

5-HT_{1A} receptor: its role in the regulation of different kinds of behavior

V.S. Naumenko¹✉, E.G. Ponimaskin², N.K. Popova¹

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Institute of Cellular Neurophysiology, Hannover Medical High School, Hannover, Germany

Brain serotonin (5-HT) is known to be involved in the control of a wide range of physiological functions as well as of different kinds of behavior. Such polyfunctionality of 5-HT is mediated by numerous 5-HT receptors. Currently, 14 different 5-HT receptor subtypes expressed in the mammals have been identified. The 5-HT_{1A} receptor is one of the most extensively characterised members of the serotonin receptor family. Increased interest to the 5-HT_{1A} receptor is based on (1) a key role in the auto-regulation of the brain serotonergic system due to the postsynaptic and presynaptic localization, (2) a great body of data demonstrating implication of 5-HT_{1A} receptor in the control of various physiological functions (3) involvement of 5-HT_{1A} receptors in the mechanisms of depression, anxiety and suicide. The review describes literature and original data on factors affecting the expression and functional activity of 5-HT_{1A} receptors and the involvement of 5-HT_{1A} receptors in the regulation of normal and pathological behavior. The structure of the 5-HT_{1A} receptor gene is described and new data on the posttranslational regulation of 5-HT_{1A} receptor functional activity are provided. A special focus was given to the interaction between 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors followed by heterodimer formation and the role of heterodimerization in the functional inactivation of the 5-HT_{1A} receptor. The implication of 5-HT_{1A} receptors in the regulation of aggressive behavior, catalepsy, anxiety, depression and hibernation was shown. Special attention is focused on the involvement of 5-HT_{1A} receptors in the regulation of (1) fear-induced aggression towards man – the basis of domestication, (2) intermale aggression underlying asocial behavior in men, (3) depression and in the mechanism of antidepressant action. The described data extend the idea on the 5-HT_{1A} receptor as a key player in the brain 5-HT system.

Key words: serotonin; 5-HT_{1A} receptor; 5-HT₇ receptor; serotonin receptors interaction; anxiety; depressive behavior; aggressive behavior; catalepsy; hibernation.

5-HT_{1A} рецептор: роль в регуляции различных видов поведения

В.С. Науменко¹✉, Е.Г. Понимаскин², Н.К. Попова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия
² Институт клеточной нейрофизиологии, Высшая медицинская школа Ганновера, Ганновер, Германия

Нейромедиатор мозга серотонин регулирует различные формы как нормального, так и патологического поведения, действуя на 14 типов серотониновых (5-HT) рецепторов. Все 5-HT рецепторы, за исключением 5-HT₃, представляющего ионный канал (ионотропный рецептор), принадлежат к суперсемейству метаботропных рецепторов, сопряженных с G-белками. Каждый из типов и подтипов рецепторов характеризуется уникальным контролирующим геном, спектром сродства к разнообразным агонистам и антагонистам серотонина, специфическим распределением в мозге и рядом регулируемых функций. Среди этого многообразия 5-HT рецепторов особый интерес вызывает эволюционно наиболее древний 5-HT_{1A} рецептор, играющий ключевую роль в ауторегуляции серотониновой системы мозга. Эта роль 5-HT_{1A} рецепторов обусловлена особенностями их локализации (пост- или пресинаптически на 5-HT нейронах), в зависимости от которой они могут оказывать прямо противоположное действие на функциональную активность 5-HT системы. Обзор посвящен данной литературе и результатам, полученным авторами, о факторах, регулирующих экспрессию и функциональную активность 5-HT_{1A} рецепторов, и их влиянии на поведение. Описана структура гена 5-HT_{1A} рецептора, приведены новейшие данные о посттрансляционной регуляции активности 5-HT_{1A} рецепторов и взаимодействия 5-HT рецепторов. Особое внимание уделено роли гетеромеризации 5-HT_{1A} рецептора при его взаимодействии с 5-HT₇ серотониновым рецептором с образованием гетеродимера и функциональной инактивации 5-HT_{1A} рецептора. Показано участие 5-HT_{1A} рецепторов в регуляции агрессивного поведения, катаlepsии, тревожности, депрессии и уникальной природной адаптации – зимней спячки. Особое внимание уделено участию этих рецепторов в регуляции 1) вызванной страхом защитно-оборонительной агрессии по отношению к человеку – основы процесса доместикиции; 2) межсамцовой (intermale) агрессии по отношению к сопернику (конкуренту), приводящей к установлению отношения доминант – субординант в сообществе животных и лежащей в основе асоциального поведения человека; 3) механизмов депрессии и действия клинически эффективных антидепрессантов

группы ингибиторов обратного захвата серотонина. Выдвинута гипотеза о роли 5-HT_{1A}/5-HT₇ гетеродимеризации в механизме действия антидепрессантов.

Ключевые слова: серотонин; 5-HT_{1A} рецептор; 5-HT₇ рецептор; взаимодействие серотониновых рецепторов; тревожность; депрессивное поведение; агрессивное поведение; реакция замирания; зимняя спячка.

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Naumenko V.S., Ponimaskin E.G., Popova N.K. 5-HT_{1A} receptor: its role in the regulation of different kinds of behavior. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(2):180-190. DOI 10.18699/VJ16.135

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Науменко В.С., Понимаскин Е.Г., Попова Н.К. 5-HT_{1A} рецептор: роль в регуляции различных видов поведения. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(2):180-190. DOI 10.18699/VJ16.135

Прошло более полувека с тех пор, как в мозге млекопитающих была обнаружена система нейронов, в которых синтезируется и осуществляет передачу нервного импульса биогенный амин серотонин (5-гидрокси-триптамин, 5-HT). За это время накоплено огромное число данных, свидетельствующих о вовлечении этого медиатора в регуляцию многочисленных функций ЦНС, таких как терморегуляция, центральная регуляция секреции эндокринных желез, реакция на стресс, аппетит и жажда. Кроме того, 5-HT контролирует выраженность многих форм как нормального, так и патологического поведения.

Поразительная полифункциональность серотонина обусловлена, прежде всего, наличием многочисленных рецепторов, опосредующих воздействие этого медиатора на нейроны (Saudou, Hen, 1994; Попова, Науменко, 2010). К настоящему времени с помощью молекулярно-биологических методов выявлено и клонировано 14 различных типов генов и контролируемых ими серотонергических (5-HT) рецепторов, экспрессирующихся в мозге млекопитающих. Классификация 5-HT рецепторов основана на трех принципах: 1) особенностях первичной структуры; 2) механизмах трансдукции сигнала и 3) фармакологическом профиле (селективные агонисты и антагонисты рецептора) (Humphrey et al., 1993; Humphrey, Barnard, 1998). По этим принципам 5-HT рецепторы классифицированы в 7 основных типов и 7 подтипов (Saudou, Hen, 1994; Barnes, Sharp, 1999).

Большинство 5-HT рецепторов принадлежат к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белками. Каждый из них представляет собой полипептидную цепь, содержащую семь трансмембранных доменов, образующих совместно с внеклеточными петлями и N-концом участок связывания медиатора. Третья цитоплазматическая петля и C-конец осуществляют сопряжение с G-белком. При связывании медиатора происходит изменение конформации рецептора, приводящее к диссоциации G-белка на β -, γ - и α -субъединицы. Эти субъединицы обладают каталитической активностью, благодаря которой способны изменять внутриклеточные процессы (Saudou, Hen, 1994; Gerhardt, van Heerikhuizen, 1997; Barnes, Sharp, 1999).

Каждый из типов и подтипов рецепторов характеризуется уникальным контролирующим геном, спектром

сродства к разнообразным агонистам и антагонистам серотонина, специфическим распределением в мозге и определенным спектром функций, которые он регулирует.

Среди такого разнообразия серотониновых рецепторов привлекает внимание 5-HT_{1A} подтип. Это обусловлено рядом причин, основными из которых являются: 1) ключевая роль в ауторегуляции 5-HT системы в мозге (Barnes, Sharp, 1999; Blier, Ward, 2003; Popova, Naumenko, 2013). 5-HT_{1A} рецепторы отличаются от других видов 5-HT рецепторов тем, что они локализованы как пост-, так и пресинаптически на 5-HT нейронах, и в зависимости от локализации могут оказывать прямо противоположное действие; 2) экспериментальные данные о вовлечении 5-HT_{1A} рецепторов в регуляцию разнообразных форм как нормального, так и патологического поведения; 3) многочисленные данные об участии 5-HT_{1A} рецепторов в механизме патологической тревожности и депрессии (Fuller, 1991; Heisler et al., 1998; Ramboz et al., 1998; Overstreet et al., 2003; Kaufman et al., 2015), подтвержденные клинической эффективностью агонистов 5-HT_{1A} рецепторов как анксиолитиков и антидепрессантов (Robinson et al., 1989; Rakel, 1990; De Vry, 1995); 4) наличие селективных агонистов и антагонистов 5-HT_{1A} рецепторов.

