
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТАУПАТИЙ НА *DANIO RERIO*

© 2023 г. М. М. Котова¹, Т. О. Колесникова¹, А. В. Калуев^{1, 2, 3, 4, 5, *}

¹Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет “Сириус”,
Федеральная территория Сириус, Россия

²Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

³Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

⁵Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 21.03.2023 г.

После доработки 23.06.2023 г.

Принята к публикации 25.06.2023 г.

Таупатии — гетерогенная группа прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, вызванных накоплением в мозге агрегатов тау-белка. Тау-белок стабилизирует состояние микротрубочек и регулирует аксональный транспорт, однако при гиперфосфорилировании начинает откладываться в мозге в виде агрегатов, являясь основным патогенетическим механизмом возникновения таупатий. По степени вовлеченности тау-белка в патогенез заболевания выделяют первичные и вторичные таупатии. Наиболее распространенной вторичной таупатией является болезнь Альцгеймера. Экспериментальные модели на животных являются важным методом исследования физиологии тау-белка и патогенеза таупатий. В работе обсуждаются современные представления о молекулярных механизмах таупатий, а также существующие экспериментальные модели таупатий на новых альтернативных модельных объектах — рыбах зебрании (*zebrafish*, *Danio rerio*), и новые направления исследований в данной области.

Ключевые слова: зебрании, таупатии, животные модели, нейродегенерация, тау-белок

DOI: 10.31857/S0869813923110067, **EDN:** GUUNFA

ВВЕДЕНИЕ

Таупатии представляют собой гетерогенную группу серьезных нейродегенеративных заболеваний, которые характеризуются прогрессирующими неврологическими и когнитивными симптомами и вызываются нарушением функционирования и аккумуляцией тау-белка в мозге (табл. 1). Типичными клиническими проявлениями таупатий являются различные неврологические моторные дисфункции (глазодвигательные нарушения, постуральная неустойчивость, акинезия), когнитивные нарушения — расстройства памяти (деменция), речи и поведения, а также нарушение сложных видов чувствительности [1]. На молекулярном уровне при таупатиях в мозге происходит накопление аномально свернутого тау-белка, который может быть организован в различные макромолекулярные агрегаты, включая спи-

Таблица 1. Классификация и распространенность основных таупатий человека

Патология	Встречаемость (на 100000 населения)
Первичные	
3R-таупатии	
Болезнь Пика	15–22 случаев [10]
4R-таупатии	
Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП)	7 случаев [11]
Кортикобазальная дегенерация (КБД)	2–3 случая [11]
Деменция с аргирофильной зернистостью	40 случаев [2]
Глобулярная глиальная таупатия (ГГТ)	1–2 случая [12]
Вторичные	
Болезнь Альцгеймера (БА)	470 случаев [13]

ральные филаменты и нейрофибриллярные клубки [2]. Тау является белком, ассоциированным с микротрубочками нейрона (МАР), и вместе другими МАР-белками стабилизирует состояние микротрубочек, тем самым регулируя рост аксонов и аксональный транспорт, а также полярность нейритов [3–5]. Тау-белок также участвует в инсулиновом сигналинге центральной нервной системы (ЦНС), поскольку его дисфункции приводят к резистентности к инсулину и могут способствовать метаболическим нарушениям мозга [6].

При таупатиях патологический тау-белок внутри нейронов начинает активно взаимодействовать с нитями актина, способствуя их уплотнению и образованию пучков [1]. Это, в свою очередь, приводит к сверхжесткости клеточного цитоскелета, нарушая функции митохондрий и инициируя окислительный стресс [1]. Уплотнение цитоскелета также нарушает ядерную оболочку клеток, приводя к расслаблению нитей хроматина, в свою очередь запуская транскрипцию молчащих в норме генов и активируя апоптоз [1]. Имеются также данные о подавлении тау-белком синтеза белков (за счет снижения уровня трансляции и ингибирования биогенеза рибосом) в экспериментальных моделях, что также может играть роль в негативной регуляции долговременной памяти при таупатиях [7, 8].

Тау-белок кодируется геном *MAPT* (microtubule-associated protein tau), и у человека представлен шестью изоформами, которые различаются по содержанию экзонов (рис. 1). Активность тау-белка и связывание с микротрубочками регулируется фосфорилированием, а его гиперфосфорилирование приводит к агрегации белка и таупатиям [9]. У человека ген *MAPT* находится в 17-й хромосоме и кодирует три различных транскрипта. Первый содержит 2 тыс. пар нуклеотидов и кодирует ядерный тау-белок, который не связан со стабилизацией микротрубочек, а участвует в защите ДНК [14]. Второй транскрипт содержит 6 тыс. пар нуклеотидов и является основной формой тау-белка, локализуемой в ЦНС. Третий транскрипт содержит 8 тыс. пар нуклеотидов и обнаруживается в периферической нервной системе [15]. Ген тау-белка содержит 16 экзонов, 8 из которых подвергаются альтернативному сплайсингу [16]. Экзоны между собой отличаются вставками в N-концевом домене (изоформы N1 и N2), а также 3 или 4 повторами в домене, отвечающем за взаимодействие с микротрубочками (изоформы 3R и 4R) [15] (см. рис. 1).

Распределение сайтов фосфорилирования тау-белка асимметрично, и большинство из них располагаются на С-конце его молекулы [15]. Протеинкиназы, фосфорилирующие тау-белок, включают пролин-направленные протеинкиназы (PDPK), являющиеся серин-треониновыми киназами, а также не-PDPK протеинкиназы и

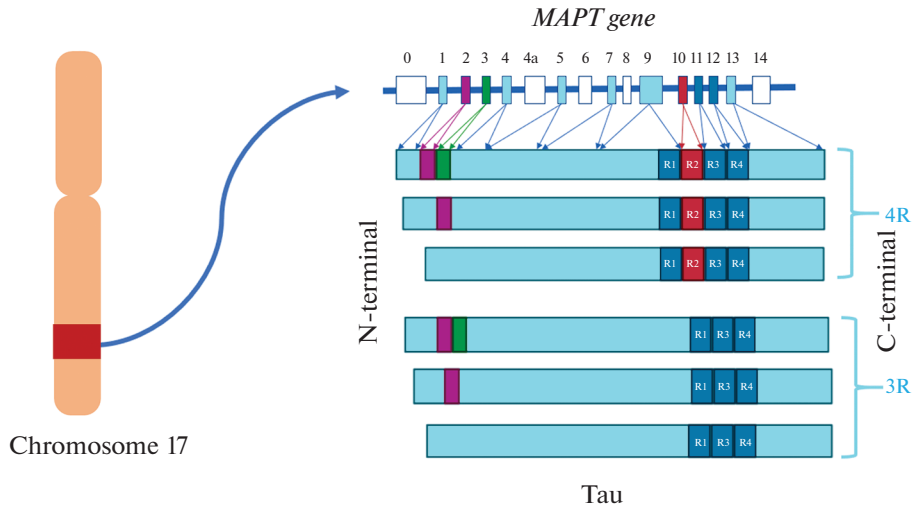


Рис. 1. Структура гена *MAPT* и изоформ кодируемого им тау-белка человека, по [16]. Экзоны 1, 4, 5, 7, 9, 11, 12 и 13 входят в состав всех изоформ тау-белка, присутствующих в центральной (ЦНС) и периферической нервной системе. Экзон 4а не экспрессируется в ЦНС (но встречается в периферической нервной системе), а экзон 14 не транслируется. Экзоны 2, 3 и 10 подвергаются альтернативному сплайсингу и являются ключевыми участками, по которым различаются изоформы тау-белка [16]. По числу повторов аминокислотных последовательностей (3 или 4 повтора) в домене его молекулы, отвечающем за взаимодействие с микротрубочками, различают 3R- и 4R-таупатии (см. детали в тексте).

тирозиновые протеинкиназы (ТРК) [17]. Основной PDPK является киназа-3 гликогенсинтазы (GSK-3), которая фосфорилирует тау-белок по 42 сайтам [18], и уровень которой повышается при нейродегенерациях [19]. Циклинзависимая киназа 5 (cdk5) также относится к группе PDPK, а для ее активации требуется субъединица p25, которая накапливается при болезни Альцгеймера (БА) и может быть вовлечена в ее патогенез [20]. Работа комплекса cdk5/p25 снижает способность тау-белка взаимодействовать с микротрубочками, что в итоге может привести к разрушению цитоскелета и апоптозу [20]. Среди не-PDPK киназ следует упомянуть казеинкиназу 1, представленную у людей шестью изоформами, дельта-изоформа которой локализуется с нейрофибрилярными агрегатами при различных таупатиях, например БА и ПНП [21].

Аномальное накопление тау-белка в мозге может быть обусловлено и тем, что агрегированный белок может распространяться от нейрона к нейрону и индуцировать образование макромолекулярных агрегатов в соседней клетке [22]. Патогенная форма тау-белка может передаваться как прямой транслокацией через мембрану, так и при помощи секреции мембранных органелл (т.е., с участием экзосом, аутофагии и эндосом/лизосом), а также посредством эктосом [23, 24]. Метаболизм и удаление тау-белка осуществляется деградацией протеасомой [25], а также в результате аутофагии [26].

