*, выше, чем у пациентов с мутацией гена *TSC1* (Bolton, 2004). Продукты генов *TSC1* и *TSC2*, гамартин и туберин соответственно, формируют гетеродимерный комплекс, который является негативным регулятором mTOR. В отсутствие ингибирования со стороны *TSC1/2* mTOR чрезмерно стимулирует клеточный рост и пролиферацию, мутации как *TSC1*, так и *TSC2* в гомозиготном состоянии летальны для эмбрионов.

В экспериментах на модельных животных было показано, что PAC и снижение интеллекта у больных туберозным склерозом, скорее всего, не связаны с эпилепсией и формированием доброкачественных опухолей. Особенно интересный фенотип был обнаружен у мышей *Tsc2+/-*, которые продемонстрировали нарушения синаптической пластичности и поведения при отсутствии судорог и избыточного разрастания нервной ткани (Ehninger et al., 2008). У данных мышей была усилена поздняя фаза длительной потенциации, как известно, требующая интенсивного белкового синтеза, но именно повышение уровня биосинтеза белка характеризует повышенную активность mTOR.

Туберозный склероз был также смоделирован на *D. melanogaster*, но в этом случае исследователи гиперэкспрессировали GTPазу Rheb, опосредующую действие Tsc-комплекса на mTOR, чтобы гиперактивировать сигнальный путь Tsc-Rheb-TOR. Гиперэкспрессия Rheb вызывала как набор морфологических изменений (увеличенные размеры аксонов и тела клеток в грибовидном теле мух), так и поведенческие нарушения (нарушение долговременной пищевой памяти). Авторы пришли к выводу, что данная модель отражает фенотип туберозного склероза человека и может быть полезна в дальнейших исследованиях (Brown et al., 2012).

У всех модельных линий мышей, мутантных по *TSC1* или *TSC2*, поведенческие и молекулярные нарушения устранялись после применения mTOR-ингибиторов, таких как эверолимус и сиролимус (рапамацин) (Meikle et al., 2008; Ehninger, Silva, 2011; Tsai, Sahin, 2011). Особенно интересно, что даже у взрослых мышей *Tsc2*+/- после лечения рапамацином восстановились как длительная потенция, так и поведение и обучаемость (Ehninger et al., 2008), что доказывает обратимость поведенческих нарушений при аутизме. В настоящее время эверолимус одобрен американской Food and Drug Administration для лечения проявлений туберозного склероза, не относящихся к неврологическим, и проходят испытания этого препарата для лечения нейрокогнитивных нарушений у детей (Ebrahimi-Fakhari, Sahin, 2015).

Моделирование лекарственно-индуцированных гиперкинезов на животных

Использование животных для моделирования лекарственно-индуцированных гиперкинезов имеет 25-летнюю историю. Наиболее информативной и близкородственной человеку считается модель на приматах (макаках или бабуинах), позже для этой цели стали использоваться крысы и трансгенные мыши. Обычно для моделирования гиперкинезов у животных проводятся длительные курсы приема галоперидола или более короткие курсы L-ДОФА (Blanchet et al., 2012). До последнего времени не существовало удовлетворительной модели молекулярных механизмов поздней дискинезии и способов ее коррекции, это состояние часто бывает необратимым (Blanchet et al., 2012). Основной рабочей гипотезой считалось компенсаторное увеличение количества дофаминовых D1- и D2-рецепторов и развитие гиперчувствительности D1-рецепторов. Также предполагалось, что большую роль играет оксидативный стресс, индуцируемый нейролептиками, и генетическая предрасположенность пациента (Cho, Lee, 2013; Lanning et al., 2016).

Российская школа психиатрии связывает возникновение поздней дискинезии как с эксайтотоксичностью глутамата (повышенная цитотоксичность возбуждающих нейротрансмиттеров), так и с нарушениями дофаминергической гиперчувствительности, баланса между дофаминергической и холинергической системами, а также дисфункцией ГАВАергических механизмов (Ivanova et al., 2015; Ivanova, Loonen, 2016).