Из-за многообразия функций 5-HT_{1A} рецепторов встает вопрос об их генетической и посттрансляционной регуляции, связи предрасположенности к патологическому поведению с особенностями генетического контроля, плотности и функциональной активности этих рецепторов. В этом обзоре будут обсуждены данные литературы и собственных исследований, касающиеся генетических подходов к исследованию 5-HT_{1A} рецепторов и их участия в регуляции поведения.

5-HT_{1A} серотониновый рецептор

5-HT_{1A} рецептор является эволюционно одним из самых древних. Считается, что он образовался около 800 млн. лет назад, задолго до появления позвоночных животных (Peroutka, Howell, 1994). Он обнаружен у насекомых (Dacks et al., 2006), плоских червей (Creti et al., 1992), круглоротых (Hill et al., 2003) и всех классов позвоночных животных.

5-HT_{1A} подтип относится к группе рецепторов 5-HT₁ типа, которая также включает в себя 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B},

5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} и 5-HT_{1F} подтипы, проявляющие от 40 до 63 % структурной гомологии с 5-HT_{1A} рецептором (Barnes, Sharp, 1999). Рецепторы 5-HT₁ типа сопряжены с Gi-белком и при активации ингибируют аденилатциклазу – фермент, катализирующий превращение АТФ в цАМФ, что является сигналом для активации цАМФ-зависимых протеинкиназ, которые в свою очередь активируют различные белки (в том числе факторы транскрипции). Кроме того, активация 5-HT₁ рецепторов приводит к открытию K⁺ каналов и гиперполяризации мембраны. Имеются данные о том, что активация рецептора 1A подтипа в культурах клеток может приводить к активации фосфолипазы С (Albert et al., 1999).

Рецепторы 5-HT_{1A} подтипа широко представлены в центральной нервной системе, в особенности в миндалевидном комплексе, гиппокампе, перегородке и ядрах шва среднего мозга. Наивысший уровень мРНК и наибольшая плотность 5-HT_{1A} рецепторов обнаружены в гиппокампе (Barnes, Sharp, 1999). В ядрах шва 5-HT_{1A} рецепторы выступают в роли соматодендритных ауторецепторов, ингибируя нейрональную активность и секрецию 5-HT в синаптическую щель (Aghajanian, 1995). 5-HT_{1A} рецепторы, локализованные постсинаптически, в том числе и на несеротонергических нейронах, действуют характерным для активации 5-HT системы образом, в том числе модулируя выделение других нейротрансмиттеров (Zifa, Fillion, 1992).

Структура гена и факторы, влияющие на экспрессию и функциональную активность 5-HT_{1A} рецептора

5-HT_{1A} рецептор оказался первым серотониновым рецептором, ген которого был идентифицирован. Это произошло почти 30 лет назад при скрининге геномной библиотеки человека с целью поиска гомологов β2-адренергического рецептора (Kobilka et al., 1987). Гибридизация в условиях низкой селективности выявила ген, демонстрирующий 43 % гомологии с геном β2-адренергического рецептора человека. Вскоре было доказано, что ген *G21* кодирует 5-HT_{1A} рецептор (Fargin et al., 1988). Позже гомологичные гены были клонированы у крысы (Albert et al., 1990) и мыши (Charest et al., 1993). Показано, что ген 5-HT_{1A} рецептора локализован на 5-й хромосоме человека (Kobilka et al., 1987) и 13-й хромосоме мыши (Oakey et al., 1991).

5-HT_{1A} рецептор представляет собой полипептидную цепь, образующую семь трансмембранных доменов и состоящую из 422 аминокислотных остатков у крысы и 421 – у человека (Fargin et al., 1988; Zifa, Fillion, 1992). Этот рецептор характеризуется коротким внутриклеточным С-концом и длинной третьей внутриклеточной петлей, на которой локализован сайт фосфорилирования протеинкиназой С. Была показана связь между фосфорилированием и десенситизацией рецептора (Raymond, 1991), что дало основание полагать, что функция 5-HT_{1A} рецепторов находится под контролем 5-HT₂ рецепторов, вторичным посредником которых является протеинкиназа С (Zifa, Fillion, 1992; Zhang et al., 2001). Кроме того, в третьей цитоплазматической петле имеются два сайта связывания с кальмодулином, связывание которого является сигналом

для интернализации рецептора (Turner et al., 2004). Еще одной особенностью структуры рецептора А подтипа является наличие «лейциновых застеек» (leucine zipper), посредством которых, возможно, осуществляются белок-белковые взаимодействия между 5-HT_{1A} и 5-HT₂ рецепторами (Zifa, Fillion, 1992). Все эти особенности структуры 5-HT_{1A} рецептора приоткрывают возможные пути воздействия на его экспрессию, в том числе другими 5-HT рецепторами.

Факторы, влияющие на экспрессию рецептора, могут, по-видимому, действовать и на уровне транскрипции. В 1999 году была описана структура промотора гена 5-HT_{1A} рецептора (Storring et al., 1999). Было показано, что основной сайт инициации транскрипции локализован в положении –967 п. н. от стартового кодона AUG. У крыс этот сайт ассоциирован с выше расположенными ТАТА-боксами, однако у мышей ТАТА-боксы отсутствуют. Принимая во внимание сходство этих животных в экспрессии рецептора и ее регуляции, авторы предположили, что ТАТА-боксы не играют существенной роли в регуляции транскрипции гена 5-HT_{1A} рецептора (Storring et al., 1999). Кроме того, в промоторе было обнаружено наличие селективного энхансера (enhancer) (между –426 и –117 п. н.), неселективного (между –1519 и –426 п. н.) и сильного селективного сайленсера (silencer) (между –1590 и –1519 п. н.) (Storring et al., 1999; Ou et al., 2000). Из этих элементов наиболее интересным является сайленсер, поскольку в случае его делеции транскрипция гена усиливается более чем в 10 раз. Поэтому было предположено, что регуляция экспрессии гена 5-HT_{1A} рецептора на уровне транскрипции осуществляется, вероятно, в основном за счет репрессии (Ou et al., 2000). Таким образом, наряду с генетическим контролем интенсивности синтеза 5-HT_{1A} рецепторов существуют и другие уровни регуляции их функциональной активности.

Имеются сведения о негативной регуляции транскрипции гена 5-HT_{1A} рецептора глюко- и минералокортикоидами, которые могут действовать, по-видимому, двумя путями: а) путем связывания глюкокортикоидами (но не минералокортикоидами) определенных последовательностей ДНК (NF-κB: nuclear factor-kappa B), оказывающих в свободном состоянии активирующее влияние на транскрипцию гена 5-HT_{1A} рецептора (NF-κB-зависимый механизм) (Wissink et al., 2000); б) гетеродимеризацией как глюко-, так и минералокортикоидных рецепторов на специфических элементах nMRE/GRE (negative Mineralocorticoid Response Element/Glucocorticoid Response Element) в промоторе гена 5-HT_{1A} рецептора (Ou et al., 2001).

В последние годы к выявленным ранее механизмам регуляции 5-HT_{1A} рецептора добавлены новые, связанные с олигомеризацией и взаимодействием 5-HT рецепторов. Было установлено, что 5-HT_{1A} рецептор существует в мозге в нескольких формах: как 5-HT_{1A} мономер, 5-HT_{1A}/5-HT_{1A} гомодимер и гетеродимер, связанный с другими рецепторами (Woehler et al., 2009; Kobe et al., 2012; Renner et al., 2012). Новые данные о роли димеризации в регуляции функциональной активности 5-HT_{1A} рецептора получены при изучении взаимодействия 5-HT_{1A} и 5-HT₇ рецепторов (Renner et al., 2012; Popova, Naumenko, 2013; Naumenko

et al., 2014). Оказалось, что гетеродимер 5-HT_{1A}/5-HT₇, не оказывая влияния на функциональные свойства 5-HT₇ рецептора, модулирует два основных фактора десенситизации 5-HT_{1A} рецепторов: ослабляет их функциональную активность и увеличивает интенсивность интернализации. Таким образом, ключевой регулятор 5-HT системы мозга, 5-HT_{1A} рецептор, сам зависит от 5-HT₇ рецепторов, которые, образуя с ним димерные комплексы, ведут к функциональной инактивации. Это совершенно новая и важная роль 5-HT₇ рецептора и его взаимодействия (cross-talk) с 5-HT_{1A} рецептором позволяет по-новому взглянуть на проблему механизма депрессии и действия антидепрессантов группы ингибиторов обратного захвата серотонина.

Поведение, регулируемое 5-HT_{1A} рецепторами

Среди контролируемых 5-HT_{1A} рецепторами видов поведения наибольшее внимание привлекают депрессивноподобное поведение, тревожность и агрессивное поведение.