ТАУПАТИИ

По степени вовлеченности агрегаций тау-белка в патогенез мозга выделяют первичные и вторичные таупатии. В случае, когда отложение тау является преобладающим признаком, заболевание относят к первичным таупатиям. Например, тако-

выми являются болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), кортикобазальная дегенерация (КБД), деменция с аргирофильной зернистостью и глобулярная глиальная тауопатия (ГГТ), (табл. 1). Если помимо неправильного формирования тау-белка есть другие движущие силы патогенеза, то заболевание рассматривают как вторичную таупатию. Наиболее распространенной и клинически известной вторичной таупатией является БА [2]. Также используется классификация таупатий по количеству повторов аминокислотных последовательностей в домене молекулы тау-белка, отвечающем за взаимодействие с микротрубочками (рис. 1). В частности, к 3R-таупатиям с тройным повтором в этом домене относят болезнь Пика, к 4R таупатиям с четырьмя повторами — ПНП, КБД и ГГТ [2]. Выделяют также смешанные 4R/3R-формы таупатий, в том числе, например, БА и возраст-ассоциированная таупатия [2].

Помимо неврологических показателей, таупатии также диагностируются по молекулярным и гистологическим признакам. Например, болезнь Пика является вариантом деменции и характеризуется нарушением когнитивных функций, а также проявлением асоциальных наклонностей. При болезни Пика происходит дегенерация лобных и височных долей мозга, которая сопровождается появлением цитоплазматических телец Пика — скоплений агрегированного тау-белка. Такие включения преобладают в клетках зубчатой извилины гиппокампа, а также в астроцитах и олигодендроцитах [27].

При ПНП нейрофибриллярные клубки обнаруживаются в субталамическом ядре, базальных ганглиях и стволе мозга [28]. При этом наблюдается патоанатомическая гетерогенность, поскольку иногда преимущественно поражается ствол головного мозга, а иногда наблюдается патология в коре мозга. Еще одним отличительным признаком заболевания является астроглиальная таупатия (которая характеризуется отложением белка в астроцитах) и присутствие субкортикальных тау-клубочков [29].

Для КБД характерным патологическим признаком является накопление тау в кортикальных нейронах и глие, а также в нейронах стриатума, сопровождающееся нейродегенерацией коры и черной субстанции. При этом агрегаты тау-белка имеют форму нейрофибриллярных трубочек и сферических включений — кортикобазальных телец [30]. Деменция с аргирофильной зернистостью характеризуется мелкими диффузными включениями белка тау, которые локализуются в аксонах и дендритах. Данное состояние часто сопутствует другим таупатиям, таким как ПНП, КБД и БА [2] (табл. 1).

Основными неврологическими признаками таупатий, которые могут относиться к разным заболеваниям, являются постуральные, глазодвигательные, когнитивные и поведенческие нарушения, а также дисфункции различных видов чувствительности и речи (включая афазию и апраксию). Наиболее серьезное клиническое проявление таупатий — деменция — встречается у 3–26% пациентов. Лобно-височную деменцию (ЛВД) можно разделить на несколько синдромов с разными фенотипическими проявлениями, наиболее распространенной формой которой является поведенческий вариант ЛВД [31]. Частыми клиническими признаками ЛВД являются расстройства суждений, самоконтроля, а также социализации.

Кортикобазальный синдром (КБС) является вариантом первичной прогрессирующей афазии, которая характеризуется нарушениями речи и понимания предложений. В основе КБС может лежать как КБД, так и другие протеинопатии. При КБС и ПНП нарушается преимущественно двигательная функция: КБС характеризуется односторонней ригидностью, апраксией и феноменом чужой руки, а при ПНП наблюдается осевая ригидность, брадикинезия и дисфагия [31].

В целом, таупатии представляют собой сложные, полифакторные расстройства ЦНС, в основе которых лежат патологии тау-белка, вызванные различными при-

чинами. Например, агрегация тау-белка может быть вызвана генетическими дефектами ферментов, участвующих как в его секреции, так и в посттрансляционных модификациях [2]. И хотя генетические факторы играют ведущую роль в патогенезе таупатий, однако для некоторых из них, например, БА, показаны и другие факторы риска, включая кишечный дисбактериоз [32], воздействие токсинов окружающей среды [33] и нездоровый образ жизни [34]. Более того, на сегодняшний день не существует эффективных терапевтических подходов, позволяющих ограничить агрегацию и накопление тау-белка в мозге, поэтому лечение данных заболеваний остается преимущественно симптоматическим. Например, для коррекции двигательных нарушений применяется L-dopa [35], аффективных и поведенческих симптомов — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [36], а когнитивных нарушений — ноотропные препараты (например, мемантин) [37]. С учетом сложной полифакторной патофизиологии таупатий, а также их малой изученности и высокой клинической значимости, терапия данных заболеваний мозга является важной биомедицинской проблемой. Помимо клинических данных, большую роль в изучении патогенеза заболеваний ЦНС играют животные (экспериментальные) модели. Поэтому моделирование таупатий на животных моделях является важной стратегией трансляционных исследований в данной области.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ТАУПАТИЙ

Широко используемым модельным объектом для изучения таупатий являются мыши, трансгенные модели которых различаются по экспрессируемой изоформе тау-белка, наличию или отсутствию патогенных мутаций, характеру распределения белка, а также степени сверхэкспрессии и паттерну фосфорилирования. Например, модель P301L, которая содержит одноименную мутацию в гене тау в нейронах мозга мыши, воспроизводит образование агрегатов тау-белка в мозге человека P301L [38]. Так как таупатии являются одним из проявлений БА, существует ряд моделей, в которых комбинируются мутации гена тау с другими мутациями, ассоциированными с данной болезнью. Так, например, у трансгенной линии мышей 3xTg-AD с мутациями в генах, ассоциированных с БА (*APP*, *PSEN*) и тау-белка, помимо агрегации фосфорилированного тау, также наблюдается формирование бляшек из бета-амилоида (еще один характерный патоморфологический признак БА), а также когнитивные нарушения и нейровоспаление [39].

Помимо генетических моделей таупатий, также имеются их фармакологические модели, чаще всего с использованием крыс. Например, введение крысам хлорида алюминия или стрептозотоцина усиливает гиперфосфорилирование тау-белка. Однако, как правило, данные модели не являются достаточно специфичными, и часто являются также моделями БА (с наличием других характерных для нее признаков), из-за чего нельзя изолированно изучить роль гиперфосфорилирования и агрегации тау-белка в ЦНС [40–42]. Внутри-гиппокампальное введение олигомеров тау-белка грызунам позволяет изучить влияние острого увеличения уровня тау, но в меньшей мере позволяет отразить временную динамику патологических изменений в результате постепенного накопления тау-белка, которое происходит в клинике у пациентов с таупатиями [43, 44].

В качестве альтернативных модельных объектов при изучении различных патогенетических аспектов таупатий также широко используются фруктовые мушки *Drosophila melanogaster* и нематоды *Caenorhabditis elegans*. Например, у мушек имеется 1 ген, кодирующий тау-белок, который содержит 5 доменов, взаимодействующих с микротрубочками (в отличие от 3 и 4 повторов у человека). В настоящий момент существует около сотни моделей таупатий на мушках, которые воспроизводят гиперфосфорилирование, но не агрегацию тау-белка, и отличаются экспрессией

разных изоформ тау-белка, включая мутантные изоформы, в том числе с различными промоторами, например, глазоспецифичными [45]. *C. elegans* экспрессируют две изоформы пептида, гомологичные тау-белку человека [46]. На сегодняшний день известно около 20 моделей таупатий на нематодах, которые также отличаются изоформами и промоторами, а также хорошо воспроизводят прогрессирующий (возраст-зависимый) характер патогенеза [46].

Наряду с грызунами и беспозвоночными созданы экспериментальные модели таупатий на новых модельных объектах — рыбах зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*). Настоящий обзор обсуждает существующие экспериментальные модели таупатий на зебраданио и новые направления исследований в данной области.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТАУПАТИЙ НА ЗЕБРАДАНИО

Нейробиология зебраданио

Зебраданио — пресноводная костистая рыба, которая обитает в Южной Азии и обладает рядом характеристик, делающих ее популярным модельным объектом для изучения физиологии и патофизиологии ЦНС [47–50]. У зебраданио представлены все основные нейромедиаторы, характерные для позвоночных, в том числе глутамат, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), моноамины, ацетилхолин, гистамин, глицин, эндоканабиноиды и пурины. Кроме того, наблюдается высокое сходство с человеком в процессах синтеза и метаболизма нейромедиаторов, которые подробно изучены к настоящему моменту [51, 52]. На зебраданио также можно оценить широкий спектр поведенческих реакций. В частности, они демонстрируют социальное, тревожное и ориентировочно-исследовательское поведение, и, несмотря на отсутствие коры и гиппокампа, демонстрируют выраженные когнитивные функции, память и обучение [53].

Головной мозг зебраданио по своему строению достаточно консервативен и представлен передним, средним и задним мозгом [54]. Передний мозг, в свою очередь, состоит из конечного мозга (паллий, субпаллий и обонятельные луковицы), промежуточного мозга и гипоталамуса. Из-за того, что мозг зебраданио развивается путем инвагинации, некоторые области, включая гиппокамп и миндалину, у зебраданио не представлены, а их функции выполняют другие структуры (например, одна из зон паллия эквивалентна зубчатой извилине гиппокампа). В целом, основные функции конечного мозга рыб — это регуляция памяти, эмоций и социального поведения. Промежуточный мозг, состоящий из таламуса, шишковидного тела и уздечки, регулирует внимание и циркадные ритмы рыб [54]. Средний мозг зебраданио участвует в осуществлении зрительной и слуховой функций. Задний мозг представлен продолговатым мозгом, мостом и мозжечком. Мозжечок участвует в реализации двигательных рефлексов и в двигательном обучении, а ствол контролирует жизненно важные функции (например, дыхание) [54].

