

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-68-70

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ КАК ОСНОВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ФЛУОКСЕТИНУ: РОЛЬ 5-HT<sub>1A</sub> РЕЦЕПТОРОВ

Н. К. Попова<sup>1,\*</sup>, В. С. Науменко<sup>1</sup>

Актуальной частью проблем персонализированной медицины является влияние генетического фона на чувствительность к лекарственным препаратам. В нашей лаборатории создана рекомбинантная линия мышей, В6-М76С, отличающаяся от контрольной В6-М76В локусом 13 хромосомы, содержащим ген 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов линии СВА. Небольшое изменение генетического фона у рекомбинантных В6-М76С мышей повысило уровень мРНК и чувствительность 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов во фронтальной зоне коры головного мозга и гиппокампе и повлияло на реакцию 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов на хроническое введение агониста 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов 8-ОН-ДРАТ и классического антидепрессанта группы селективных ингибиторов обратного захвата 5-HT флуоксетина. В отличие от контрольных мышей В6-М76В, флуоксетин оказывал на рекомбинантных В6-М76С мышей продепрессивное действие. Эти данные демонстрируют что: 1) относительно небольшие изменения в генетическом фоне могут повлиять на чувствительность и действие фармакологических веществ; 2) экспрессия гена, контролирующего 5-HT<sub>1A</sub> рецепторы, модулирует эффекты анксиолитиков и антидепрессантов — избирательных ингибиторов обратного захвата 5-HT.

**Ключевые слова:** 5-HT<sub>1A</sub> рецептор; флуоксетин; 8-ОН-ДРАТ; рекомбинантные линии мышей; генетический фон; чувствительность к антидепрессантам.

Влияние генетического фона на чувствительность к лекарственным средствам (ЛС) является актуальной проблемой персонализированной медицины. Влияние генотипа на метаболизм медиаторов головного мозга (ГМ) и на фармакологическое воздействие не вызывает сомнения. Оно показано на генетически резко различающихся мышах инбредных линий и на генетических моделях, таких как мыши с подавлением определенного гена и животные, отобранные по какому-либо виду поведения. Так, экспрессия гена, плотность серотониновых 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов (R) и гипотермическая реакция на агонист 5-HT<sub>1A</sub>-Р соединение 8-ОН ДРАТ существенно различается у крыс, селекционированных на высокую или на низкую агрессивность [16]. При всем интересе к таким данным много вопросов остается без ответа, и среди них: 1) насколько значительны должны быть различия генотипов, чтобы они отразились в изменении чувствительности к ЛС; 2) насколько оно избирательно, меняется ли при этом чувствительность к ЛС сходного механизма действия?

Одним из подходов к этим проблемам является использование мышей рекомбинантных линий, созданных комбинацией направленной селекции, генетической рекомбинации и анализа локусов количественных признаков (QTL). Это мыши одного и того же генотипа, что и контрольная линия, но отличающиеся от нее небольшим фрагментом хромосомы, перенесенным от

другой линии. В нашей лаборатории путем переноса локуса 105,89 – 118,83 Мбп 13 хромосомы, содержащего ген 5-HT<sub>1A</sub>-Р линии СВА, на генетический фон мышей С57BL/6 была создана линия мышей В6-М76С и контрольная к ней В6-М76В, проведенная через те же процедуры, но без введения локуса [6, 8, 9, 11]. Генотип рекомбинантных мышей В6-М76С аналогичен генотипу родительской линии С57В1/6 и контрольных мышей В6-М76В, отличаясь от них лишь небольшим фрагментом хромосомы 13 102,73 – 110,56 Мбп, содержащим ген 5-HT<sub>1A</sub>-Р линии СВА. Поскольку этот локус содержит ген, кодирующий 5-HT<sub>1A</sub>-Р, у мышей линий В6-М76С и В6-М76В должны быть разные аллели гена 5-HT<sub>1A</sub>-Р — СВА и С57В1/6, соответственно.