Тревожность и депрессивное поведение

Мыши с нокаутом 5-HT_{1A} гена характеризуются повышенным уровнем тревожности, что, без сомнения, доказывает связь исследуемого подтипа рецепторов и данной формы поведения (Heisler et al., 1998; Ramboz et al., 1998; Zhuang et al., 1999; Deng et al., 2007). Кроме того, это подтверждается анксиолитическим, т. е. противотревожным действием селективных агонистов 5-HT_{1A} рецепторов (Robinson et al., 1989; Rakel, 1990; De Vry, 1995; Handley, 1995; Sun et al., 2015). Сниженная плотность 5-HT_{1A} рецепторов была обнаружена у людей, страдающих социофобией (Lanzenberger et al., 2007).

Поскольку агонисты 5-HT_{1A} рецепторов проявляют выраженные антидепрессивные свойства (Robinson et al., 1989; Rakel, 1990; De Vry, 1995), особое внимание направлено на изучение роли 5-HT_{1A} рецепторов в механизмах депрессии. Очевидно, что полной аналогии депрессии у человека и животных нет, поэтому в экспериментальных моделях используется более осторожный термин «депрессивноподобное поведение», а основным его показателем служит неподвижность в тесте принудительного плавания Порсолта. Показано, что агонисты 5-HT_{1A} рецепторов, проявляющие антидепрессивные свойства, снижают время неподвижности в тесте Порсолта (Estrada-Camarena et al., 2006; Maurel et al., 2007).

Во множестве работ показано снижение плотности и/или чувствительности 5-HT_{1A} рецепторов и экспрессии кодирующего их гена у человека с депрессивными расстройствами, обезьян с депрессивноподобным поведением (Hansenne et al., 2002; Sibille et al., 2004; Shively et al., 2006; Drevets et al., 2007), а также крыс, подвергаемых непредсказуемому стрессу, приводящему к развитию депрессивноподобного состояния (Lopez et al., 1998). Снижение плотности рецепторов у людей с депрессивными расстройствами подтверждено при помощи позитивно-эмиссионной томографии (Hirvonen et al., 2008). При исследовании действия антидепрессантов было обнаружено, что они препятствуют происходящему при депрессии

снижению плотности и чувствительности 5-HT_{1A} рецепторов и экспрессии кодирующего их гена (Lopez et al., 1998). А. Альберт и С. Лемонде выдвинули гипотезу, что именно понижение плотности пресинаптических 5-HT_{1A} рецепторов приводит через 3–4 недели лечения антидепрессантами к повышению сниженной при депрессии функциональной активности 5-HT системы (Albert, Lemonde, 2004). Это общепринятое в настоящее время объяснение отсроченного клинического эффекта этих препаратов. Однако оно предполагает разную чувствительность пре- и постсинаптических 5-HT_{1A} рецепторов к хроническому действию антидепрессантов. Поскольку эти рецепторы структурно идентичны, избирательная или, по крайней мере, значительно более высокая чувствительность постсинаптических 5-HT_{1A} рецепторов к действию 5-HT на фоне хронического введения антидепрессантов не находила объяснения, оставаясь слабым местом гипотезы Альберта и Лемонде. И лишь новейшие данные, полученные международным коллективом исследователей, дают объяснение этой загадке (Renner et al., 2012; Popova, Naumenko, 2013; Naumenko et al., 2014). В основе лежат недавно установленные факты о взаимодействии и олигодимеризации 5-HT рецепторов: 1) 5-HT_{1A} рецептор может образовывать гетеродимер с 5-HT₇ рецептором; 2) гетеродимеризация 5-HT_{1A}/5-HT₇ рецепторов сопровождается снижением функциональной активности 5-HT_{1A} рецепторов; 3) основным путем инактивации 5-HT_{1A} рецептора в ответ на хроническое воздействие является интернализация – перемещение рецептора внутрь клетки с утратой возможности реагировать на нейротрансмиттер. Интернализация же 5-HT_{1A} рецептора осуществляется в виде 5-HT_{1A}/5-HT₇ гетеродимера в ответ на стимуляцию 5-HT₇ рецептора; 4) плотность 5-HT₇ рецепторов в разных структурах взрослого мозга млекопитающих неодинакова: в структурах мозга с постсинаптической локализацией 5-HT_{1A} рецепторов она ниже, чем в области ядер шва среднего мозга с пресинаптической локализацией этих рецепторов, что обуславливает разное количество образующихся гетеродимеров и, соответственно, разную интенсивность инактивации 5-HT_{1A} рецепторов. На основе этих данных было сформулировано следующее представление о функциональной роли 5-HT_{1A}/5-HT₇ гетеродимеризации (Naumenko et al., 2014). В физиологических условиях количество 5-HT_{1A}/5-HT₇ гетеродимеров в пресинаптических нейронах выше, чем в постсинаптических, в которых преобладают гомодимеры, состоящие из двух молекул 5-HT_{1A} рецептора. Это является основой различной чувствительности к медиатору пре- и постсинаптических нейронов и ее изменений при хроническом действии антидепрессантов группы ингибиторов обратного захвата серотонина. Интернализация 5-HT_{1A}/5-HT₇ рецепторных комплексов в пресинаптических терминалях в ответ на действие 5-HT, количество которого увеличивается при блокаде 5-HT транспортера, приводит к ослаблению ингибирующего действия пресинаптических 5-HT_{1A} рецепторов на серотониновую систему, повышению ее функциональной активности за счет усиления функционального вклада постсинаптического звена системы и ослаблению проявлений депрессии.

Несколько исследований связывают полиморфизм C(-1019)G в промоторе гена 5-HT_{1A} рецептора с повышенным риском суицида (Lemondet et al., 2003; Sawiniec et al., 2007). Показано, что плотность 5-HT_{1A} в префронтальной коре повышена у большинства жертв суицида (Sibille et al., 2004), в то же время четко продемонстрирована пониженная эффективность сопряжения 5-HT_{1A} рецептора с G-белком в мозге самоубийц (Hsiung et al., 2003). Считается также, что с этим полиморфизмом связана чувствительность к антидепрессантам. Хотя в одной из первых работ этой связи обнаружено не было (Serretti et al., 2004), в последующих было показано, что особи, гомозиготные по G-аллелю, менее чувствительны к антидепрессантам (Lemondet et al., 2004).

Агрессивное поведение

Механизмы регуляции агрессивного поведения остаются одной из центральных проблем нейрогенетики по двум основным причинам: 1) повышенная агрессивность человека лежит в основе асоциального и криминального поведения (Blanchard et al., 1999) и 2) низкая агрессивность или ее отсутствие являются неперенным условием важнейшего эволюционного события – доместикации животных. Одним из первых идею о том, что доместикация в древние времена представляла фактически бессознательный отбор на низкую агрессивность по отношению к человеку, высказал и развил Д.К. Беляев (Belyaev, 1979). Агрессивность по отношению к человеку относят к вызванной страхом защитно-оборонительной агрессии (fear-induced, defensive aggression) (Maxson, 1999). Другой распространенный вид агрессии, межсамцовая (intermale) агрессия по отношению к сопернику (конкуренту) (Moore, 1968), приводит к установлению отношения доминант – субординант (Maxson, 1999).

С помощью радиолигандного специфического рецепторного связывания R. Hammer с коллегами (Hammer et al., 1992) показали снижение плотности 5-HT_{1A} рецепторов в среднем мозге и повышение ее в гиппокампе у крыс лабораторной линии, не подвергавшихся намеренной селекции на сниженную агрессивность, по сравнению с пойманными дикими животными.

Отсутствие связи доместикации собаки с двумя однонуклеотидными заменами в кодирующей части гена 5-HT_{1A} рецептора (G65T и A808C) и микросателлитным повтором CA, расположенным в 3'-некодирующей области, показали van den Berg с коллегами (van den Berg et al., 2005).

Беспрецедентным исследованием механизмов оборонительной реакции на человека, тесно связанной с процессом доместикации животных, является проводимая в ИЦиГ СО РАН многолетняя селекция серебристо-черных лисиц (Трут, 1969, 1978) и диких серых крыс-пасюков (Беляев, Бородин, 1982; Никулина и др., 1985а; Plyusnina, Oskina, 1997) на отсутствие агрессивности и повышенную агрессивность по отношению к человеку. В наших предыдущих исследованиях, проведенных на селекционированных на высокую или низкую агрессивность по отношению к человеку крысах-пасюках (Popova et al., 1991а), серебристо-черных лисицах (Popova et al., 1991б)

и норках (Никулина и др., 1985б), было впервые установлено, что основа доместикации – селекция на отсутствие вызванной страхом агрессии – связана со значительными изменениями в 5-HT системе мозга.