Практическими преимуществами зебраданио как модельного объекта в биомедицине являются высокая скорость размножения и возможность визуализации эмбрионального развития благодаря прозрачности икринок, что позволяет наблюдать за развитием как целого организма, так и отдельных его клеток. Данная модель в основном используется для оценки действия фармакологических и токсикологических агентов, которые оказывают эффект на развивающийся организм [55]. Кроме того, зебраданио используются для анализа поведенческих паттернов, оценка которых требует меньших временных затрат по сравнению с грызунами. Во многом это происходит благодаря небольшому размеру животных и поведенческих установок, а также возможности тестировать много животных параллельно. Экономия временных ресурсов, высокая генетическая и физиологическая гомология с человеком, а также развитые нейромедиаторные системы [56–58] вместе обуславлива-

ют применимость зebraданию в качестве модели для высокоэффективного скрининга нейрофармакологических препаратов и анализа нейробиологических процессов, в том числе для моделирования таупатий.

Генетические модели таупатии на зebraданию

Важная стратегия моделирования таупатий на зebraданию — это создание генетически модифицированных организмов. Например, если у человека ген тау-белка (*MAPT*) представлен в одной копии, то у зebraданию (в результате дополнительной дубликации генома у костистых рыб) имеется два паралога — *MAPT_a* и *MAPT_b*. При создании моделей таупатии на зebraданию в их геном обычно вводится человеческий *MAPT*, несущий мутации, характерные для генетически-обусловленных клинических форм таупатий. Как правило, в моделях на зebraданию используются нейрональные промоторы, такие как GATA-2 [59] или Нус [60], а также систему экспрессии Gal4/UAS, часто реализуемую и для трансгенных фруктовых мушек. Обычно создаются две конструкции (driver и responder), которые соответственно содержат активатор транскрипции Gal4 и последовательность, кодирующую мутантный тау-белок и также флуоресцентный белок (например, DsRed) для визуализации клеток, где произошло встраивание конструкции в геном [60, 61].

В модели нейрональной экспрессии *MAPT* с мутацией *2N4R* у рыб наблюдается накопление гиперфосфорилированного тау-белка и разрушение компонентов цитоскелета [59]. Одной из наиболее признанных моделей таупатий на зebraданию является нейрональная экспрессия мутантной формы тау P301L, в которой помимо гиперфосфорилирования тау-белка и образования нейрофибрилярных клубков также наблюдается нейродегенерация в спинном мозге, дефектные мотонейроны и нарушение локомоции [60].

Еще одной моделью таупатий у зebraданию является экспрессия мутантной формы тау A152T, при которой наблюдаются патологическое фосфорилирование тау-белка и образование нейрофибрилярных клубков, нейродегенерация, дефектные мотонейроны и нарушение протеасомной активности, что приводит к замедлению клиренса тау [62]. Также имеются другие генетические модели зebraданию, которые приводят к увеличению уровня фосфорилированного тау-белка, но не воспроизводят некоторые важные фенотипические проявления патологии [63–65] в отличие от вышеперечисленных моделей. Например, если для клинических таупатий характерны аксонопатии в виде дистрофии аксонов и демиелинизации, у зebraданию аксонопатия выражена в развитии дефектных мотонейронов [66], тем самым отличаясь от клинической картины.

Фармакологические модели таупатии на зebraданию

Созданные в настоящее время фармакологические модели на зebraданию значительно хуже, чем генетические (например, нокаутные или трансгенные) подходят для воспроизведения патологии таупатий. Как правило, они не моделируют биохимические признаки, характерные для болезней, а воспроизводят основной неврологический симптом — нарушение когнитивных функций. Тем не менее, таупатии можно моделировать у рыб введением оикадаевой кислоты — ингибитора протеинфосфатаз. Протеинфосфатаза PP2A является основным ферментом, который дефосфорилирует тау-белок. Таким образом, введение оикадаевой кислоты приводит к патологическому увеличению фосфорилированного тау-белка, а также вызывает когнитивные нарушения зebraданию. Однако поскольку у таких рыб происходит агрегация бета-амилоида, данная модель недостаточно специфична, и может рассматриваться скорее в контексте БА [67]. Также логично использовать введение рыбам олигомеров тау-белка или амилоидного белка (как и в случае с грызунами).

Например, зебраданию проводят внутримозговое введение олигомеров бета-амилоида с целью вызвать нейродегенерацию по типу БА. И хотя в отличие от грызунов введение взрослым особям зебраданию амилоидного пептида напрямую не вызывает фосфорилирование и агрегацию тау-белка [68, 69], таупатию (наряду с другими симптомами БА) можно вызвать при введении бета-амилоида эмбрионам рыб [70].

Поведенческие тесты на зебраданию

Поскольку основными клиническими признаками таупатий являются неврологические и когнитивные нарушения, возникает необходимость моделирования и оценки поведенческих фенотипов на зебраданию. Поведенческие тесты также являются основой создания высокопроизводительных скрининговых платформ на зебраданию, в том числе с перспективой тестирования новых препаратов для коррекции таупатий. Существуют достаточно хорошо валидированные акватические поведенческие тесты на рыбах. Например, в условиях новизны (в тесте открытого поля) у рыб, как и у грызунов, можно оценивать общую локомоцию и ориентировочно-исследовательское поведение [71]. У зебраданию в таких условиях защитная реакция проявляется в уходе в придонную область и замирании, а затем происходит плавное увеличение исследовательского поведения по мере развития привыкания (габитуации) [72, 73]. При этом подавление общего уровня локомоторной активности (снижение пройденного расстояния и скорости) будет свидетельствовать о неврологических дисфункциях рыб, повышение замирания и придонное плавание — о повышенной тревожности, а нарушение естественной габитуации — о нарушении кратковременной пространственной памяти [72, 73].

Для оценки когнитивных функций на зебраданию применяются акватические Х-, Т- и У-образные лабиринты, а также тест условно-рефлекторного пассивного избегания (УРПИ) [74, 75]. Например, в У-образном лабиринте можно оценивать спонтанную альтернацию по количеству и последовательности поворотов как показателей кратковременной памяти [76]. Рабочую пространственную память можно также оценивать по габитуации (привыканию) исследовательской активности в аквариуме. Лабиринты, как и в случае с грызунами, также могут быть использованы для оценки долговременной памяти рыб. Аналогично, УРПИ основано на запоминании контекста, в котором зебраданию предъявляли негативный стимул, в результате чего вырабатывается реакция избегания. Негативным стимулом для выработки УРПИ могут явиться резко брошенный перед рыбой небольшой камень [77–79], перемешивание воды [80] или электрический ток [81]. В моделях таупатий на зебраданию ожидается нарушение когнитивных фенотипов, а также неврологические нарушения, в том числе гиполокомоция и атаксия.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как уже указывалось, весомым преимуществом моделирования заболеваний ЦНС на зебраданию по сравнению с грызунами является возможность быстро проводить исследования поведенческих паттернов и обширные возможности генетических манипуляций. Кроме того, есть другие, более частные практические преимущества применения рыб при моделировании таупатий. В частности, у зебраданию можно визуализировать мотонейроны на стадии развития с использованием специфичных трансгенных линий [82] или специфических к моторным аксонам антител Znp1 (мышинный моноклональный антисинапсинагмин) [82], отслеживая развитие мотонейронов в динамике таупатии. Также модель таупатии на зебраданию позволяет визуализировать *in vivo* пути деградации тау-белка, а именно работу убиквитин-протеасомной системы и аутофагия-лизосомального пути. Для этого в

первом случае в эмбрион вводят меченый субстрат, который расщепляется протеасомой [83], во втором случае используют трансгенных животных, экспрессирующих флуоресцентную метку GFP-Lc3 (Lc3 является белком, который конъюгирует с мембраной фагосомы и используется как маркер аутофагии, а GFP (green fluorescent protein) является традиционно используемым маркерным флуоресцентным белком), позволяя тем самым оценить активность аутофагии по уровню флуоресценции в мозге [84].

Соотнести гистологические характеристики таупатий, наблюдаемые у грызунов, с конкретными патологическими состояниями человека достаточно сложно. С одной стороны, трудность вызывает диагностика разных форм таупатий в клинике в силу их частой коморбидности. Так, например, деменция с агрофильной зернистостью является частым сопутствующим заболеванием при других таупатиях [2]. С другой стороны, не наблюдается абсолютного сходства между зонами распределения белковых агрегатов при нейродегенеративных состояниях у человека и грызунов. В частности, признаки патоморфологии при БА у человека в основном наблюдаются в префронтальной коре, тогда как у грызунов — преимущественно в гиппокампе [85]. Интересно, что обе данные области мозга отсутствуют у зебраданио. Тем не менее, можно попытаться провести некоторую аналогию с точки зрения трансляции патофизиологических признаков таупатий. Так, у мышей линии P301L таупатия проявляется в виде нейрофибриллярных отложений тау-белка преимущественно в коре больших полушарий, аналогично патологии КБД [38]. Работы на зебраданио также демонстрируют отложения тау-белка в виде нейрофибриллярных агрегатов, хотя распределение в головном мозге в данном случае отличается, накапливаясь у рыб в таламусе [63]. Также ряд моделей, включая зебраданио с мутантной формой тау-белка FTDP-17 и P301L, демонстрирует агрегаты в виде нейрофибриллярных клубков, характерных для ПНП [59, 60]. Таким образом, несмотря на то, что распределение агрегатов тау-белка у конкретных модельных объектов может отличаться, структура патологических образований в животных моделях соответствует некоторым формам, наблюдаемым у человека.