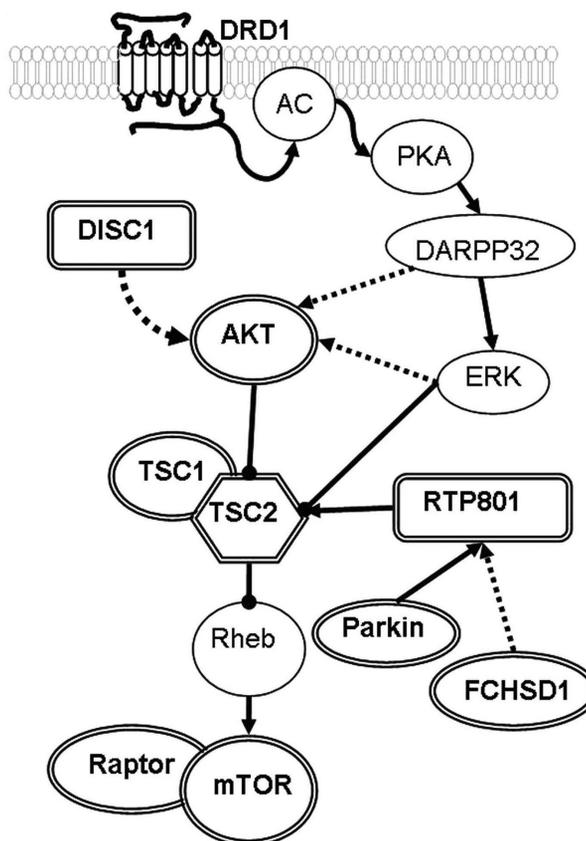
Консервативность дофаминовой системы *Drosophila*

Известно, что дофаминовая система, включая транспортные белки, ферменты биосинтеза и везикулы, консервативна от *Drosophila* до млекопитающих (Sugamori et al., 1995; Hearn et al., 2002). Два семейства G-протеин-сопряженных рецепторов опосредуют физиологические функции дофамина: активирующие (D1-подобные) и ингибирующие (D2-подобные) синтез АТФ и приводящие, соответственно, к активации или ингибированию генов-мишеней (Vallone et al., 2000). Показано, что агонист центральных и периферических D2-рецепторов человека – бромокриптин (De Leeuw Van Weenen et al., 2010) – эффективно стимулирует D2-рецепторы дрозофилы (Pendleton et al., 2002), изменяя активность ферментов синтеза дофамина (Vogomolova et al., 2010) и повышая двигательную активность (Draper et al., 2007; Lee et al., 2013). Также показана регуляция метаболизма дофамина у дрозофилы посредством бу-

такламола (Karpova et al., 2012; Rauschenbach et al., 2012) – антагониста дофаминовых рецепторов человека (Pugsley, Lippmann, 1977). Особо стоит отметить показанную для дрозофилы чувствительность к антагонисту D2-рецепторов метоклопрамиду (Vogomolova et al., 2010), длительный прием которого сопряжен с риском возникновения у пациентов поздней дискинезии (Teschke et al., 2006). Было показано, что антагонисты D2-рецепторов бутакламол и галоперидол повышают высвобождение дофамина (Vickrey, Venton, 2011).

Взаимодействие дофаминового сигналинга и путей регуляции mTOR

Дофаминовый сигналинг у дрозофилы также прямо связан с памятью и обучением. Было показано, что из двух типов дофаминовых рецепторов (dDA1 и DAMB), высоко экспрессируемых в грибовидном теле, dDA1 участвуют в формировании памяти, а



Сигнальный путь DRD1/ERK/mTOR. Влияние дофамина на DRD1 приводит к активации PKA/DARPP32, что, в свою очередь, стимулирует ERK. Активация ERK способствует активации mTOR путем прямого ингибирования TSC2 или косвенного взаимодействия с AKT. TSC2 строго регулируется с помощью RTP801 (ген *DDIT4*), который, в свою очередь, зависит от активности Parkin (ген *PARK2*) и FCHSD1. Поскольку активность mTOR зависит от AKT, регулятор активности AKT DISC1, связанный с шизофренией, также был включен в путь (Mas et al., 2014).