Нами была определена плотность 5-HT_{1A} рецепторов в мозге крыс, селекционированных в течение 40 (Popova et al., 1998), а позднее 59 поколений (Popova et al., 2005) на высокую агрессивность по отношению к человеку и ее отсутствие. Было показано повышение плотности этих рецепторов во фронтальной коре, гипоталамусе и миндалевидном комплексе неагрессивных крыс, в то время как ни в гиппокампе, ни в среднем мозге изменений плотности рецепторов не было обнаружено.

На крысах 59-го поколения селекции было также проведено исследование экспрессии гена 5-HT_{1A} рецептора в структурах мозга и функциональной активности 5-HT_{1A} рецепторов (Popova et al., 2005). Были выявлены существенные различия между высокоагрессивными и неагрессивными крысами. С использованием двух тестов на функциональную активность 5-HT_{1A} рецептора, вызываемую агонистом 8-ОН-ДПАТ гипотермической реакции, и теста сокращения нижней губы (lower lip retraction) показано, что доместикация крыс связана с повышением чувствительности 5-HT_{1A} рецепторов, что хорошо согласуется с повышенным уровнем мРНК 5-HT_{1A} рецептора в среднем мозге и более высокой, чем у агрессивных крыс, плотностью 5-HT_{1A} рецепторов во фронтальной коре, гипоталамусе и миндалевидном комплексе. В свою очередь, вызванная страхом высокая агрессивность связана со снижением экспрессии гена, контролирующего 5-HT_{1A} рецептор, и уменьшением плотности и функциональной активности этих рецепторов.

Различия в экспрессии гена, кодирующего 5-HT_{1A} рецептор в мозге агрессивных и неагрессивных животных, были показаны на мышах и свиньях. Отмечено значительное повышение экспрессии гена и плотности рецепторов в миндалевидном комплексе агрессивных молодых самок домашних свиней (D'Eath et al., 2005) и в гиппокампе и коре, но не в других структурах мозга агрессивных мышей (Korte et al., 1996).

Отметим, что в становлении агрессивного фенотипа основным является вклад генотипа, роль же средовых влияний в раннем онтогенезе относительно невелика. Это было показано в опытах с перекрестным вскармливанием (cross-fostering) у крыс, проведенных И.Ф. Плюсниной и сотрудниками лаборатории нейрогенетики поведения ИЦиГ СО РАН (Plyusnina et al., 2009). Различия в агрессивности между крысятами агрессивной и неагрессивной линий проявляются рано, уже в 15-дневном возрасте. В этом же возрасте крысята агрессивной линии отличаются, как и взрослые агрессивные крысы, пониженной функциональной чувствительностью 5-HT_{1A} рецепторов, хотя характерные для половозрелых крыс различия в экспрессии гена и плотности этих рецепторов еще не проявляются (Naumenko et al., 2013).

Агонисты 5-HT_{1A} рецепторов вызывают дозозависимое снижение интенсивности межсамцовой агрессии у мышей, крыс (Olivier et al., 1995; Edwards, Kravitz, 1997; Abe et al., 1998; De Boer et al., 1999, 2000; Mendoza et al., 1999;

Pruus et al., 2000; Stein et al., 2013), кошек (Hassanain et al., 2003), певчих овсянок (Sperry et al., 2003), хомяков (Ricci et al., 2006), человека (Lai et al., 2003) и рыб (Clotfelter et al., 2007). Дифференцировать эффекты стимуляции как пре-, так и постсинаптических 5-HT_{1A} рецепторов пока не удается.

Таким образом, исследования, проведенные с помощью фармакологических методов, а именно с использованием селективных агонистов и антагонистов 5-HT_{1A} рецепторов, показали, что этот подтип 5-HT рецепторов участвует в регуляции межсамцовой агрессии. Однако мыши с инактивированным нокаутом геном 5-HT_{1A} рецептора демонстрируют только повышенную тревожность и отсутствие каких-либо изменений в этом виде агрессивного поведения (Heisler et al., 1998; Parks et al., 1998; Boutrel et al., 2002).

Интересны исследования 5-HT_{1A} рецепторов у мышей с нокаутом гена, кодирующего MAO-A – основной фермент метаболизма серотонина в мозге (линия Tg8). Примечательно, что нокаут MAO-A приводит у мышей к увеличению агрессивности (Cases et al., 1995; Porova et al., 2001), а соответствующая мутация у человека – к асоциальному и криминальному поведению (Brunner et al., 1993). У мышей линии Tg8, характеризующихся повышенной межсамцовой агрессией (Cases et al., 1995), отмечено увеличение уровня серотонина и снижение уровня его метаболита, 5-гидрооксииндолуксусной кислоты, в различных структурах мозга (Cases et al., 1995; Попова, 2004). Кроме того, были выявлены понижение чувствительности 5-HT_{1A} рецепторов и небольшое снижение их плотности в области ядер шва, но не в других структурах мозга (Evgard et al., 2002). В наших работах показано снижение функциональной активности 5-HT_{1A} рецепторов в мозге мышей линии Tg8, а также то, что генетический нокаут MAO-A приводит к увеличению экспрессии гена 5-HT_{1A} рецептора в миндалевидном комплексе и коре мозга (Науменко и др., 2005; Naumenko et al., 2005).

Реакция замирания

Другим видом вызванного страхом защитно-оборонительного поведения является реакция замирания, которая представляет собой состояние длительной обездвиженности с пластическим (катаlepsия) или ригидным (кататония) тонусом мускулатуры. Животное или человек в состоянии катаlepsии не способны длительное время изменять приданную им неудобную позу.

У высших позвоночных катаlepsия является разновидностью пассивно-оборонительной реакции затаивания при появлении хищника или какой-либо иной угрозы (Попова, 1997; Porova, 1997; Dixon, 1998; Porova, 1999). У некоторых млекопитающих субординантный самец, будучи атакован более агрессивным сородичем, демонстрирует катаlepsиподобную неподвижность (Dixon, 1998). У человека в выраженной форме катаlepsия наблюдается при некоторых тяжелых формах нервных и психических патологий (Singerman, Raheja, 1994; Sanberg et al., 1988) или как негативный эффект лечения нейролептиками (Fricchione, 1985).

Известно, что селективный агонист 5-HT_{1A} рецепторов, 8-ОН-ДПАТ, существенно подавляет выраженность

фармакологической морфиновой (Broekkamp et al., 1988) и галоперидоловой (Broekkamp et al., 1988; Haleem et al., 2004) катаlepsии у крыс и спонтанной катаlepsии у мышей (Miyata et al., 2007). В ИЦиГ СО АН СССР д. б. н. В.Г. Колпаковым с коллегами была проведена успешная селекция крыс аутбредной популяции Вистар на высокую предрасположенность к спонтанной катаlepsии (Барыкина и др., 1983). Высокий уровень катаlepsии (50–60 % катаlepsитиков) у крыс полученной линии ГК (генетические катаlepsитики) сохраняется в течение уже более 50 поколений. Сотрудники лаборатории нейрогеномики поведения ИЦиГ показали снижение плотности 5-HT_{1A} рецепторов во фронтальной коре и стриатуме крыс, селекционированных на высокую предрасположенность к катаlepsии (Porova et al., 1998).

Еще одной лабораторной моделью нефармакологической катаlepsии является щипковая (pinch-induced) катаlepsия мышей. Было показано, что у некоторых мышей катаlepsиподобная неподвижность развивается после серии последовательных щипков кожи загривка (Amir et al., 1981). В лаборатории нейрогеномики поведения ИЦиГ СО РАН была создана линия мышей (Antidepressant Sensitive Cataleptics, ASC) с повышенной предрасположенностью к данному типу защитного поведения (Kondaurova et al., 2006). Мыши линии ASC были получены в результате селекции на повышенную катаlepsию из популяции беккроссов между мышами некатаlepsитической (AKR) и катаlepsитической (CBA) линий. При исследовании новой линии с помощью микросателлитного анализа (QTL) был обнаружен участок, локализованный на 13-й хромосоме и связанный с наследованием катаlepsии. Промонстрировано, что этот участок включает наряду с несколькими другими ген 5-HT_{1A} рецептора и наследуется мышами линии ASC от мышей катаlepsитической линии CBA (Куликов, Базовкина, 2003; Куликов и др., 2003; Kulikov et al., 2003; Kondaurova et al., 2006). Кроме того, мы показали, что как повышенная предрасположенность к катаlepsии (линия CBA), так и селекция на эту предрасположенность (линия ASC) связаны с повышенной функциональной активностью 5-HT_{1A} рецепторов. В то же время у мышей линии CBA экспрессия гена 5-HT_{1A} рецептора была снижена по сравнению с мышами некатаlepsитической линии AKR, а у мышей линии ASC она существенно не отличалась от родительских линий (Науменко и др., 2006; Naumenko et al., 2006).