В целом, существующие модели таупатий на зебраданио к настоящему моменту уже показали свою высокую практическую значимость. Например, модель трансгенных зебраданио, экспрессирующих мутантную форму человеческого тау P301L, также обладают флуоресцентно помеченными митохондриями, что позволяет одновременно исследовать жизненный цикл митохондрий и моделировать таупатию [86]. В данной модели наблюдается нарушение митохондриального транспорта, тем самым указывая на вовлечение митохондриальной патологии при вызванной у рыб таупатии [86]. На зебраданио также подтверждена важная роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе таупатий. Например, экспрессия BDNF снижается у эмбрионов через 48 ч после оплодотворения в модели таупатии, вызванной экспрессией мутантной формы человеческого тау P301L, что приводит к нарушению аксонального развития, однако не вызывает нейродегенерацию [87]. Кроме того, в модели зебраданио с экспрессией P301L выявлена роль гена белка FKBP52 (FK506-связывающий белок, иммунофилин) — индуктора агрегации тау, чей нокдаун, в свою очередь, нормализует рост и развитие мотонейронов [88]. Таким образом, исследования на зебраданио указывают на возможность использования данного белка и других новых возможных мишеней при терапии таупатий.

Отдельной проблемой является моделирование глиальной таупатии, так как данная патология является распространенной как при КБД, так и ПНП. Поскольку большинство моделей на грызунах и рыбах направлено на нейрональную экспрессию тау-белка, его роль в глиальной патологии остается недостаточно изученной (табл. 2). Тем не менее, зебраданио могут быть полезны и для решения данной проблемы. Например, при сочетании сверхэкспрессии тау P301L с моделью трансгенных рыб

Таблица 2. Открытые вопросы в области экспериментального моделирования таупатий

Открытые вопросы
• Как могут быть созданы новые эффективные фармакологические и фармакогенетические модели таупатий на зебраданио? • Насколько функциональные изменения при вторичных таупатиях отражают изменения при первичных? Например, насколько возможно использовать модели болезни Альцгеймера (БА) у рыб как прокси для изучения первичных таупатий? • Какие существуют дополнительные ранние (досимптомные) поведенческие и патофизиологические биомаркеры таупатий у зебраданио? • Оказывает ли влияние хронический стресс на развитие таупатий? Если да, то каковы механизмы такого влияния, и особенности у рыб (по сравнению с грызунами)? • Как факторы окружающей среды (например, ее загрязнение) влияют на развитие таупатий? Каким образом можно воспроизводить влияние данных средовых факторов в животных моделях, в том числе акватических? • Наличие сопутствующих заболеваний может осложнить диагностику таупатий, например, БА [104]. Каким образом возможно решить эту проблему? • Нарушение аутофагии способствует патогенезу тау-ассоциированной нейродегенерации [105]. Будет ли терапевтическая стратегия, основанная на активации аутофагии, успешна для лечения разных форм таупатий? Будет ли такая стратегия работать для вторичных таупатий? • Ингибирование системы mTOR опосредует деградацию фосфорилированного тау-белка. Какой вклад в патогенез таупатий вносят mTORопатии? И, наоборот, возможно ли уменьшить таупатию посредством воздействия на mTOR-сигналинг? • Какую роль играют эпигенетические факторы в патогенезе таупатий? • Какова роль нейроглиальных взаимодействий при развитии таупатий? Какова специфика вовлечения нейронов и глии в моделях таупатии зебраданио? • Показано, что некоторые препараты при таупатии имеют пол-зависимые терапевтические эффекты [106]. Есть ли разница в патогенезе таупатий в зависимости от пола, и почему? • Снижение содержания тау-белка уменьшает проявление симптомов аутизма у мышей [107]. Каковы возможные механизмы взаимосвязи таупатий и расстройств аутистического спектра? Можно ли подобрать терапию, одновременно корректирующую расстройства аутистического спектра и таупатии? • Известно, что диабет является фактором риска развития таупатий. Насколько могут противодиабетические средства служить потенциальными терапевтическими агентами при таупатиях? • Возможно ли использовать терапию стволовыми клетками для коррекции таупатий? • Какова роль нейровоспаления в патогенезе таупатий? Могут ли противовоспалительные средства служить потенциальными терапевтическими агентами при таупатиях? • Каков геномный и протеомный профиль таупатий? Существуют ли общие, а также специфические (для каждого заболевания) омиксные “подписи” таупатий? • Насколько транскриптомные профили таупатий человека перекрываются с таковыми в экспериментальных моделях данного патогенеза у животных? Насколько последние общие (перекрываются) у грызунов и зебраданио?

с флуоресцентными маркерами микроглии ApoE (аполипопротеин E)-eGFP происходит изменение морфологического состояния глиальных клеток и фагоцитоз. В этой же модели показана нейропротекторная роль микроглии при экспериментальной таупатии, так как абляция глиальных клеток усиливает фосфорилирование тау-белка [89]. Таким образом, модели таупатий на зебраданио позволяют оценить особенности состояния микроглии при патогенезе, также указывая на необходи-

мость дальнейшего изучения роли астроцитов и олигодендроцитов в патогенезе таупатий.

Модели таупатий на зебрадании также могут быть использованы при тестировании потенциальных терапевтических агентов. Например, на трансгенных зебрадании, экспрессирующих человеческий тау P301L, оказывается эффективной малая молекула AR-534 — ингибитор киназы GSK3 β , снижающий фосфорилирование тау [90]. На зебрадании также протестированы несколько клинических препаратов, включая сурфен и оксалилсурфен, восстанавливающие дефекты мотонейронов при таупатии, вызванной у рыб экспрессией мутантной формы тау P301L [91]. Эмбриональная модель таупатии вызывается у зебрадании экспрессией tau-GFP, что позволяет *in vivo* отслеживать гибель нейронов. При высокоэффективном скрининге 400 соединений из экстрактов растений показано, что 45 соединений снижают вызванную таупатией нейродегенерацию [92].

Дополнительным потенциальным преимуществом генетических моделей таупатий на зебрадании является уже упомянутая дупликация части генома костистых рыб [58]. Например, при нокауте какого-то витального гена у рыб по-прежнему можно получить жизнеспособное животное, если у него останется один из парологичных генов, а функциональное проявление экспрессии гена будет выражено в меньшей степени, чем у дикого типа. Кроме того, у зебрадании, как у многих рыб, хорошо развита нейрорегенерация, и ее изучение может открыть новые терапевтические мишени при коррекции нейродегенеративных заболеваний, в том числе таупатий, основанной на механизмах нейрогенеза и нарушений нейроглиальных взаимодействий.

Изучение процессов возникновения и протекания таупатий на зебрадании открывает и другие перспективные направления исследований, в том числе оценку ранних маркеров, включая как специфические поведенческие паттерны, так и биохимические маркеры в крови или цереброспинальной жидкости. Подобная ранняя диагностика заболеваний позволит подобрать терапию до начала нейродегенерации и сохранить когнитивные способности человека. Для БА примером досимптомного поведенческого маркера может быть депрессия, которая втрое увеличивает риск БА [93], а ее коррекция антидепрессантами снижает нейродегенерацию [94]. Обнаружение подобных досимптомных физиологических маркеров таупатий позволит создать терапию на ранних стадиях болезни, тем самым существенно повышая шансы на успех терапии таупатий.

Также могут быть патогенетически связаны таупатии и диабет. Например, оба типа сахарного диабета являются фактором риска тау-опосредованной нейродегенерации [95], а у мышей с генетической моделью БА нарушается инсулиновый сигналинг [96], позволяя предположить нарушения инсулин-зависимых процессов в качестве раннего биохимического маркера таупатий. Перспективно и изучение роли системы mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) при таупатиях, когнитивных дисфункциях и БА [97]. Например, ингибирование mTOR способствует клиренсу тау-белка [98], и поэтому модуляция mTOR-сигналинга может являться перспективной терапевтической стратегией при таупатиях различной природы. Интересным вопросом является также роль микробиоты в развитии таупатий. К примеру, показана связь между микробиотой кишечника и развитием БА, опосредованным нейровоспалением [99], а также связь между микробиотой и тау-опосредованной нейродегенерацией, поскольку таупатия уменьшалась при нарушении микробиоты с помощью антибиотиков [100]. Подробное изучение механизмов такой взаимосвязи может быть изучено в модели зебрадании, которая используется для изучения функционирования оси “микробиота—мозг” [101].