The DRD1/ERK/mTOR pathway. The effect of dopamine on the DRD1 machinery results in activation of PKA/DARPP32 leading to ERK stimulation. Activation of ERK c mTOR by direct inhibition of TSC2 or indirect interaction with AKT. TSC2 is heavily regulated by RTP801 (gene name *DDIT4*) which in turns depends on Parkin (gene name *PARK2*) and FCHSD1 activity. DISC1, a regulator of AKT activity related to schizophrenia, has been included in the pathway (Mas et al., 2014).

DAMB обеспечивают забывание (Berry et al., 2012). Пресинаптические и постсинаптические (находящиеся в грибовидном теле) D2-рецепторы также необходимы для формирования памяти, и подавление их экспрессии при помощи РНК-интерференции приводит к нарушениям в обучаемости (Qi, Lee, 2014).

Мутация в гене дофаминавого транспортера, обеспечивающего прохождение дофамина через мембрану в синаптическую щель, приводит к нарушениям двигательной активности по типу, характерному для РАС (Hamilton et al., 2013), причем нарушения, которые можно вызвать у *D. melanogaster* повышенной экспрессией дофаминавого транспортера, поддаются терапии галоперидолом (Chang et al., 2006).

Считается, что дискинезия, вызываемая L-ДОФА и нейролептиками, имеет сходный механизм. Участие генной сети mTOR в вызываемой антипсихотиками дискинезии было показано на выборке из 243 пациентов, в анализ было включено только 9 генов из mTOR (Mas et al., 2014). Затем исследователи подтвердили различия в уровне экспрессии генов пути mTOR и уровне фосфорилирования белков этого сигнального пути на модельных животных (Mas et al., 2016). Сигнальный путь DRD1 включает активацию пути mTOR – ключевого регулятора транскрипции и трансляции (рисунки). Активация киназы p70S6 считается критической для возникновения дискинезии, вызванной L-ДОФА, и связана с физиологией и патологией нервной системы (Mas et al., 2014).

Более подробно молекулярные механизмы L-ДОФА-индуцируемой дискинезии были проанализированы S. Subramaniam и его коллегами (Subramaniam et al., 2012). Болезнь Паркинсона вызывается дегенерацией дофаминергических нейронов среднего мозга, и L-ДОФА является наиболее используемым препаратом для коррекции этой патологии. Авторы предположили, что L-ДОФА может вызывать моторные побочные эффекты (дискинезию) через D1-рецепторы стриатума, которые передают сигнал через протеинкиназу A и DARPP-32 на Erk1/2 и/или GluR1 – рецептор глутамата, все из которых являются регуляторами mTOR. Но это предположение не получило экспериментального подтверждения, и авторы доказали, что L-ДОФА-индуцируемая дискинезия возникает как следствие физиологического связывания Rhес (во всех остальных структурах мозга – Rhес) с mTOR в стриатуме человека. Рапамидин и другие рапалоги-ингибиторы mTOR снимали побочные эффекты в виде тардивной дискинезии, но не затрагивали собственно корректирующее действие L-ДОФА. Токсичность рапамидина, который также является сильным иммуносупрессором, не обещает его широкого применения для лечения тардивной дискинезии, но препараты, блокирующие связывание Rhес с mTOR могли бы быть очень удачным выбором, так как Rhес не встречается в иных структурах мозга, кроме стриатума (Subramaniam et al., 2012).

Следует отметить, что в экспериментах на модельных животных именно рапамидин был использован для коррекции аутичного поведения, и во многих работах было сделано предположение о решающей роли нарушения регуляции mTOR в формировании фенотипа аутизма (Ehninger, Silva, 2011; Tsai, Sahin, 2011; Subramaniam et al., 2012; Xiong et al., 2012). Следовательно, активация mTOR вследствие тардивной дискинезии может утяжелять фенотип аутизма и/или дискинезия должна быстрее проявляться у некоторых аутистов, изначально имеющих гиперактивированный mTOR.