Зимняя спячка

Зимняя спячка представляет собой сочетание периодически возникающего глубокого и длительного сна с глубокой гипотермией. Это поразительное эволюционное адаптивное поведение, позволяющее животным пережить без воды и пищи долгие суровые зимние месяцы. Ритм сердца в спячке составляет около 2–5 % от частоты сокращений при нормальной температуре тела. Температура тела может снижаться до 3–1,5 °C, т. е. более чем на 30 °C. Ранее нами была установлена ключевая роль 5-HT в возникновении и поддержании зимней спячки (Попова и др., 1978). Среди 5-HT рецепторов внимание привлекают 5-HT_{1A}, 5-HT₃ и 5-HT₇ рецепторы, активация которых их селек-

тивными агонистами (m-CPBG и LP44 соответственно) вызывает глубокое падение температуры тела (Naumenko et al., 2009; Naumenko et al., 2011). 5-HT интересен еще и тем, что, кроме гипотермического действия на терморегуляцию (Hjorth, 1985; Goodwin et al., 1987), он принимает участие и в регуляции сна. Действительно, селективный агонист 5-HT_{1A} рецепторов, 8-ОН-ДПАТ, ингибирует парадоксальную фазу сна у мышей и крыс (Pora et al., 2006), а 5-HT_{1A} антагонист препятствует этому ингибированию (Monti, Jantos, 2004).

Какие-либо данные о роли в механизмах зимней спячки 5-HT₃ и 5-HT₇ рецепторов отсутствуют. В то же время нами выявлено существенное увеличение плотности 5-HT_{1A} рецепторов в гиппокампе, среднем мозге, полосатом теле и во фронтальной коре сусликов, находящихся в состоянии зимней спячки, по сравнению с бодрствующими животными. Мы впервые секвенировали фрагмент гена, кодирующего 5-HT_{1A} рецептор зимоспящих длиннохвостых сусликов (*Citellus undulatus*), и обнаружили вставку трех нуклеотидов в участке гена, кодирующем третью цитоплазматическую петлю рецептора. Кроме того, были найдены значительные структуроспецифичные изменения экспрессии гена 5-HT_{1A} рецептора в мозге сусликов, находящихся в различных фазах цикла сон–бодрствование. Оказалось, что экспрессия исследуемого гена остается относительно высокой в течение зимней спячки, что, несомненно, свидетельствует о важной роли, которую 5-HT_{1A} рецепторы играют в развитии и поддержании удивительной природной адаптации – зимней спячки (Naumenko et al., 2008).

Заключение

Накопившиеся данные, в том числе и полученные в лаборатории нейрогеномики поведения ИЦиГ СО РАН, несомненно, свидетельствуют о ключевой роли 5-HT_{1A} рецепторов в ауторегуляции серотониновой системы мозга и об их участии в генетической регуляции различных форм нормального и патологического поведения. Спектр видов поведения, контролируемых 5-HT_{1A} рецепторами, поразительно широк: от эволюционно сложившихся природной адаптации к зимней спячке и доместикиции млекопитающих до таких распространенных психопатологий, как тревожность и депрессия.

Особо интересен тот факт, что селективные агонисты 5-HT_{1A} рецептора приводят к снижению выраженности всех описанных форм поведения. В связи с этим можно предположить, что 5-HT_{1A} рецепторы играют ингибирующую роль в регуляции этих форм поведения. Данные о повышенной активности и плотности 5-HT_{1A} рецепторов и экспрессии кодирующего их гена, полученные на крысах-пасюках, селекционированных на отсутствие агрессивной реакции по отношению к человеку, подтверждают это предположение.

Как уже было отмечено, 5-HT_{1A} рецепторы локализируются как пре-, так и постсинаптически, и в зависимости от своей локализации при активации оказывают различные эффекты на состояние серотониновой системы. Уникальна и система регуляции активности гена 5-HT_{1A} рецептора. В промоторе гена присутствует специфический сай-

ленсер (Ou et al., 2000), отсутствие которого повышает экспрессию гена 5-HT_{1A} рецепторов в 10 раз. Ингибирующий контроль транскрипции гена 5-HT_{1A} рецептора осуществляется также кортикостероидами (Wissink et al., 2000). Белковая структура рецептора позволяет предположить несколько способов посттрансляционной регуляции 5-HT_{1A} рецепторов. Это фосфорилирование протеинкиназой С (Raymond, 1991) и связывание с кальмодулином, понижающие чувствительность рецепторов. Полученные за последнее время данные выявили новый механизм ауторегуляции серотониновой системы мозга, связанный с олигомеризацией 5-HT_{1A} рецептора и его взаимодействием с другими видами 5-HT рецепторов. Оказалось, что ключевой регулятор этой медиаторной системы, 5-HT_{1A} рецептор, сам зависит от серотониновых 5-HT₇ рецепторов, которые, образуя с ним димерные комплексы, ведут к интернализации и функциональной инактивации 5-HT_{1A} рецептора. Эти данные позволили по-новому взглянуть не только на роль 5-HT₇ рецептора и его взаимодействия (cross-talk) с 5-HT_{1A} рецептором, но и на проблему механизма депрессии и действия антидепрессантов группы ингибиторов обратного захвата серотонина (Naumenko et al., 2014).

Отсутствие активирующих посттрансляционных механизмов регуляции 5-HT_{1A} рецепторов также свидетельствует о высокой базальной активности гена рецептора и функциональной активности рецептора, что подтверждает значимость этого рецептора в регуляции поведения.

На основе литературных данных и данных, полученных усилиями сотрудников лаборатории нейрогеномики поведения ИЦиГ СО РАН, можно сделать вывод, что основная регуляция 5-HT_{1A} рецептора осуществляется на посттрансляционном уровне и является ингибирующей. Это объясняет частое несоответствие выраженности экспрессии гена и плотности и чувствительности рецепторов. Транскрипционная регуляция, вероятно, осуществляется только в крайних случаях отклонения поведения от нормы, когда посттрансляционных изменений недостаточно. Об этом свидетельствуют данные о сниженной экспрессии гена 5-HT_{1A} рецептора при депрессивных расстройствах и длительной селекции на агрессивное поведение (Pорова et al., 2005). В связи с этим представляются перспективными дальнейшие исследования посттрансляционной регуляции 5-HT_{1A} рецепторов для более глубокого понимания роли этих рецепторов в механизмах регуляции поведения.

Acknowledgments

The study was supported by the Russian Scientific Foundation, project 14-25-00038.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Abe M., Nakai H., Tabata R., Saito K., Egawa M. Effect of 5-[3-((2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl)amino]propoxy]-1,3-benzodioxole HCl (МКС-242), a novel 5-HT_{1A}-receptor agonist, on aggressive behavior and marble burying behavior in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 1998;76(3):297-304.