Несмотря на ряд преимуществ зебрадании как экспериментальной модели, в моделировании таупатий у рыб имеются также и ограничения, основным из кото-

рых является гораздо меньшее количество разработанных моделей по сравнению с грызунами. В частности, отсутствуют на зебраданио фармакологические модели первичных таупатий, разработка которых представляется перспективной, поскольку существующие генетические модели в настоящее время не позволяют изучать наиболее сложную (с точки терапии и диагностики) спорадическую форму данного заболевания. С другой стороны, развитие именно генетических моделей позволяет изучать и подбирать новую перспективную форму коррекции заболевания — генную терапию. Так, например, с помощью генной терапии возможно ингибирование трансмембранных фагоцитарных рецепторов CD33, которые участвуют в иммунном ответе, экспрессируются микроглией и являются генами риска БА [102].

Другим весомым ограничением как модели является упомянутая ранее более активная (чем у млекопитающих) нейрорегенерация зебраданио, которая в принципе способна помешать оценке действия терапевтического агента при нейрорегенерации. Например, у зебраданио гораздо легче происходит компенсация нарушений ЦНС при нейротравмах и имеется гораздо больше ниш взрослого нейрогенеза, чем у человека или грызунов [103]. Поэтому на зебраданио может быть сложно смоделировать динамику протекания таупатии человека, а также оценить силу терапевтического эффекта, поскольку высокий уровень нейрорегенерации может скомпенсировать таупатию либо замаскировать потенциальный терапевтический эффект препарата. Существует также многие другие открытые вопросы моделирования таупатий на зебраданио (табл. 2), ответы на которые позволят более масштабно понять данный тип патогенеза ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существует широкий спектр моделей таупатий на грызунах и зебраданио, важными преимуществами моделирования на которых являются скорость анализа поведения, возможность эффективного скрининга терапевтических агентов и генетических мутаций, а также оценка нейрорегенерации при нейрорегенеративном состоянии и визуализация динамики патогенеза. Существующие модели таупатий на рыбах уже доказали свою практическую значимость, поскольку на них показан ряд новых особенностей патогенеза, в том числе митохондриальной дисфункции и роли микроглии, а также показан терапевтический эффект некоторых соединений.

Тем не менее остается ряд открытых вопросов (табл. 2) и вызовов для будущих исследований в данной области, к которым можно отнести создание фармакологических и фармакогенетических моделей таупатий на зебраданио, в первую очередь — первичных таупатий. Еще одним вызовом является поиск ранних, досимптомных патофизиологических маркеров, позволяющих диагностировать болезнь на ранних стадиях. Решение этих проблем в результате будущих системных исследований на грызунах и зебраданио позволит продвинуться в понимании патогенеза таупатий и поиске терапевтических агентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Настоящая работа поддержана средствами Научно-технологического университета “Сириус” (субсидия Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение 075-10-2021-093). Работа А.В. Калугина финансово поддержана Санкт-Петербургским государственным университетом (проект 93020614).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея статьи (А.В.К.), подготовка черновика статьи (М.М.К., Т.О.К., А.В.К.), редактирование и подготовка финальной версии (М.М.К., А.В.К.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Vasenina EE, Levin OS* (2020) Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением тау-протеина. Журн неврол психиатр им СС Корсакова 120(10-2): 22–30. [*Vasenina EE, Levin OS* (2020) Contemporary approaches to clinical diagnosis and treatment of tau-protein accumulation related multisystem degenerations. Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 120(10-2): 22–30 (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010222>
2. *Kovacs GG* (2017) Tauopathies. Handb Clin Neurol 145: 355–368. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802395-2.00025-0>
3. *Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW* (1975) A protein factor essential for microtubule assembly. Proc Natl Acad Sci U S A 72(5): 1858–1862. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.5.1858>
4. *Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW* (1977) Physical and chemical properties of purified tau factor and the role of tau in microtubule assembly. J Mol Biol 116(2): 227–247. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(77\)90214-5](https://doi.org/10.1016/0022-2836(77)90214-5)
5. *Kempf M, Clement A, Faissner A, Lee G, Brandt R* (1996) Tau Binds to the Distal Axon Early in Development of Polarity in a Microtubule- and Microfilament-Dependent Manner. J Neurosci 16(18): 5583–5592. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-18-05583.1996>
6. *Sotiropoulos I, Galas M-C, Silva JM, Skoulakis E, Wegmann S, Maina MB, Blum D, Sayas CL, Mandelkow E-M, Mandelkow E, Spillantini MG, Sousa N, Avila J, Medina M, Mudher A, Buee L* (2017) Atypical, non-standard functions of the microtubule associated Tau protein. Acta Neuropathol Commun 5(1): 91. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0489-6>
7. *Papanikolopoulou K, Roussou IG, Gouzi JY, Samiotaki M, Panayotou G, Turin L, Skoulakis EMC* (2019) Drosophila Tau Negatively Regulates Translation and Olfactory Long-Term Memory, But Facilitates Footshock Habituation and Cytoskeletal Homeostasis. J Neurosci 39(42): 8315–8329. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0391-19.2019>
8. *Evans HT, Taylor D, Kneynsberg A, Bodea L-G, Götz J* (2021) Altered ribosomal function and protein synthesis caused by tau. Acta Neuropathol Commun (91): 110. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01208-4>
9. *Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E* (2021) A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. Curr Opin Neurobiol 69: 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.03.003>
10. Pick's Disease. Accessed 20 March 2023. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22637-picks-disease#> (2022)
11. *Swallow DMA, Zheng CS, Counsell CE* (2022) Systematic Review of Prevalence Studies of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. Mov Disord Clin Pract 9(5): 604–613. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13489>
12. *Forrest SL, Kril JJ, Kovacs GG* (2021) Association Between Globular Glial Tauopathies and Frontotemporal Dementia-Expanding the Spectrum of Gliocentric Disorders: A Review. JAMA Neurol 78(8): 1004–1014. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.1813>
13. Всемирная Организация Здравоохранения: Деменция (2019). Accessed 2023 World Health Organization: Dementia.
14. *Sultan A, Nessler F, Violet M, Bégar S, Loyens A, Talahari S, Mansuroglu Z, Marzin D, Sergeant N, Humez S, Colin M, Bonnefoy E, Buée L, Galas MC* (2011) Nuclear tau, a key player in neuronal DNA protection. J Biol Chem 286(6): 4566–4575. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.199976>
15. *Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E* (2021) A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. Curr Opin Neurobiol 69: 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.03.003>
16. *Tapia-Rojas C, Cabezas-Opazo F, Deaton CA, Vergara EH, Johnson GVW, Quintanilla RA* (2019) It's all about tau. Prog Neurobiol 175: 54–76. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.005>

17. *Mietelska-Porowska A, Wasik U, Goras M, Filipek A, Niewiadomska G* (2014) Tau protein modifications and interactions: their role in function and dysfunction. *Int J Mol Sci* 15(3): 4671–4713. <https://doi.org/10.3390/ijms15034671>
18. *Hanger DP, Anderton BH, Noble W* (2009) Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol Med* 15(3): 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.01.003>
19. *Pei JJ, Tanaka T, Tung YC, Braak E, Iqbal K, Grundke-Iqbal I* (1997) Distribution, levels, and activity of glycogen synthase kinase-3 in the Alzheimer disease brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 56(1): 70–78. <https://doi.org/10.1097/00005072-199701000-00007>
20. *Patrick GN, Zukerberg L, Nikolic M, de la Monte S, Dikkes P, Tsai LH* (1999) Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature* 402(6762): 615–622. <https://doi.org/10.1038/45159>
21. *Schwab C, DeMaggio AJ, Ghoshal N, Binder LI, Kuret J, McGeer PL* (2000) Casein kinase 1 delta is associated with pathological accumulation of tau in several neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 21(4): 503–510. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00110-x](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00110-x)
22. *Fuster-Matanzo A, Hernández F, Ávila J* (2018) Tau Spreading Mechanisms; Implications for Dysfunctional Tauopathies. *Int J Mol Sci* 19(3): 645. <https://doi.org/10.3390/ijms19030645>
23. *Merezhko M, Uronen R-L, Huttunen HJ* (2020) The Cell Biology of Tau Secretion. *Front Mol Neurosci* 13: 569818. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.569818>
24. *Pooler AM, Phillips EC, Lau DHW, Noble W, Hanger DP* (2013) Physiological release of endogenous tau is stimulated by neuronal activity. *EMBO Rep* 14(4): 389–394. <https://doi.org/10.1038/embor.2013.15>
25. *Cripps D, Thomas SN, Jeng Y, Yang F, Davies P, Yang AJ* (2006) Alzheimer disease-specific conformation of hyperphosphorylated paired helical filament-Tau is polyubiquitinated through Lys-48, Lys-11, and Lys-6 ubiquitin conjugation. *J Biol Chem* 281(16): 10825–10838. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512786200>
26. *Nixon RA, Wegiel J, Kumar A, Yu WH, Peterhoff C, Cataldo A, Cuervo AM* (2005) Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno-electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol* 64(2): 113–122. <https://doi.org/10.1093/jnen/64.2.113>
27. *Kovacs GG, Rozemuller AJM, van Swieten JC, Gelpi E, Majtenyi K, Al-Sarraj S, Troakes C, Bódi I, King A, Hortobágyi T, Esiri MM, Ansorge O, Giaccone G, Ferrer I, Arzberger T, Bogdanovic N, Nilsson T, Leissner I, Alafuzoff I, Ironside JW, Kretzschmar H, Budka H* (2013) Neuropathology of the hippocampus in FTLD-Tau with Pick bodies: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Neuropathol Appl Neurobiol* 39(2): 166–178. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01272.x>
28. *Williams DR, Holton JL, Strand C, Pittman A, de Silva R, Lees AJ, Revesz T* (2007) Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain* 130(6): 1566–1576. <https://doi.org/10.1093/brain/awm104>
29. *Dickson DW, Rademakers R, Hutton ML* (2007) Progressive Supranuclear Palsy: Pathology and Genetics. *Brain Pathol* 17(1): 74–82. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00054.x>
30. *Arima K* (2006) Ultrastructural characteristics of tau filaments in tauopathies: Immuno-electron microscopic demonstration of tau filaments in tauopathies. *Neuropathology* 26(5): 475–483. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2006.00669.x>
31. *Vaquero-Alicea J, Diamond MI, Joachimiak LA* (2021) Tau strains shape disease. *Acta Neuropathol* 142(1): 57–71. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02301-7>
32. *Kesika P, Suganthi N, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C* (2021) Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sci* 264: 118627. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118627>
33. *Breijyeh Z, Karaman R* (2020) Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* 25: 24. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
34. *Armstrong RA* (2019) Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* 57(2): 87–105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
35. *Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR* (2016) Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol*