Заключение

Распространение различных видов тяжелых гиперкинезов как побочного эффекта возрастающего использования нейролептиков и L-ДОФА делает важной задачу поиска препаратов, корректирующих лекарственно вызванную дискинезию. Согласно литературным данным, они могут оказаться также корректорами поведения для некоторой части пациентов с расстройствами аутистического спектра. Поиск препаратов для механизм-обоснованной терапии аутизма является одним из актуальных направлений современной нейробиологии, и создание модели лекарственно-индуцированных гиперкинезов на *Drosophila* могло бы стать одним из перспективных направлений в этой области.

Список литературы / References

- Крапивкин А.И., Дорощеева М.Ю. Нарушения умственного развития и поведения у детей с туберозным склерозом, Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011;(4):78-83.
[Krapivkin A.I., Dorosheeva M.Yu. Mental retardation and behavioral disorders in children with tuberous sclerosis *Ros. Vestn. Perinatol. Pediat.* 2011;(4):78-83. (In Russian)]
- Bagni C., Oostra B.A. Fragile X syndrome: from protein function to therapy. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2013;161(11):2809-2821. DOI: 10.1002/ajmg.a.36241.
- Berry J.A., Cervantes-Sandoval I., Nicholas E.P., Davis R.L. Dopamine is required for learning and forgetting in *Drosophila*. *Neuron.* 2012;74(3):530-542. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.04.007.
- Bezard E., Brotchie J.M., Gross C.E. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001;2(8):577-588. DOI: 10.1038/35086062.
- Blanchet P.J., Parent M.T., Rompré P.H., Lévesque D. Relevance of animal models to human tardive dyskinesia. *Behav. Brain Funct.* 2012;8(1):12. DOI: 10.1186/1744-9081-8-12.
- Bogomolova E.V., Adonyeva N.V., Shumnaja L.V., Rauschenbach I.Yu., Gruntenko N.E. Suppression of dopamine D2-like receptors activates alkaline phosphatase in *Drosophila*. *Doklady Biological Sciences.* 2010;435(1):404-406. DOI: 10.1134/S0012496610060098.
- Bolton P.F. Neuroepileptic correlates of autistic symptomatology in tuberous sclerosis. *Ret. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2004;10(2):126-131. DOI: 10.1002/mrdd.20024.
- Brown H.L.D., Kaun K.R., Edgar B.A. The small GTPase Rheb affects central brain neuronal morphology and memory formation in *Drosophila*. *PLOS One.* 2012;7(9):e44888. DOI: 10.1371/journal.pone.0044888.
- Chang H.Y., Grygoruk A., Brooks E.S., Ackerson L.C., Maidment N.T., Bainton R.J., Krantz D.E. Overexpression of the *Drosophila* vesicular monoamine transporter increases motor activity and courtship but decreases the behavioral response to cocaine. *Mol. Psychiatry.* 2006;11(1):99-113. DOI: 10.1038/sj.mp.4001742.
- Chang S., Bray S.M., Li Z., Zarnescu D.C., He C., Jin P., Warren S.T. Identification of small molecules rescuing fragile X syndrome phenotypes in *Drosophila*. *Nat. Chem. Biol.* 2008;4(4):256-263. DOI: 10.1038/nchembio.78.
- Cho C.H., Lee H.J. Oxidative stress and tardive dyskinesia: pharmacogenetic evidence. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013;46:207-213. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.018.
- Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008; 372(9639):657-668. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9.
- Curatolo P., Cusmai R., Cortesi F., Chiron C., Jambaque I., Dulac O. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1991;615:8-16. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb37743.x.
- De Leeuw van Weenen J.E., Parlevliet E.T., Maechler P., Havekes L.M., Romijn J.A., Ouwens D.M., Pijl H., Guigas B. The dopamine receptor D2 agonist bromocriptine inhibits glucose-stimulated insulin secretion by direct activation of the α_2 -adrenergic receptors in beta cells. *Biochem. Pharmacol.* 2010;79(12):1827-1836. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.01.029.
- Dockendorff T.C., Su H.S., McBride S.M., Yang Z., Choi C.H., Siwicki K.K., Sehgal A., Jongs T.A. *Drosophila* lacking *dfmr1* activity show defects in circadian output and fail to maintain courtship interest. *Neuron.* 2002;34(6):973-984. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00724-9.