Фенотипически это проявилось в снижении метаболизма 5-HT в гиппокампе рекомбинантных В6-М76С мышей, повышении уровня мРНК 5-HT<sub>1A</sub>-Р во фронтальной зоне коры ГМ и гиппокампе и в пониженной чувствительности 5-HT<sub>1A</sub>-Р к хроническому введению агониста 5-HT<sub>1A</sub>-Р соединения 8-ОН-ДРАТ [12].

Характерно, что существенных различий в реакции мышей обеих линий на острое введение 8-ОН-ДРАТ, вызывающее дозозависимую гипотермию и снижение двигательной активности, не было. Однако реакция рекомбинантных В6-М76С мышей на хроническую активацию 5-HT<sub>1A</sub>-Р существенно понижена, свидетельствуя о нарушении чувствительности 5-HT<sub>1A</sub>-Р. Это привлекает внимание к другим препаратам, механизм действия которых, связан с участием этих R и, прежде всего, — антидепрессантам.

5-HT<sub>1A</sub>-Р играют особую роль в механизмах ауторегуляции 5-HT- системы ГМ. Это обусловлено особен-

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, 630090, Новосибирск

\* e-mail: npopova@bionet.nsc.ru

ностями их локализации как на постсинаптических мембранах (гетерорецепторы), так и пресинаптически на клеточных телах серотониновых нейронов (ауторецепторы). Основное скопление пресинаптических 5-HT<sub>1A</sub>-P сконцентрировано в ядрах шва ядра среднего мозга, где они участвуют в угнетении спайковой активности нейронов, уменьшая выделение серотонина в синаптическую щель [1, 10]. В зависимости от пре- или постсинаптической локализации стимуляция 5-HT<sub>1A</sub>-P оказывает различные эффекты. Активация пресинаптических P ингибирует выброс серотонина в синаптическую щель, тогда как постсинаптические P опосредуют влияние этого медиатора на деятельность нейронов. Эта парадоксальная особенность 5-HT<sub>1A</sub>-P уже достаточно давно считается основой их регуляторных свойств, но особое внимание она привлекла при исследовании механизма действия антидепрессантов. Ряд исследований свидетельствует о антидепрессивном эффекте активации 5-HT<sub>1A</sub>-P [4, 14, 15, 18] и вовлечении 5-HT<sub>1A</sub>-P в механизмы действия наиболее широко применяемых при лечении депрессий избирательных ингибиторов обратного захвата серотонина — флуоксетина, циталопрама, пароксетина [3, 15]. Основным механизмом действия этих ЛС связан с ингибированием 5-HT-транспортера, осуществляющего обратный захват серотонина, выделяющегося в ответ на нервный импульс в синаптическую щель, тем самым, повышая его концентрацию и усиливая его действие на постсинаптические 5-HT-P.

Основными недостатками антидепрессантов этой группы является высокий процент (около 40 %) нечувствительных к ним больных и то, что данные ЛС действуют только при длительном применении с большим латентным периодом (2 – 4 недели) [2, 13]. Накопленные данные дают основание полагать, что 5-HT<sub>1A</sub>-P вовлечены как в механизмы “медленного” о действия этих антидепрессантов, так и в механизмы формирования нечувствительности к ним. Было предположено, что при длительном назначении таких ЛС постепенно происходит десенситизация пресинаптических 5-HT<sub>1A</sub>-ауто-P, ослабляется их ингибирующее действие на 5-HT-систему ГМ и в большей степени проявляется постсинаптическое действие серотонина на 5-HT<sub>1A</sub>-P [2, 5, 13, 17]. И действительно, было установлено, что хроническое введение этих ЛС уменьшает число и импульсную активность 5-HT<sub>1A</sub> ауто-P, что усиливает функциональную активность 5-HT-системы ГМ [10]. Соответственно, нарушение чувствительности 5-HT<sub>1A</sub> ауто-P, препятствующее их десенситизации при хронической активации, может являться основой для развития нечувствительности к антидепрессантам.