- 18(9): 42.
<https://doi.org/10.1007/s11940-016-0422-5>
36. Herrmann N, Black SE, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DF, Lancôt KL (2012) Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 20(9): 789–797.
<https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823033f3>
37. Alam S, Lingenfelter KS, Bender AM, Lindsley CW (2017) Classics in Chemical Neuroscience: Memantine. *ACS Chem Neurosci* 8(9): 1823–1829.
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00270>
38. Ni R, Chen Z, Gerez JA, Shi G, Zhou Q, Riek R, Nilsson KPR, Razansky D, Klohs J (2020) Detection of cerebral tauopathy in P301L mice using high-resolution large-field multifocal illumination fluorescence microscopy. *Biomed Opt Express* 11(9): 4989–5002.
<https://doi.org/10.1364/boe.395803>
39. Belfiore R, Rodin A, Ferreira E, Velazquez R, Branca C, Caccamo A, Oddo S (2019) Temporal and regional progression of Alzheimer's disease-like pathology in 3xTg-AD mice. *Aging Cell* 18(1): e12873.
<https://doi.org/10.1111/accel.12873>
40. Dey M, Singh RK (2022) Chronic oral exposure of aluminum chloride in rat modulates molecular and functional neurotoxic markers relevant to Alzheimer's disease. *Toxicol Mech Methods* 32(8): 616–627.
<https://doi.org/10.1080/15376516.2022.2058898>
41. Tozlu Ö, Türkez H, Okay U, Ceylan O, Bayram C, Hacımuftuoğlu A, Mardinoğlu A (2022) Assessment of the neuroprotective potential of d-cycloserine and l-serine in aluminum chloride-induced experimental models of Alzheimer's disease: *In vivo* and *in vitro* studies. *Front Nutr* 9: 981889.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.981889>
42. Lu Y, Dong Y, Tucker D, Wang R, Ahmed ME, Brann D, Zhang Q (2017) Treadmill Exercise Exerts Neuroprotection and Regulates Microglial Polarization and Oxidative Stress in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* 56(4): 1469–1484.
<https://doi.org/10.3233/jad-160869>
43. Lasagna-Reeves CA, Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Guerrero-Munoz MJ, Kiritoshi T, Neugebauer V, Jackson GR, Kaye R (2012) Alzheimer brain-derived tau oligomers propagate pathology from endogenous tau. *Sci Rep* 2: 700.
<https://doi.org/10.1038/srep00700>
44. Moe JG, Chatterjee I, Puzzo D, Agnieszka S, Fa M, Davidowitz EJ, Arancio O (2010) P1-361: Extracellular oligomeric tau inhibits memory formation in mice. *Alzheimers* 6(4S)(Part9): S277.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.05.915>
45. Gistelink M, Lambert JC, Callaerts P, Deraut B, Dourlen P (2012) Drosophila models of tauopathies: what have we learned? *Int J Alzheimers Dis* 2012: 970980.
<https://doi.org/10.1155/2012/970980>
46. Giong HK, Subramanian M, Yu K, Lee JS (2021) Non-Rodent Genetic Animal Models for Studying Tauopathy: Review of *Drosophila*, Zebrafish, and *C. elegans* Models. *Int J Mol Sci* 22: 16.
<https://doi.org/10.3390/ijms22168465>
47. Кротова НА, Лакстыгал АМ, Таранов АС, Ильин НП, Бытов МВ, Волгин АД, Амстиславская ТГ, Демин КА, Калыев АВ (2019) Зебраданио (zebrafish) как новая перспективная модель в трансляционной нейробиологии. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 105: 1417–1435. [Krotova NA, Lakstygala AM, Taranov AS, Ilyin NP, Bytov MV, Volgin AD, Amstislavskaya TG, Demin KA, Kalueff AV (2019) Zebrafish as a promising new model in translational neurobiology. *Russ J Physiol* 105: 1417–1435. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0869813919110062>
48. Галстян ДС, Колесникова ТО, Косицын ЮМ, Забегалов КН, Губайдуллина МА, Маслов ГО, Демин КА, Калыев АВ (2022) Моделирование и оценка судорожной активности у зебраданио (*Danio rerio*). *Обзоры клин фармакол лекарств терапии* 20: 193–199. [Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, Demin KA, Kalueff AV (2022) Modeling and assaying seizure activity in zebrafish (*Danio rerio*). *Rev Clin Pharmacol Drug Ther* 20: 193–199. (In Russ)].
<https://doi.org/10.17816/RCF202193-199>
49. Державина КА, Ильин НП, Серединская МВ, Неруш МО, Захарченко КВ, Сорокин ДВ, Демин КА, Калыев АВ (2022) Зебраданио (zebrafish) как модель редких (орфанных) заболеваний нервной системы. *Рос журн персонал мед* 2: 17–32. [Derzhavina KA, Ilyin NP, Seredinskaya MV, Nerush MO, Zakharchenko KV, Sorokin DV, Demin KA, Kalueff AV (2022) Zebrafish as a model organism for rare diseases of nervous system. *Russ J Person Med* 2: 17–32. (In Russ)].
<https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-17-32>

50. Калугев АВ (2022) Принципы моделирования заболеваний мозга и их терапии на зебра-дании (zebrafish). Обзоры клин фармакол лекарств терапии 20: 119–122. [Kalueff AV (2022) Principles of modeling brain diseases and their therapy based on zebrafish studies. Rev Clin Pharmacol Drug Ther 20: 119–122. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17816/RCF202119-122>
51. Horzmann KA, Freeman JL (2016) Zebrafish Get Connected: Investigating Neurotransmission Targets and Alterations in Chemical Toxicity. *Toxics* 4(3): 19. <https://doi.org/10.3390/toxics4030019>
52. Wasel O, Freeman JL (2020) Chemical and Genetic Zebrafish Models to Define Mechanisms of and Treatments for Dopaminergic Neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 21(17): 5981. <https://doi.org/10.3390/ijms21175981>
53. Roberts A, Bill B, Glanzman D (2013) Learning and memory in zebrafish larvae. *Front Neural Circuits* 7: 126. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00126>
54. Shenoy A, Banerjee M, Upadhyay A, Bagwe-Parab S, Kaur G (2022) The Brilliance of the Zebrafish Model: Perception on Behavior and Alzheimer's Disease. *Front Behav Neurosci* 16: 861155. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.861155>
55. Chakraborty C, Hsu CH, Wen ZH, Lin CS, Agoramoorthy G (2009) Zebrafish: a complete animal model for in vivo drug discovery and development. *Curr Drug Metab* 10(2): 116–124. <https://doi.org/10.2174/138920009787522197>
56. Kalueff AV, Stewart AM, Gerlai R (2014) Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders. *Trends Pharm Sci* 35(2): 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.12.002>
57. Burgess HA, Burton EA (2023) A critical review of zebrafish neurological disease models—1. The premise: neuroanatomical, cellular, and genetic homology, and experimental tractability. *Oxford Open Neurosci* 2: kvac018. <https://doi.org/10.1093/oons/kvac018>
58. Howe K, Clark MD, Torroja CF, Torrance J, Berthelot C, Muffato M, Collins JE, Humphray S, McLaren K, Matthews L, McLaren S, Sealy I, Caccamo M, Churcher C, Scott C, Barrett JC, Koch R, Rauch GJ, White S, Chow W, Kilian B, Quintais LT, Guerra-Assunção JA, Zhou Y, Gu Y, Yen J, Vogel JH, Eyre T, Redmond S, Banerjee R, Chi J, Fu B, Langley E, Maguire SF, Laird GK, Lloyd D, Kenyon E, Donaldson S, Sehra H, Almeida-King J, Loveland J, Trevanion S, Jones M, Quail M, Willey D, Hunt A, Burton J, Sims S, McLay K, Plumb B, Davis J, Clee C, Oliver K, Clark R, Riddle C, Elliot D, Threadgold G, Harden G, Ware D, Begum S, Mortimore B, Kerry G, Heath P, Phillimore B, Tracey A, Corby N, Dunn M, Johnson C, Wood J, Clark S, Pelan S, Griffiths G, Smith M, Glithero R, Howden P, Barker N, Lloyd C, Stevens C, Harley J, Holt K, Panagiotidis G, Lovell J, Beasley H, Henderson C, Gordon D, Auger K, Wright D, Collins J, Raisen C, Dyer L, Leung K, Robertson L, Ambbridge K, Leongamornlert D, McGuire S, Gilderthorp R, Griffiths C, Manthravadi D, Nichol S, Barker G, Whitehead S, Kay M, Brown J, Murnane C, Gray E, Humphries M, Sycamore N, Barker D, Saunders D, Wallis J, Babbage A, Hammond S, Mashreghi-Mohammadi M, Barr L, Martin S, Wray P, Ellington A, Matthews N, Ellwood M, Woodmansey R, Clark G, Cooper J, Tromans A, Grafham D, Skuce C, Pandian R, Andrews R, Harrison E, Kimberley A, Garnett J, Fosker N, Hall R, Garner P, Kelly D, Bird C, Palmer S, Gehring I, Berger A, Dooley CM, Ersan-Ürün Z, Eser C, Geiger H, Geisler M, Karotki L, Kirn A, Konantz J, Konantz M, Oberländer M, Rudolph-Geiger S, Teucke M, Lanz C, Raddatz G, Osoegawa K, Zhu B, Rapp A, Widaa S, Langford C, Yang F, Schuster SC, Carter NP, Harrow J, Ning Z, Herrero J, Searle SM, Enright A, Geisler R, Plasterk RH, Lee C, Westerfield M, de Jong PJ, Zon LI, Postlethwait JH, Nüsslein-Volhard C, Hubbard TJ, Roest Crolius H, Rogers J, Stemple DL (2013) The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature* 496(7446): 498–503. <https://doi.org/10.1038/nature12111>
59. Tomasiewicz HG, Flaherty DB, Soria JP, Wood JG (2002) Transgenic zebrafish model of neurodegeneration. *J Neurosci Res* 70(6): 734–745. <https://doi.org/10.1002/jnr.10451>
60. Paquet D, Bhat R, Sydow A, Mandelkow EM, Berg S, Hellberg S, Fälting J, Distel M, Köster RW, Schmid B, Haass C (2009) A zebrafish model of tauopathy allows in vivo imaging of neuronal cell death and drug evaluation. *J Clin Invest* 119(5): 1382–1395. <https://doi.org/10.1172/jci37537>
61. Köster RW, Fraser SE (2001) Tracing transgene expression in living zebrafish embryos. *Dev Biol* 233(2): 329–346. <https://doi.org/10.1006/dbio.2001.0242>
62. Lopez A, Lee SE, Wojta K, Ramos EM, Klein E, Chen J, Boxer AL, Gorno-Tempini ML, Geschwind DH, Schlotawa L, Ogryzko NV, Bigio EH, Rogalski E, Weintraub S, Mesulam MM, Fleming A, Coppola G, Miller BL, Rubinsztein DC (2017) A152T tau allele causes neurodegen-