- Draper I., Kurshan P.T., McBride E., Jackson F.R., Kopin A.S. Locomotor activity is regulated by D2-like receptors in *Drosophila*: an anatomic and functional analysis. *Dev. Neurobiol.* 2007;67(3):378-393. DOI: 10.1002/dneu.20355.
- Ebrahimi-Fakhari D., Sahin M. Autism and the synapse: emerging mechanisms and mechanism-based therapies. *Curr. Opin. Neurol.* 2015;28(2):91-102. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000186.
- Ehninger D., Han S., Shilyansky C., Zhou Y., Li W., Kwiatkowski D.J., Ramesh V., Silva A.J. Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model of tuberous sclerosis. *Nat. Med.* 2008;14(8):843-848. DOI: 10.1038/nm1788.
- Ehninger D., Silva A.J. Rapamycin for treating Tuberous sclerosis and Autism spectrum disorders. *Trends Mol. Med.* 2011;17(2):78-87. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.10.002.
- Fernandez-Funez P., de Mena L., Rincon-Limas D.E. Modeling the complex pathology of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Exp. Neurol.* 2015;274:58-71. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.05.013.
- Gáliková M., Klepsatel P. Obesity and aging in the *Drosophila* model. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1896. DOI: 10.3390/ijms19071896.
- Hamilton P.J., Campbell N.G., Sharma S., Erreger K., Herborg Hansen F., Saunders C., Belovich A.N., NIH ARRA Autism Sequencing Consortium, Sahai M.A., Cook E.H., Gether U., McHaourab H.S., Matthies H.J., Sutcliffe J.S., Galli A. *De novo* mutation in the dopamine transporter gene associates dopamine dysfunction with autism spectrum disorder. *Mol. Psychiatry.* 2013;18(12):1315-1323. DOI: 10.1038/mp.2013.102.
- Hearn M.G., Ren Y., McBride E.W., Reveillaud I., Beinborn M., Kopin A.S. A *Drosophila* dopamine 2-like receptor: Molecular characterization and identification of multiple alternatively spliced variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99(22):14554-14559. DOI: 10.1073/pnas.202498299.
- Ivanova S.A., Loonen A.J.M. Levodopa-induced dyskinesia is related to indirect pathway medium spiny neuron excitotoxicity: A hypothesis based on an unexpected finding. *Parkinson's Disease.* V. 2016, Article ID 6461907, 5 pages. DOI: 10.1155/2016/6461907.
- Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L., Fedorenko O.Y., Boyarko E.G., Boiko A.S., Semke A.V., Bokhan N.A., Aftanas L.I., Loonen A.J. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J. Biol. Psychiatry.* 2015;16(3):200-205. DOI: 10.3109/15622975.2014.995222.
- Karpova E.K., Bogomolova E.V., Romanova I.V., Gruntenko N.E., Rauschenbach I.Yu. Role of DopR in the molecular mechanism of the dopamine control of juvenile hormone metabolism in female *Drosophila*. *Russian J. Genet.* 2012;48(8):851-854. DOI: 10.1134/S102279541207006X.
- Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics.* 2016;17(12):1339-51. DOI: 10.2217/pgs.16.26.
- Lee G., Kikuno K., Bahn J.H., Kim K.M., Park J.H. Dopamine D2 receptor as a cellular component controlling nocturnal hyperactivities in *Drosophila melanogaster*. *Chronobiol. Int.* 2013;30(4):443-459. DOI: 10.3109/07420528.2012.741169.
- Liu X., Chhipa R.R., Pooya S., Wortman M., Yachyshin S., Chow L.M., Kumar A., Zhou X., Sun Y., Quinn B., McPherson C., Warnick R.E., Kendler A., Giri S., Poels J., Norga K., Viollet B., Grabowski G.A., Dasgupta B. Discrete mechanisms of mTOR and cell cycle regulation by AMPK agonists independent of AMPK. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(4):E435-E444. DOI: 10.1073/pnas.1311121111.
- Mas S., Gassó P., Boloc D., Rodriguez N., Mármol F., Sánchez J., Bernardo M., Lafuente A. Network analysis of gene expression in mice provides new evidence of involvement of the mTOR pathway in antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:293-300. DOI: 10.1038/tpj.2015.48.
- Mas S., Gassó P., Rittera M.A., Malagelada C., Bernardo M., Lafuente A. Pharmacogenetic predictor of extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics: multilocus interaction in the mTOR pathway. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014;25(1):51-59. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.011.
- McBride S.M., Choi C.H., Wang Y., Liebelt D., Braunstein E., Ferreira D., Sehgal A., Siwicki K.K., Dockendorff T.C., Nguyen H.T., McDonald T.V., Jongens T.A. Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a *Drosophila* model of fragile X syndrome. *Neuron.* 2005;45(5):753-764. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.01.038.
- McGurk L., Berson A., Bonini N.M. *Drosophila* as an *in vivo* model for human neurodegenerative disease. *Genetics.* 2015;201(2):377-402. DOI: 10.1534/genetics.115.179457.