- Aghajanian G. Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction pathways. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Eds F.R. Bloom, D.J. Kupfer. N.Y.: Raven Press, 1995;1451-1459.
- Albert P.R., Lemonde S. 5-HT_{1A} receptors, gene repression, and depression: guilt by association. *Neuroscientist*. 2004;10(6):575-593.
- Albert P.R., Sajedi N., Lemonde S., Ghahremani M.H. Constitutive G(i2)-dependent activation of adenylyl cyclase type II by the 5-HT_{1A} receptor. Inhibition by anxiolytic partial agonists. *J. Biol. Chem.* 1999;274(50):35469-35474.
- Albert P.R., Zhou Q.Y., Van Tol H.H., Bunzow J.R., Civelli O. Cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the rat 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor gene. *J. Biol. Chem.* 1990;265(10):5825-5832.
- Amir S., Brown Z.W., Amit Z., Ornstein K. Body pinch induces long lasting cataleptic like immobility in mice: behavioral characterization and the effect of naloxone. *Life Sci.* 1981;28(10):1189-1194.
- Barnes N.M., Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999;38(8):1083-1152.
- Barykina N.N., Chepkasov I.L., Alehina T.A., Kolpakov V.G. Selection of Wistar rats for the predisposition to catalepsy. *Genetika = Genetics (Moscow)*. 1983;19:2014-2021.
- Belyaev D.K. The Wilhelmine E. Key 1978 invitational lecture. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J. Hered.* 1979;70(5):301-308.
- Belyaev D.K., Borodin P.M. Vlijanie stressa na nasledstvennuju izmenchivost i ego rol v jevoljucii [The Effect of Stress on the Hereditary Variability and its Role in the Evolution]. Leningrad, LGU, 1982:35-59.
- Blanchard D.C., Herbert M., Blanchard R.J. Continuity versus (Political) Correctness: Animal Models and Human Aggression. *Animal Models of Human Emotion and Cognition*. (Eds M. Haug, R.E. Whalen, D.C. Washington). American Psychological Association, 1999:297-316.
- Blier P., Ward N.M. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biol. Psychiatry*. 2003;53(3):193-203.
- Boutrel B., Monaca C., Hen R., Hamon M., Adrien J. Involvement of 5-HT_{1A} receptors in homeostatic and stress-induced adaptive regulations of paradoxical sleep: studies in 5-HT_{1A} knock-out mice. *J. Neurosci.* 2002;22(11):4686-4692.
- Broekkamp C.L., Oosterloo S.K., Berendsen H.H., van Delft A.M. Effect of metergoline, fenfluramine, and 8-OHDPAT on catalepsy induced by haloperidol or morphine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1988;338(2):191-195.
- Brunner H.G., Nelen M., Breakefield X.O., Ropers H.H., van Oost B.A. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*. 1993;262(5133):578-580.
- Cases O., Seif I., Grimsby J., Gaspar P., Chen K., Pournin S., Muller U., Aguet M., Babinet C., Shih J.C., De Maeyer E. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*. 1995;268(5218):1763-1766.
- Charest A., Wainer B.H., Albert P.R. Cloning and differentiation-induced expression of a murine serotonin_{1A} receptor in a septal cell line. *J. Neurosci.* 1993;13(12):5164-5171.
- Clofelter E.D., O'Hare E.P., McNitt M.M., Carpenter R.E., Summers C.H. Serotonin decreases aggression via 5-HT_{1A} receptors in the fighting fish *Betta splendens*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007;87(2):222-231.
- Creti P., Capasso A., Grasso M., Parisi E. Identification of a 5-HT_{1A} receptor positively coupled to planarian adenylyl cyclase. *Cell Biol. Int. Rep.* 1992;16(5):427-432.
- D'Eath R.B., Ormandy E., Lawrence A.B., Sumner B.E., Meddle S.L. Resident-intruder trait aggression is associated with differences in lysine vasopressin and serotonin receptor 1A (5-HT_{1A}) mRNA expression in the brain of pre-pubertal female domestic pigs (*Sus scrofa*). *J. Neuroendocrinol.* 2005;17(10):679-686.
- Dacks A.M., Dacks J.B., Christensen T.A., Nighorn A.J. The cloning of one putative octopamine receptor and two putative serotonin receptors from the tobacco hawkmoth, *Manduca sexta*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 2006;36(9):741-747.
- De Boer S.F., Lesourd M., Mocaer E., Koolhaas J.M. Selective anti-aggressive effects of alnespirone in resident-intruder test are mediated via 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors: A comparative pharmacological study with 8-hydroxy-2-dipropylaminotetralin, ipsapirone, buspirone, eltoprazine, and WAY-100635. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999;288(3):1125-1133.
- De Boer S.F., Lesourd M., Mocaer E., Koolhaas J.M. Somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptors mediate the anti-aggressive actions of 5-HT_{1A} receptor agonists in rats: an ethopharmacological study with S-15535, alnespirone, and WAY-100635. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(1):20-33.
- De Vry J. 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1995;121(1):1-26.
- Deng D.R., Djalali S., Holtje M., Grosse G., Stroth T., Voigt I., Kuserow H., Theuring F., Ahnert-Hilger G., Hortnagl H. Embryonic and postnatal development of the serotonergic raphe system and its target regions in 5-HT_{1A} receptor deletion or overexpressing mouse mutants. *Neuroscience*. 2007;147(2):388-402.
- Dixon A.K. Ethological strategies for defence in animals and humans: their role in some psychiatric disorders. *Br. J. Med. Psychol.* 1998;71(Pt 4):417-445.
- Drevets W.C., Thase M.E., Moses-Kolko E.L., Price J., Frank E., Kupfer D.J., Mathis C. Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl. Med. Biol.* 2007;34(7):865-877.
- Edwards D.H., Kravitz E.A. Serotonin, social status and aggression. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997;7(6):812-819.
- Estrada-Camarena E., Fernandez-Guasti A., Lopez-Rubalcava C. Participation of the 5-HT_{1A} receptor in the antidepressant-like effect of estrogens in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(2):247-255.
- Evrard A., Malagie I., Laporte A.M., Boni C., Hanoun N., Trillat A.C., Seif I., De Maeyer E., Gardier A., Hamon M., Adrien J. Altered regulation of the 5-HT system in the brain of MAO-A knock-out mice. *Eur. J. Neurosci.* 2002;15(5):841-851.
- Fargin A., Raymond J.R., Lohse M.J., Kobilka B.K., Caron M.G., Lefkowitz R.J. The genomic clone G-21 which resembles a beta-adrenergic receptor sequence encodes the 5-HT_{1A} receptor. *Nature*. 1988;335(6188):358-360.
- Fricchione G.L. Neuroleptic catatonia and its relationship to psychogenic catatonia. *Biol. Psychiatry*. 1985;20(3):304-313.
- Fuller R.W. Role of serotonin in therapy of depression and related disorders. *J. Clin. Psychiatry*. 1991;52(Suppl):52-57.
- Gerhardt C.C., van Heerikhuizen H. Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1997;334(1):1-23.
- Goodwin G.M., De Souza R.J., Green A.R., Heal D.J. The pharmacology of the behavioural and hypothermic responses of rats to 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin (8-OH-DPAT). *Psychopharmacology (Berl.)*. 1987;91(4):506-511.
- Haleem D.J., Shireen E., Haleem M.A. Somatodendritic and post-synaptic serotonin-1A receptors in the attenuation of haloperidol-induced catalepsy. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2004;28(8):1323-1329.
- Hammer R.P., Jr., Hori K.M., Blanchard R.J., Blanchard D.C. Domestication alters 5-HT_{1A} receptor binding in rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992;42(1):25-28.
- Handley S.L. 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. *Pharmacol. Ther.* 1995;66(1):103-148.
- Hansenne M., Pitchot W., Pinto E., Reggers J., Scantamburlo G., Fuchs S., Pirard S., Ansseau M. 5-HT_{1A} dysfunction in borderline personality disorder. *Psychol. Med.* 2002;32(5):935-941.