- eration that can be ameliorated in a zebrafish model by autophagy induction. *Brain* 140(4): 1128–1146.
<https://doi.org/10.1093/brain/awx005>
63. Bai Q, Garver JA, Hukriede NA, Burton EA (2007) Generation of a transgenic zebrafish model of Tauopathy using a novel promoter element derived from the zebrafish *eno2* gene. *Nucleic Acids Res* 35 (9): 6501–6516.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkm608>
 64. Wu BK, Yuan RY, Lien HW, Hung CC, Hwang PP, Chen RP, Chang CC, Liao YF, Huang CJ (2016) Multiple signaling factors and drugs alleviate neuronal death induced by expression of human and zebrafish tau proteins in vivo. *J Biomed Sci* 23: 25.
<https://doi.org/10.1186/s12929-016-0237-4>
 65. Cosacak MI, Bhattarai P, Bocova L, Dzewas T, Mashkaryan V, Papadimitriou C, Brandt K, Hol-lak H, Antos CL, Kizil C (2017) Human TAU(P301L) overexpression results in TAU hyper-phosphorylation without neurofibrillary tangles in adult zebrafish brain. *Sci Rep* 7(1): 12959.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-13311-5>
 66. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, Johnson KA, Dickerson BC, Goedert M (2015) Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) muta-tions: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathol Appl Neurobiol* 41(1): 24–46.
<https://doi.org/10.1111/nan.12213>
 67. Nada SE, Williams FE, Shah ZA (2016) Development of a Novel and Robust Pharmacological Model of Okadaic Acid-induced Alzheimer's Disease in Zebrafish. *Drug Targets in CNS Neu-rol. Disord* 15(1): 86–94.
<https://doi.org/10.2174/1871527314666150821105602>
 68. Bhattarai P, Thomas AK, Cosacak MI, Papadimitriou C, Mashkaryan V, Zhang Y, Kizil C (2017) Modeling Amyloid- β 42 Toxicity and Neurodegeneration in Adult Zebrafish Brain. *J Vis Exp* 128: 56014.
<https://doi.org/10.3791/56014>
 69. Bhattarai P, Thomas AK, Zhang Y, Kizil C (2017) The effects of aging on Amyloid- β 42-induced neurodegeneration and regeneration in adult zebrafish brain. *Neurogenesis* 4(1): e1322666.
<https://doi.org/10.1080/23262133.2017.1322666>
 70. Nery LR, Eltz NS, Hackman C, Fonseca R, Altenhofen S, Guerra HN, Freitas VM, Bonan CD, Vianna MR (2014) Brain intraventricular injection of amyloid- β in zebrafish embryo impairs cognition and increases tau phosphorylation, effects reversed by lithium. *PloS One* 9(9): e105862.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105862>
 71. Stewart AM, Kalueff AV (2012) The developing utility of zebrafish models for cognitive en-hancers research. *Curr Neuropharmacol* 10(3): 263–271.
<https://doi.org/10.2174/157015912803217323>
 72. Галстян ДС, Колесникова ТО, Косицын ЮМ, Забегалов КН, Губайдуллина МА, Маслов ГО, Демин КА, Калюев АВ (2022) Оценка общей двигательной активности и тревожности зебраданию (*Danio rerio*) с использованием тестов незнакомого аквариума, открытого поля, черно-белого аквариума и построения косяка. *Обзоры клин фармакол лекарств терапии* 20: 123–133. [Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, Demin KA, Kalueff AV (2022) Assessment of general locomotor activity and anxiety in zebrafish (*Danio rerio*) in the light-dark box (tank), the shoaling test, in the novel tank and the open field tests. *Rev Clin Pharmacol Drug Ther* 20: 123–133. (In Russ)].
<https://doi.org/10.17816/RCF202123-133>
 73. Levin ED, Bencan Z, Cerutti DT (2007) Anxiolytic effects of nicotine in zebrafish. *Physiol Be-hav* 90(1): 54–58.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.026>
 74. Галстян ДС, Колесникова ТО, Косицын ЮМ, Забегалов КН, Губайдуллина МА, Маслов ГО, Калюев АВ (2022) Когнитивные тесты зебраданию (*Danio rerio*): Т- и Y-образные лабиринты. *Обзоры клин фармакол лекарств терапии* 20: 163–168. [Galstyan DS, Kolesnikova TO, Kositsyn YM, Zabegalov KN, Gubaidullina MA, Maslov GO, Kalueff AV (2022) Cognitive tests in zebrafish (*Danio rerio*): T- and Y-mazes. *Rev Clin Pharmacol Drug Ther* 20: 163–168. (In Russ)].
<https://doi.org/10.17816/RCF202163-168>
 75. Grossman L, Stewart A, Gaikwad S, Utterback E, Wu N, Dileo J, Frank K, Hart P, Howard H, Kalueff AV (2011) Effects of piracetam on behavior and memory in adult zebrafish. *Brain Res Bull* 85(1-2): 58–63.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.02.008>