- Meikle L., Pollizzi K., Egnor A., Kramvis I., Lane H., Sahin M., Kwiatkowski D.J. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function. *J. Neurosci.* 2008;28(21):5422-5432. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0955-08.2008.
- Michel C.L., Kraft R., Restifo L.L. Defective neuronal development in the mushroom bodies of *Drosophila* fragile X mental retardation 1 mutants. *J. Neurosci.* 2004;24(25):5798-5809. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1102-04.2004.
- Monyak R.E., Emerson D., Schoenfeld B.P., Zheng X., Chambers D.B., Rosenfelt C., Langer S., Hinchey P., Choi C.H., McDonald T.V., Bolduc F.V., Sehgal A., McBride S.M.J., Jongens T.A. Insulin signaling misregulation underlies circadian and cognitive deficits in a *Drosophila* fragile X model. *Mol. Psychiatry.* 2017;22(8):1140-1148. DOI: 10.1038/mp.2016.51.
- Morales J., Hiesinger P.R., Schroeder A.J., Kume K., Verstreken P., Jackson F.R., Nelson D.L., Hassan B.A. *Drosophila* fragile X protein, DFXR, regulates neuronal morphology and function in the brain. *Neuron.* 2002;34(6):961-972. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00731-6.
- Pacey L.K., Heximer S.P., Hampson D.R. Increased GABA_B receptor-mediated signaling reduces the susceptibility of fragile X knockout mice to audiogenic seizures. *Mol. Pharmacol.* 2009;76(1):18-24. DOI: 10.1124/mol.109.056127.
- Pendleton R.G., Parvez F., Sayed M., Hillman R. Effects of pharmacological agents upon a transgenic model of Parkinson's disease in *Drosophila melanogaster*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002;300(1):91-96. DOI: 10.1124/jpet.300.1.91.
- Pugsley T.A., Lippmann W. Effect of butaclamol, a new neuroleptic, on serotonergic mechanisms. *J. Pharm. Pharmacol.* 1977;29(3):135-138. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1977.tb11269.x.
- Qi C., Lee D. Pre- and postsynaptic role of dopamine D2 receptor DD2R in *Drosophila* olfactory associative learning. *Biology.* 2014;3(4):831-845. DOI: 10.3390/biology3040831.
- Rauschenbach I.Yu., Bogomolova E.V., Karpova E.K., Shumnaya L.V., Gruntenko N.E. The role of D1-like receptors in the regulation of juvenile hormone synthesis in *Drosophila* females with increased dopamine level. *Doklady Biochemistry Biophysics.* 2012;446(1):231-234. DOI: 10.1134/S1607672912050134.
- Reiter L.T., Potocki L., Chien S., Gribskov M., Bier E. A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome Res.* 2001;11(6):1114-1125. DOI: 10.1101/gr.169101.
- Santini E., Heiman M., Greengard P., Valjent E., Fissue G. Inhibition of mTOR signaling in Parkinson's disease prevents L-DOPA-induced dyskinesia. *Sci. Signal.* 2009;2(80):ra36. DOI: 10.1126/scisignal.2000308.
- Subramaniam S., Napolitano F., Mealer R.G., Kim S., Errico F., Barrow R., Shahani N., Tyagi R., Snyder S.H., Usiello A. Rhes, a striatal-enriched small G protein, mediates mTOR signaling and L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat. Neurosci.* 2012;15(2):191-193. DOI: 10.1038/nn.2994.
- Sugamori K.S., Demchyshyn L.L., McConkey F., Forte M.A., Niznik H.B. A primordial dopamine D1-like adenylyl cyclase-linked receptor from *Drosophila melanogaster* displaying poor affinity for benzazepines. *FEBS Lett.* 1995;362(2):131-138. DOI: 10.1016/0014-5793(95)00224-w.
- Tesche S., Henckell C., Metternich F.U. Medikamentöse Therapie bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen in der HNO: Metoclopramid bei umstrittener Wirksamkeit als Auslöser extrapyramidaler Störungen – ein Fallbeispiel. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2006;85(11):824-826. DOI: 10.1055/s-2006-925015.
- Tesche S., Henckell C., Metternich F.U. Therapy of postoperative nausea and vomiting in ENT – tardive dyskinesia as an adverse effect of metoclopramide – a case report. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2006;85(11):824-826. DOI: 10.1055/s-2006-925015. (in German)]
- Tsai P., Sahin M. Mechanisms of neurocognitive dysfunction and therapeutic considerations in tuberous sclerosis complex. *Curr. Opin. Neurol.* 2011;24(2):106-113. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834451c4.
- Ueoka I., Pham H.T.N., Matsumoto K., Yamaguchi M. Autism spectrum disorder-related syndromes: modeling with *Drosophila* and *Rodents*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(17):4071. DOI: 10.3390/ijms20174071.
- Vallone D., Picetti R., Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000;24(1):125-132. DOI: 10.1016/S0149-7634(99)00063-9.
- Vickrey T.L., Venton B.J. *Drosophila* Dopamine2-like receptors function as autoreceptors. *ACS Chem. Neurosci.* 2011;2(12):723-729. DOI: 10.1021/cn200057k.