- Hassanain M., Bhatt S., Siegel A. Differential modulation of feline defensive rage behavior in the medial hypothalamus by 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors. *Brain Res.* 2003;981(1-2):201-209.
- Heisler L.K., Chu H.M., Brennan T.J., Danao J.A., Bajwa P., Parsons L.H., Tecott L.H. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1998;95(25):15049-15054.
- Hill R.H., Svensson E., Dewael Y., Grillner S. 5-HT inhibits N-type but not L-type Ca(2+) channels via 5-HT_{1A} receptors in lamprey spinal neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2003;18(11):2919-2924.
- Hirvonen J., Karlsson H., Kajander J., Lepola A., Markkula J., Rasi-Hakala H., Nagren K., Salminen J.K., Hietala J. Decreased brain serotonin 5-HT_{1A} receptor availability in medication-naive patients with major depressive disorder: an in-vivo imaging study using PET and [carbonyl-11C]WAY-100635. *Int. J. Neuropsychopharmacology.* 2008;11(4):465-476.
- Hjorth S. Hypothermia in the rat induced by the potent serotonergic agent 8-OH-DPAT. *J. Neural. Transm.* 1985;61(1-2):131-135.
- Hsiung S.C., Adlersberg M., Arango V., Mann J.J., Tamir H., Liu K.P. Attenuated 5-HT_{1A} receptor signaling in brains of suicide victims: involvement of adenylyl cyclase, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt and mitogen-activated protein kinase. *J. Neurochem.* 2003;87(1):182-194.
- Humphrey P.P., Barnard E.A. International Union of Pharmacology. XIX. The IUPHAR receptor code: a proposal for an alphanumeric classification system. *Pharmacol. Rev.* 1998;50(2):271-277.
- Humphrey P.P., Hartig P., Hoyer D. A proposed new nomenclature for 5-HT receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993;14(6):233-236.
- Kaufman J., Sullivan G.M., Yang J., Ogden R.T., Miller J.M., Oquendo M.A., Mann J.J., Parsey R.V., DeLorenzo C. Quantification of the serotonin 1A receptor using PET: identification of a potential biomarker of major depression in males. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(7):1692-1699.
- Kobe F., Guseva D., Jensen T.P., Wirth A., Renner U., Hess D., Muller M., Medrihan L., Zhang W., Zhang M., Braun K., Westerscholz S., Herzog A., Radyushkin K., El-Kordi A., Ehrenreich H., Richter D.W., Rusakov D.A., Ponomarev E. 5-HT_{7R}/G12 signaling regulates neuronal morphology and function in an age-dependent manner. *J. Neurosci.* 2012;32(9):2915-2930.
- Kobilka B.K., Frielle T., Collins S., Yang-Feng T., Kobilka T.S., Francke U., Lefkowitz R.J., Caron M.G. An intronless gene encoding a potential member of the family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. *Nature.* 1987;329(6134):75-79.
- Kondaurova E.M., Bazovkina D.V., Kulikov A.V., Popova N.K. Selective breeding for catalepsy changes the distribution of microsatellite D13Mit76 alleles linked to the 5-HT serotonin receptor gene in mice. *Genes Brain Behav.* 2006;5(8):596-601.
- Korte S.M., Meijer O.C., de Kloet E.R., Buwalda B., Keijser J., Sluyter F., van Oortmerssen G., Bohus B. Enhanced 5-HT_{1A} receptor expression in forebrain regions of aggressive house mice. *Brain Res.* 1996;736(1-2):338-343.
- Kulikov A.V., Bazovkina D.V. Testing linkage hypotheses in hybrid analysis of alternatively distributed behavioral traits with incomplete penetrance. *Genetika=Genetics (Moscow).* 2003;39(8):1066-1072.
- Kulikov A.V., Bazovkina D.V., Moisan M-P., Mormede P. The mapping of the gene of susceptibility to catalepsy in mice using polymorphic microsatellite markers. *Dokl. Biol. Sci.* 2003;393:531-534.
- Kulikov A.V., Bazovkina D.V., Moisan M-P., Mormede P. The mapping of the gene of susceptibility to catalepsy in mice using polymorphic microsatellite markers. *Doklady Akademii nauk=Proceedings of the Russian Academy of Sciences.* 2003;393(1):134-137.
- Lai M.K., Tsang S.W., Francis P.T., Esiri M.M., Keene J., Hope T., Chen C.P. Reduced serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the temporal cortex correlates with aggressive behavior in Alzheimer disease. *Brain Res.* 2003;974(1-2):82-87.
- Lanzenberger R.R., Mitterhauser M., Spindelegger C., Wadsak W., Klein N., Mien L.K., Holik A., Attarbaschi T., Mossaheb N., Sacher J., Geiss-Granadia T., Kletter K., Kasper S., Tauscher J. Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biol. Psychiatry.* 2007;61(9):1081-1089.
- Lemond S., Du L., Bakish D., Hrdina P., Albert P.R. Association of the C(-1019)G 5-HT_{1A} functional promoter polymorphism with antidepressant response. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004;7(4):501-506.
- Lemond S., Turecki G., Bakish D., Du L., Hrdina P.D., Bown C.D., Sequeira A., Kushwaha N., Morris S.J., Basak A., Ou X.M., Albert P.R. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J. Neurosci.* 2003;23(25):8788-8799.
- Lopez J.F., Chalmers D.T., Little K.Y., Watson S.J. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin_{1A}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol. Psychiatry.* 1998;43(8):547-573.
- Maurel J.L., Autin J.M., Funes P., Newman-Tancredi A., Colpaert F., Vacher B. High-efficacy 5-HT_{1A} agonists for antidepressant treatment: a renewed opportunity. *J. Med. Chem.* 2007;50(20):5024-5033.
- Maxson A.C. Aggression: concepts and methods relevant to genetic analyses in mice and humans. *Neurobehavioral genetics. Methods and applications.* (Eds B.C. Jones, P. Mormede). N.W., Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 1999;293-300.
- Mendoza D.L., Bravo H.A., Swanson H.H. Antiaggressive and anxiolytic effects of gepirone in mice, and their attenuation by WAY 100635. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999;62(3):499-509.
- Miyata S., Shimoi T., Hirano S., Yamada N., Hata Y., Yoshikawa N., Ohsawa M., Kamei J. Effects of serotonergic anxiolytics on the freezing behavior in the elevated open-platform test in mice. *J. Pharmacol. Sci.* 2007;105(3):272-278.
- Monti J.M., Jantos H. Effects of the 5-HT_{1A} receptor ligands flesinoxan and WAY 100635 given systemically or microinjected into the laterodorsal tegmental nucleus on REM sleep in the rat. *Behav. Brain Res.* 2004;151(1-2):159-166.
- Moyer K.B. Kinds of aggression and their physiological basis. *Commun. Behav. Biol.* 1968;2:65-87.
- Naumenko V.S., Ivanova E.A., Kulikov A.V., Popova N.K. Effect of monoamine oxidase A knockout on the expression of 5-HT_{1A} receptors. *Dokl. Biol. Sci.* 2005;402:205-207.
- Naumenko V.S., Ivanova E.A., Kulikov A.V., Popova N.K. Effect of monoamine oxidase A knockout on the expression of 5-HT_{1A} receptors. *Doklady Akademii nauk=Proceedings of the Russian Academy of Sciences.* 2005;402(2):282-285.
- Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Kulikov A.V., Popova N.K. Effect of selection for a high predisposition to catalepsy on the functional activity of 5-HT_{1A} receptors and expression of their gene. *Dokl. Biol. Sci.* 2006;409:299-301.
- Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Kulikov A.V., Popova N.K. Effect of selection for high predisposition to catalepsy on the functional activity of 5-HT_{1A} receptors and expression of their gene. *Doklady Akademii nauk=Proceedings of the Russian Academy of Sciences.* 2006;409:133-135.
- Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Popova N.K. Central 5-HT₃ receptor-induced hypothermia in mice: interstrain differences and comparison with hypothermia mediated via 5-HT_{1A} receptor. *Neurosci. Lett.* 2009;465(1):50-54.
- Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Popova N.K. On the role of brain 5-HT₇ receptor in the mechanism of hypothermia: comparison with hypothermia mediated via 5-HT_{1A} and 5-HT₃ receptor. *Neuropharmacology.* 2011;61(8):1360-1365.
- Naumenko V.S., Kozhemyakina R.V., Plyusnina I.F., Kulikov A.V., Popova N.K. Serotonin 5-HT_{1A} receptor in infancy-onset aggression: comparison with genetically defined aggression in adult rats. *Behav. Brain Res.* 2013;243:97-101.
- Naumenko V.S., Popova N.K., Lacivita E., Leopoldo M., Ponomarev E.G. Interplay between serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in depressive disorders. *CNS Neurosci. Ther.* 2014;20(7):582-590.