76. *Lalonde R* (2002) The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neurosci Biobehav Rev* 26(1): 91–104.
[https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00041-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00041-0)
77. *Lee Y, Lee S, Park JW, Hwang JS, Kim SM, Lyoo IK, Lee CJ, Han IO* (2018) Hypoxia-Induced Neuroinflammation and Learning-Memory Impairments in Adult Zebrafish Are Suppressed by Glucosamine. *Mol Neurobiol* 55(11): 8738–8753.
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-1017-9>
78. *Lee Y, Kim D, Kim YH, Lee H, Lee CJ* (2010) Improvement of pentylentetrazol-induced learning deficits by valproic acid in the adult zebrafish. *Eur J Pharmacol* 643(2-3): 225–231.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.06.041>
79. *Kim YH, Lee Y, Kim D, Jung MW, Lee CJ* (2010) Scopolamine-induced learning impairment reversed by physostigmine in zebrafish. *Neurosci Res* 67:2:156–161.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.03.003>
80. *Rajesh V, Mridhulmohan M, Jayaseelan S, Sivakumar P, Ganesan V* (2018) Mefenamic Acid Attenuates Chronic Alcohol Induced Cognitive Impairment in Zebrafish: Possible Role of Cholinergic Pathway. *Neurochem Res* 43(7): 1392–1404.
<https://doi.org/10.1007/s11064-018-2554-3>
81. *de Castro MR, Lima JV, Salomão de Freitas DP, de Souza Valente R, Dummer NS, de Aguiar RB, dos Santos LC, Marins LF, Geracitano LA, Monserrat JM, Barros DM* (2009) Behavioral and neurotoxic effects of arsenic exposure in zebrafish (*Danio rerio*, Teleostei: Cyprinidae). *Comp Biochem Physiol PtC Toxicol Pharmacol* 150(3): 337–342.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2009.05.017>
82. *Zelenchuk TA, Brusés JL* (2011) In vivo labeling of zebrafish motor neurons using an mnx1 enhancer and Gal4/UAS. *Genesis* 49(7): 546–554.
<https://doi.org/10.1002/dvg.20766>
83. *Imamura S, Yabu T, Yamashita M* (2012) Protective role of cell division cycle 48 (CDC48) protein against neurodegeneration via ubiquitin-proteasome system dysfunction during zebrafish development. *J Biol Chem* 287(27): 23047–23056.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111.332882>
84. *Mathai BJ, Meijer AH, Simonsen A* (2017) Studying Autophagy in Zebrafish. *Cells* 6(3): 21.
<https://doi.org/10.3390/cells6030021>
85. *Jester HM, Gosrani SP, Ding H, Zhou X, Ko MC, Ma T* (2022) Characterization of Early Alzheimer's Disease-Like Pathological Alterations in Non-Human Primates with Aging: A Pilot Study. *J Alz Dis* 88(3): 957–970.
<https://doi.org/10.3233/jad-215303>
86. *Plucińska G, Paquet D, Hruscha A, Godinho L, Haass C, Schmid B, Misgeld T* (2012) In vivo imaging of disease-related mitochondrial dynamics in a vertebrate model system. *J Neurosci* 32(46): 16203–16212.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1327-12.2012>
87. *Barbureau C, Yehya A, Silhol M, Cubedo N, Verdier JM, Maurice T, Rossel M* (2020) Neuroprotective brain-derived neurotrophic factor signaling in the TAU-P301L tauopathy zebrafish model. *Pharmacol Res* 158: 104865.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104865>
88. *Giustiniani J, Chambraud B, Sardin E, Dounane O, Guillemeau K, Nakatani H, Paquet D, Kamah A, Landrieu I, Lippens G, Baulieu EE, Tawk M* (2014) Immunophilin FKBP52 induces Tau-P301L filamentous assembly *in vitro* and modulates its activity in a model of tauopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(12): 4584–4589.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1402645111>
89. *Hassan-Abdi R, Brenet A, Bennis M, Yanicostas C, Soussi-Yanicostas N* (2019) Neurons Expressing Pathological Tau Protein Trigger Dramatic Changes in Microglial Morphology and Dynamics. *Front Neurosci* 13: 1199.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01199>
90. *Smith DG, Buffet M, Fenwick AE, Haigh D, Ife RJ, Saunders M, Slingsby BP, Stacey R, Ward RW* (2001) 3-Anilino-4-arylmaleimides: potent and selective inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). *Bioorgan Med Chem Lett* 11(5): 635–639.
[https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(00\)00721-6](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(00)00721-6)
91. *Alavi Naini SM, Yanicostas C, Hassan-Abdi R, Blondeel S, Bennis M, Weiss RJ, Tor Y, Esko JD, Soussi-Yanicostas N* (2018) Surfen and oxalyl surfen decrease tau hyperphosphorylation and mitigate neuron deficits in vivo in a zebrafish model of tauopathy. *Transl Neurodegener* 7: 6.
<https://doi.org/10.1186/s40035-018-0111-2>
92. *Wu BK, Yuan RY, Chang YP, Lien HW, Chen TS, Chien HC, Tong TS, Tsai HP, Fang CL, Liao YF, Chang CC, Chen RP, Huang CJ* (2016) Epicatechin isolated from *Tripterygium wilfordii* extract reduces tau-GFP-induced neurotoxicity in zebrafish embryo through the activation of Nrf2.

- Biochem Biophys Res Commun 477(2): 283–289.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.06.058>
93. Sáiz-Vázquez O, Gracia-García P, Ubillos-Landa S, Puente-Martínez A, Casado-Yusta S, Olaya B, Santabàrbara J (2021) Depression as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Longitudinal Meta-Analyses. *J Clin Med*. 10: 9.
<https://doi.org/10.3390/jcm10091809>
 94. Brendel M, Sauerbeck J, Greven S, Kotz S, Scheiwein F, Blautzik J, Delker A, Pogarell O, Ishii K, Bartenstein P, Rominger A (2018) Serotonin Selective Reuptake Inhibitor Treatment Improves Cognition and Grey Matter Atrophy but not Amyloid Burden During Two-Year Follow-Up in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients with Depressive Symptoms. *J Alz Dis* 65(3): 793–806.
<https://doi.org/10.3233/jad-170387>
 95. Матвеева МВ, Самойлова ЮГ, Жукова НГ, Олейник ОА, Ротканк МА (2017) Таупатия и когнитивные нарушения при экспериментальном сахарном диабете. *Сахарн диабет* 20(3): 181–184. [Matveeva MV, Samoilova YG, Zhukova NG, Oleynik OA, Rotkank MA (2017) Tauopathy and cognitive impairment in experimental diabetes mellitus. *Diabetes mellitus* 20(3): 181–184. (In Russ)].
 96. Denver P, English A, McClean PL (2018) Inflammation, insulin signaling and cognitive function in aged APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun* 70: 423–434.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.032>
 97. Di Domenico F, Tramutola A, Foppoli C, Head E, Perluigi M, Butterfield DA (2018) mTOR in Down syndrome: Role in Aβ and tau neuropathology and transition to Alzheimer disease-like dementia. *Free Radic Biol Med* 114 :94–101.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.009>
 98. Morawe MP, Liao F, Amberg W, van Bergeijk J, Chang R, Gulino M, Hamilton C, Hoft C, Lumpkin C, Mastis B, McGlame E, Nuber J, Plaas C, Ravikumar B, Roy K, Schanzenbächer M, Tierno J, Lakics V, Dellovade T, Townsend M (2022) Pharmacological mTOR-inhibition facilitates clearance of AD-related tau aggregates in the mouse brain. *Eur J Pharmacol* 934: 175301.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175301>
 99. Megur A, Baltriukienė D, Bukelskienė V, Burokas A (2020) The Microbiota–Gut–Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients* 13(1): 37.
<https://doi.org/10.3390/nu13010037>
 100. Seo DO, O'Donnell D, Jain N, Ulrich JD, Herz J, Li Y, Lemieux M, Cheng J, Hu H, Serrano JR, Bao X, Franke E, Karlsson M, Meier M, Deng S, Desai C, Dodiya H, Lelwala-Guruge J, Handley SA, Kipnis J, Sisodia SS, Gordon JI, Holtzman DM (2023) ApoE isoform- and microbiota-dependent progression of neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Science* 379: 6628: eadd1236.
<https://doi.org/10.1126/science.add1236>
 101. Cornuault JK, Byatt G, Paquet ME, De Koninck P, Moineau S (2022) Zebrafish: a big fish in the study of the gut microbiota. *Curr Opin Biotechnol* 73: 308–313.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2021.09.007>
 102. Grieciuc A, Tanzi RE (2021) The role of innate immune genes in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 34(2): 228–236.
<https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000911>
 103. Schmidt R, Strähle U, Scholpp S (2013) Neurogenesis in zebrafish - from embryo to adult. *Neural Dev* 8: 3.
<https://doi.org/10.1186/1749-8104-8-3>
 104. Schindler SE, Karikari TK (2022) Comorbidities confound Alzheimer's blood tests. *Nat Med* 28(7): 1349–1351.
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01875-3>
 105. Mahali S, Martinez R, King M, Verbeck A, Harari O, Benitez BA, Horie K, Sato C, Temple S, Karch CM (2022) Defective proteostasis in induced pluripotent stem cell models of frontotemporal lobar degeneration. *Transl Psychiatry* 12(1): 508.
<https://doi.org/10.1038/s41398-022-02274-5>
 106. Johnson NR, Yuan P, Castillo E, Lopez TP, Yue W, Bond A, Rivera BM, Sullivan MC, Hirouchi M, Giles K, Aoyagi A, Condello C (2023) CSF1R inhibitors induce a sex-specific resilient microglial phenotype and functional rescue in a tauopathy mouse model. *Nat Commun* 14(1): 118.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-35753-w>
 107. Tai C, Chang CW, Yu GQ, Lopez I, Yu X, Wang X, Guo W, Mucke L (2020) Tau Reduction Prevents Key Features of Autism in Mouse Models. *Neuron* 106(3): 421–437.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.038>

Modeling Taupathies in Zebrafish (*Danio rerio*)**M. M. Kotova^a, T. O. Kolesnikova^a, and A. V. Kalueff^{a, b, c, d, e, *}**^a*Division of Neurobiology, Sirius University of Science and Technology, Federal Territory Sirius, Russia*^b*Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*^c*Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia*^d*Almazov National Medical Research Center, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia*^e*Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, Russia***e-mail: avkalueff@gmail.com*

Taupathies are a group of neurodegenerative diseases characterized by the accumulation of tau-protein in the brain, causing clinical dementia. Tau protein stabilizes microtubules and regulates axonal transport, however, when hyper-phosphorylated, aggregates in the brain. Taupathies can be divided into primary and secondary (e.g., Alzheimer's disease). Experimental animal models are an important tool to study taupathies. Here, we discuss molecular mechanisms of taupathies and their existing experimental models in both rodents and novel alternative organisms, zebrafish (*Danio rerio*), as well as future novel directions of research in this field.

Keywords: zebrafish, taupathies, animal model, neurodegeneration, tau protein