- Xiong Q., Oviedo H.V., Trotman L.C., Zador A.M. PTEN regulation of local and long-range connections in mouse auditory cortex. *J. Neurosci.* 2012;32(5):1643-52. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4480-11.2012.
- Xiong Y., Yu J. Modeling Parkinson's Disease in *Drosophila*: What have we learned for dominant traits? *Front. Neurol.* 2018;9:228. DOI: 10.3389/fneur.2018.00228.
- Zhang Y.Q., Friedman D.B., Wang Z., Woodruff E. 3rd, Pan L., O'donnell J., Broadie K. Protein expression profiling of the *Drosophila* fragile X mutant brain reveals up-regulation of monoamine synthesis. *Mol. Cell. Proteomics.* 2005;4(3):278-290. DOI: 10.1074/mcp.M400174-MCP200.
- Zoghbi H.Y., Bear M.F. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012;4(3):1-23. DOI: 10.1101/cshperspect.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Адоньева Н.В., Трифонова Е.А., Груntenко Н.Е. Перспективы моделирования лекарственно-индуцированных гиперкинезов на *Drosophila melanogaster*. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2019;5(1):6-12. DOI 10.18699/Letters2019-5-1.

For citation. Adonyeva N.V., Trifonova E.A., Gruntenko N.E. Prospects for the simulation of drug-induced hyperkinesis on *Drosophila melanogaster*. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2019;5(1):6-12. DOI 10.18699/Letters2019-5-1. (in Russian)

Поступила в редакцию 15.10.2019. После доработки 01.11.2019. Принята к публикации 11.11.2019.