- Naumenko V.S., Tkachev S.E., Kulikov A.V., Semenova T.P., Amerhanov Z.G., Smirnova N.P., Popova N.K. The brain 5-HT_{1A} receptor gene expression in hibernation. *Genes. Brain. Behav.* 2008;7(3): 300-305.
- Nikulina E.M., Borodin P.M., Popova N.K. Change in certain forms of aggressive behavior and the concentration of monoamines in the brain during selection of wild rats for taming. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatelnosti im. I.P. Pavlova*=I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. 1985a;35(4):703-709.
- Nikulina E.M., Trapezov O.V., Popova N.K. Concentration of monoamines in the brain of minks differing in their reaction to man. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatelnosti im. I.P. Pavlova*=I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. 1985b;35(6):1142-1146.
- Oakey R.J., Caron M.G., Lefkowitz R.J., Seldin M.F. Genomic organization of adrenergic and serotonin receptors in the mouse: linkage mapping of sequence-related genes provides a method for examining mammalian chromosome evolution. *Genomics.* 1991;10(2): 338-344.
- Olivier B., Mos J., van Oorschoot R., Hen R. Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28(Suppl. 2):80-90.
- Ou X.M., Jafar-Nejad H., Storrington J.M., Meng J.H., Lemonde S., Albert P.R. Novel dual repressor elements for neuronal cell-specific transcription of the rat 5-HT_{1A} receptor gene. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(11):8161-8168.
- Ou X.M., Storrington J.M., Kushwaha N., Albert P.R. Heterodimerization of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at a novel negative response element of the 5-HT_{1A} receptor gene. *J. Biol. Chem.* 2001;276(17):14299-14307.
- Overstreet D.H., Commissaris R.C., De La Garza R., 2nd, File S.E., Knapp D.J., Seiden L.S. Involvement of 5-HT_{1A} receptors in animal tests of anxiety and depression: evidence from genetic models. *Stress.* 2003;6(2):101-110.
- Parks C.L., Robinson P.S., Sibille E., Shenk T., Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin_{1A} receptor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1998;95(18):10734-10739.
- Peroutka S.J., Howell T.A. The molecular evolution of G protein-coupled receptors: focus on 5-hydroxytryptamine receptors. *Neuropharmacology.* 1994;33(3-4):319-324.
- Plyusnina I., Oskina I. Behavioral and adrenocortical responses to open-field test in rats selected for reduced aggressiveness toward humans. *Physiol. Behav.* 1997;61(3):381-385.
- Plyusnina I.Z., Oskina I.N., Tibeikina M.A., Popova N.K. Cross-fostering effects on weight, exploratory activity, acoustic startle reflex and corticosterone stress response in Norway gray rats selected for elimination and for enhancement of aggressiveness towards human. *Behav. Genet.* 2009;39(2):202-212.
- Popa D., El Yacoubi M., Vaugeois J.M., Hamon M., Adrien J. Homeostatic regulation of sleep in a genetic model of depression in the mouse: effects of muscarinic and 5-HT_{1A} receptor activation. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(8):1637-1646.
- Popova N.K. Serotonin in genetically determined types of defensive behavior. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I.P. Pavlova.* 1997;47(2): 350-357.
- Popova N.K. Serotonin in genetically determined types of defensive behavior. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatelnosti im. I.P. Pavlova*=I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. 1997;47:93-97.
- Popova N. Brain serotonin in genetically defined defensive behaviour. *Complex Brain Functions: Conceptual Advances in Russian Neuroscience.* (Eds R. Millar, A. Ivaniitsky, P. Balaban). London: Harwood Press, 1999;307-329.
- Popova N.K. The role of brain serotonin in the expression of genetically determined defensive behavior. *Genetika*=Genetics (Moscow). 2004;40(6):770-778.
- Popova N.K., Avgustinovich D.F., Kolpakov V.G., Plyusnina I.Z. Specific [3H]8-OH-DPAT binding in brain regions of rats genetically predisposed to various defense behavior strategies. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998;59(4):793-797.
- Popova N.K., Gilinsky M.A., Amstislavskaya T.G., Morosova E.A., Seif I., De Maeyer E. Regional serotonin metabolism in the brain of transgenic mice lacking monoamine oxidase A. *J. Neurosci. Res.* 2001;66(3):423-427.
- Popova N.K., Kulikov A.V., Nikulina E.M., Kozlachkova E.Y., Maslova G.B. Serotonin metabolism and serotonergic receptors in Norway rats selected for low aggressiveness to man. *Aggressive Behav.* 1991a;17:207-213.
- Popova N.K. Naumenko V.S. Polymorphism in 5-HT receptors as the background of serotonin functional diversity. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*=Russian Journal of Physiology. 2010;96(8):778-786.
- Popova N.K., Naumenko V.S. 5-HT_{1A} receptor as a key player in the brain 5-HT system. *Rev. Neurosci.* 2013;24(2):191-204.
- Popova N.K., Naumenko E.V., Kolpakov V.G. Serotonin i povedenie [Serotonin and Behavior]. Novosibirsk, Nauka, 1978.
- Popova N.K., Naumenko V.S., Plyusnina I.Z., Kulikov A.V. Reduction in 5-HT_{1A} receptor density, 5-HT_{1A} mRNA expression, and functional correlates for 5-HT_{1A} receptors in genetically defined aggressive rats. *J. Neurosci. Res.* 2005;80(2):286-292.
- Popova N.K., Voitenko N.N., Kulikov A.V., Avgustinovich D.F. Evidence for the involvement of central serotonin in mechanism of domestication of silver foxes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991b; 40(4):751-756.
- Pruus K., Skrebuhhova-Malmros T., Rudissaar R., Matto V., Allikmets L. 5-HT_{1A} receptor agonists buspirone and gepirone attenuate apomorphine-induced aggressive behaviour in adult male Wistar rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2000;51(4 Pt 2):833-846.
- Rakel R.E. Long-term buspirone therapy for chronic anxiety: a multicenter international study to determine safety. *South Med. J.* 1990; 83(2):194-198.
- Ramboz S., Oosting R., Amara D.A., Kung H.F., Blier P., Mendelsohn M., Mann J.J., Brunner D., Hen R. Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1998;95(24):14476-14481.
- Raymond J.R. Protein kinase C induces phosphorylation and desensitization of the human 5-HT_{1A} receptor. *J. Biol. Chem.* 1991;266(22): 14747-14753.
- Renner U., Zeug A., Woehler A., Niebert M., Dityatev A., Dityateva G., Gorinski N., Guseva D., Abdel-Galil D., Frohlich M., Doring F., Wischmeyer E., Richter D.W., Neher E., Ponimaskin E.G. Heterodimerization of serotonin receptors 5-HT_{1A} and 5-HT₇ differentially regulates receptor signalling and trafficking. *J. Cell. Sci.* 2012;125(Pt 10):2486-2499.
- Ricci L.A., Rasakham K., Grimes J.M., Melloni R.H., Jr. Serotonin_{1A} receptor activity and expression modulate adolescent anabolic/androgenic steroid-induced aggression in hamsters. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006;85(1):1-11.
- Robinson D.S., Alms D.R., Shrotriya R.C., Messina M., Wickramaratne P. Serotonergic anxiolytics and treatment of depression. *Psychopathology.* 1989;22(Suppl. 1):27-36.
- Sanberg P.R., Bunsey M.D., Giordano M., Norman A.B. The catalepsy test: its ups and downs. *Behav. Neurosci.* 1988;102(5):748-759.
- Saudou F., Hen R. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: molecular and functional diversity. *Adv. Pharmacol.* 1994;30:327-380.
- Sawiniec J., Borkowski K., Ginalska G., Lewandowska-Stanek H. Association between 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *Przegl. Lek.* 2007;64(4-5):208-211.
- Serretti A., Artioli P., De Ronchi D. The 5-HT_{2C} receptor as a target for mood disorders. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2004;8(1):15-23.
- Shively C.A., Friedman D.P., Gage H.D., Bounds M.C., Brown-Proctor C., Blair J.B., Henderson J.A., Smith M.A., Buchheimer N. Behavioral depression and positron emission tomography-determined serotonin 1A receptor binding potential in cynomolgus monkeys. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006;63(4):396-403.
- Sibille E., Arango V., Galfalvy H.C., Pavlidis P., Erraji-Benchekroun L., Ellis S.P., John Mann J. Gene expression profiling of depression and

- suicide in human prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(2):351-361.
- Singerman B., Raheja R. Malignant catatonia—a continuing reality. *Ann. Clin. Psychiatry*. 1994;6(4):259-266.
- Sperry T.S., Thompson C.K., Wingfield J.C. Effects of acute treatment with 8-OH-DPAT and fluoxetine on aggressive behaviour in male song sparrows (*Melospiza melodia morphna*). *J. Neuroendocrinol*. 2003;15(2):150-160.
- Stein D.J., Miczek K.A., Lucion A.B., de Almeida R.M. Aggression-reducing effects of F15599, a novel selective 5-HT_{1A} receptor agonist, after microinjection into the ventral orbital prefrontal cortex, but not in infralimbic cortex in male mice. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013;230(3):375-387.
- Storring J.M., Charest A., Cheng P., Albert P.R. TATA-driven transcriptional initiation and regulation of the rat serotonin 5-HT_{1A} receptor gene. *J. Neurochem*. 1999;72(6):2238-2247.
- Sun Y.N., Wang T., Wang Y., Han L.N., Li L.B., Zhang Y.M., Liu J. Activation of 5-HT_{1A} receptors in the medial subdivision of the central nucleus of the amygdala produces anxiolytic effects in a rat model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2015;95:181-191.
- Trut L.N. Nekotorye novye dannye po selekcii serebristo-chernyh lisic (*Vulpes fulvus* Desm.) po svoystvam ih oboronitel'nogo povedeniya. [Some New Data on Selection of Silver Foxes (*Vulpes fulvus* Desm.) with Regard to Features of Their Defensive Behavior]. *Genetika povedeniya [The Genetics of Behavior]*. Leningrad, Nauka, 1969.
- Trut L.N. Ocherki po genetike povedeniya [Essays on Behavioral Genetics]. Novosibirsk, Nauka, 1978.
- Turner J.H., Gelasco A.K., Raymond J.R. Calmodulin interacts with the third intracellular loop of the serotonin 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor at two distinct sites: putative role in receptor phosphorylation by protein kinase C. *J. Biol. Chem*. 2004;279(17):17027-17037.
- van den Berg L., Kwant L., Hestand M.S., van Oost B.A., Leegwater P.A. Structure and variation of three canine genes involved in serotonin binding and transport: the serotonin receptor 1A gene (*htr1A*), serotonin receptor 2A gene (*htr2A*), and serotonin transporter gene (*slc6A4*). *J. Hered*. 2005;96(7):786-796.
- Woehler A., Wlodarczyk J., Ponomaskin E.G. Specific oligomerization of the 5-HT_{1A} receptor in the plasma membrane. *Glycoconj J*. 2009;26(6):749-756.
- Wissink S., Meijer O., Pearce D., van Der Burg B., van Der Saag P.T. Regulation of the rat serotonin-1A receptor gene by corticosteroids. *J. Biol. Chem*. 2000;275(2):1321-1326.
- Zhang Y., D'Souza D., Raap D.K., Garcia F., Battaglia G., Muma N.A., Van de Kar L.D. Characterization of the functional heterologous desensitization of hypothalamic 5-HT(1A) receptors after 5-HT(2A) receptor activation. *J. Neurosci*. 2001;21(20):7919-7927.
- Zhuang X., Gross C., Santarelli L., Compan V., Trillat A.C., Hen R. Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT_{1A} or 5-HT_{1B} receptors. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2 Suppl):52S-60S.
- Zifa E., Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol. Rev*. 1992;44(3):401-458.