Хроническое введение рекомбинантным мышам флуоксетина — классического антидепрессанта из этой группы – выявило существенные различия в его влиянии на 5-HT- систему ГМ контрольных В6-М76В и рекомбинантных В6-М76С мышей. У мышей контрольной линии В6-М76В хроническое введение флу-

оксетина влияло преимущественно на метаболизм серотонина: увеличивая мРНК гена, кодирующего ключевой фермент синтеза 5-НТ в ГМ, триптофангидроксилазы-2, но снижая уровень белка триптофангидроксилазы-2 в среднем мозге. Эти изменения сопровождались повышенной экспрессией гена транспортера 5-НТ, снижением уровня 5-Н1АА во фронтальной зоне коры ГМ, гиппокампе и среднем мозге мышей В6-М76В. У рекомбинантных В6-М76С мышей флуоксетин в наибольшей степени действовал на 5-НТ<sub>1A</sub>-P, понижая уровень мРНК 5-НТ<sub>1A</sub>-P в коре ГМ и гиппокампе и уровень белка 5-НТ<sub>1A</sub>-P в гиппокампе. Эти изменения сочетались с резким изменением характера влияния флуоксетина на поведение. В отличие от мышей В6-М76В, у рекомбинантных мышей В6-М76С флуоксетин оказывал в тесте “Принудительное плавание” про-депрессивное действие [7]. Эти данные демонстрируют, что относительно небольшие изменения в генетическом фоне могут драматически повлиять на функционирование 5-НТ-системы ГМ и на чувствительность к препарату. У рекомбинантных мышей В6-М76С эти изменения в наибольшей степени затронули ключевой регулятор 5-НТ-системы ГМ — 5-НТ<sub>1A</sub>-P, что отразилось на чувствительности к агонисту 5-НТ<sub>1A</sub> рецептора анксиолитику 8-ОН-ДРАТ и к антидепрессанту флуоксетину. Приведенные данные впервые выявили новый аспект роли гена, контролирующего 5-НТ<sub>1A</sub>-P. Они позволяют предположить, что (1) его изменения могут повлиять и на чувствительность к другим ЛС, механизм действия которых, так или иначе, связан с 5-НТ<sub>1A</sub>-P, и (2) мыши рекомбинантных линий В6-М76В и В6-М76С являются моделью устойчивости к антидепрессантам и могут быть использованы для скрининга новых фармакологических веществ, действие которых связано с влиянием на 5-НТ<sub>1A</sub>-P.

Содержание животных осуществлялось за счет средств бюджетного проекта № 0324-2019-0041-С-01; работа поддержана грантом Российского научного фонда (грант № 19-15-00025).

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. С. Науменко, Е. Г. Понимаскин, Н. К. Попова, *Вавиловский журнал генетики и селекции*, **20**(2), 180 – 190 (2016).
2. Н. К. Попова, Е. Г. Понимаскин, В. С. Науменко, *Рос. физиол. ж. им. И. М. Сеченова*, **101**(11), 1270 – 1278 (2015).
3. K. P. Garnock-Jones, P. L. McCormack, *CNS Drugs*, **24**(9), 769 – 796 (2010); doi: 10.2165 / 11204760-000000000-00000
4. L. K. Heisler, H. M. Chu, T. J. Brennan, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**(25), 1504915054 (1998); doi:
5. T. Jolas, S. Haj-Dahmane, E. J. Kidd, et al., *J. Pharmacol. and Experim. Ther.*, **268**(3), 1432 – 1443 (1994).
6. E. M. Kondaurova, D. V. Bazovkina, A. V. Kulikov, N. K. Popova, *Genes Brain Behav.*, **5**(8), 596 – 601 (2006); doi: 10.1111 / j.1601-183X.2006.00212.x
7. E. M. Kondaurova, A. Y. Rodnyy, T. V. Ilchibaeva, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(22), (2020); doi: 10.3390 / ijms21228784

8. A. V. Kulikov, D. V. Bazovkina, E. M. Kondaurova, N. K. Popova, *Genes Brain Behav.*, **7**(4), 506 – 512 (2008); doi: 10.1111 / j.1601-183X.2008.00387.x
9. A. V. Kulikov, D. V. Bazovkina, M. P. Moisan, P. Mormede, *Dokl. Biol. Sci.*, **393**, 531 – 534 (2003).
10. A. V. Kulikov, R. R. Gainetdinov, E. Ponimaskin, et al., *Expert. Opin. Ther. Targets*, **22**(4), 319 – 330 (2018); doi: 10.1080 / 14728222.2018.1452912
11. A. V. Kulikov, N. K. Popova, *Genetic predisposition to disease*, New York (2008), pp. 215 – 236.
12. E. A. Kulikova, D. V. Bazovkina, A. E. Akulov, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **173**(13), 2147 – 2161 (2016); doi: 10.1111 / bph.13484
13. V. S. Naumenko, N. K. Popova, E. Lacivita, et al., *CNS Neurosci Ther.*, **20**(7), 582 – 590 (2014); doi: 10.1111 / cns.12247
14. D. H. Overstreet, R. C. Commissaris, R. De La Garza, et al., *Stress*, **6**(2), 101 – 110 (2003); doi: 10.1080 / 1025389031000111311
15. N. K. Popova, V. S. Naumenko, *Rev. Neurosci.*, **24**(2), 191 – 204 (2013); doi: 10.1515 / revneuro-2012-0082
16. N. K. Popova, V. S. Naumenko, I. Z. Plyusnina, A. V. Kulikov, *J. Neurosci. Res.*, **80**(2), 286 – 292 (2005); doi: 10.1002 / jnr.20456
17. E. Le Poul, N. Laaris, E. Doucet, et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **352**(2), 141 – 148 (1995).
18. J. W. Richardson-Jones, C. P. Craige, B. P. Guiard, et al., *Neuron*, **65**(1), 40 – 52 (2010); doi: 10.1016 / j.neuron.2009.12.003

Поступила 21.12.20

## GENETIC DIFFERENCES AS THE BASIS OF INDIVIDUAL SENSITIVITY TO FLUOXETINE: THE ROLE OF 5-HT<sub>1A</sub> RECEPTORS

N. K. Popova<sup>1,\*</sup> and V. S. Naumenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics," Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Timakova 2, Novosibirsk, 630090 Russia

\* e-mail: npopova@bionet.nsc.ru

An important problem of personalized medicine is the influence of the genetic background on the sensitivity to drugs. Recently, we have created a recombinant mouse line B6-M76C, which differs from the control B6-M76B mice by locus of chromosome13, containing the 5-HT<sub>1A</sub> receptor gene from the CBA mouse strain. A slight change in the genetic background of recombinant B6-M76C mice increased the mRNA level and sensitivity of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor in the frontal cortex and hippocampus, and affected the response of 5-HT<sub>1A</sub> receptors to chronic administration of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OH-DPAT as well as the fluoxetine - the classic antidepressant from selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) superfamily. In contrast to control B6-M76B mice, fluoxetine caused a pro-depressive effect in recombinant B6-M76C mice. These data demonstrate that (i) relatively small changes in the genetic background can affect the sensitivity to pharmacological drugs and their effects and (ii) expression of the gene that controls the 5-HT<sub>1A</sub> receptor modulates the effects of anxiolytics and SSRIs.

**Keywords:** 5-HT<sub>1A</sub> receptor; fluoxetine; 8-OH-DPAT; recombinant mouse strains; genetic background; sensitivity to antidepressants.