

УДК 577.17:591.51

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ КОЛИЧЕСТВОМ СЕРОТОНИНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ ПЕРВОГО ТИПА В ГОЛОВНОМ МОЗГУ
И АГРЕССИВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ САМЦОВ МЫШЕЙ

МАСЛОВА Г. Б., КУЛИКОВ А. В.

Институт цитологии и генетики СО АН СССР, Новосибирск

Серотониновые рецепторы первого типа (С1 рецепторы), характеризующиеся высоким сродством к серотонину и его агонистам [1], участвуют в ауторегуляции серотонинергической системы мозга [2]. Рецепторы, расположенные на телах серотониновых нейронов (С1А рецепторы), подавляют активность последних [2, 3]. С1 рецепторы, локализованные на окончаниях серотониновых нейронов (С1В рецепторы), регулируют выход медиатора в синаптическую щель [2—4]. Можно предположить, что через С1 рецепторы реализуется влияние серотонинергической системы на выраженность контролируемых серотонином форм поведения. В настоящее время не возникает сомнения в той значительной роли, которую играет серотонинергическая система головного мозга в регуляции агрессивного поведения [5]. Ранее мы показали, что С1 рецепторы принимают прямое участие в регуляции межсамцовой агрессии мышей [6]. Возникает закономерный вопрос: существует ли связь между количеством С1 рецепторов в мозгу и выраженностью агрессивного поведения. Широкие возможности для выявления различного рода коррелятивных связей предоставляют инбредные мыши. Различаясь генетически, животные отдельных линий отличаются по поведенческим и нейрохимическим характеристикам. Сопоставление этих характеристик дает возможность выявить коррелятивные связи между ними и выделить как генетически обусловленный компонент, так и чисто функциональные связи. Цель работы состояла в изучении взаимосвязи между количеством С1 рецепторов в мозгу и выраженностью межсамцовой агрессии на мышах инбредных линий.

Опыты проводили на половозрелых самцах (возраст 2 месяца, масса 20 г), содержащихся в стандартных условиях вивария в группах по 10 особей. За два дня до экспериментов животных изолировали, чтобы снять влияние группового эффекта. Мышей тестировали на агрессивность, подсаживая к ним в клетки самцов аутбредных мышей (возраст 2 месяца, масса 20 г). Самцы, нападавшие на подсаженную мышь в течение 10 мин, квалифицировались как агрессивные. После начала агрессивного контакта самцам позволяли драться

2 мин, и за это время определяли длительность агрессивной реакции. Самцы, которые не проявляли агрессивного поведения в течение 10 мин, характеризовались как неагрессивные [7]. Количество С1 рецепторов в коре мозга и гиппокампе оценивали по V_{max} специфического связывания [3H]серотонина («Amersham», Англия) выделенными из них препаратами мембран. Мозг гомогенизировали в 80 объемах холодного буфера (0,05 М трис-НСl, рН 7,6, 0,135 М NaCl, $5 \cdot 10^{-3}$ М KCl, $2 \cdot 10^{-3}$ М CaCl₂, 10^{-3} М MgCl₂), гомогенаты инкубировали 15 мин при 37°, чтобы разрушить эндогенный серотонин, и центрифугировали 30 мин при 18000g (4°). Осадок мембран суспендировали в том же буфере, в который был добавлен паргиллин в конечной концентрации 10^{-5} М, и суспензию из каждого отдела мозга 10 мышей одной линии объединяли. Для определения величины V_{max} суспензию инкубировали 10 мин при 37° с 36 различными концентрациями [3H]серотонина (от 10^{-9} до $6 \cdot 10^{-8}$ М). Инкубацию останавливали, быстро фильтруя пробы через стекловолокнистые фильтры GF/B («Whatman», Англия) под вакуумом. Фильтры трижды промывали порциями холодного буфера по 5 мл и их радиоактивность измеряли на сцинтилляционном счетчике с эффективностью 35%. Общее связывание [3H]серотонина препаратами мембран выражали в фемтомолях метки на мг белка. Величину V_{max} оценивали по кривой зависимости общего связывания [3H]серотонина от концентрации последнего с помощью нелинейного метода наименьших квадратов [8, 9]. Величину коэффициента межлинейной корреляции между признаками оценивали по Спирмэну [10].

Данные, представленные в таблице, указывают на положительную межлинейную корреляцию между величиной V_{max} специфического связывания [3H]серотонина в коре ($r_s = 1,0$, $p < 0,01$) и в гиппокампе ($r_s = 0,8$, $p < 0,1$) и процентом агрессивных самцов в линии. Чем выше рецепторное связывание [3H]серотонина в мозгу мышей, тем более они предрасположены к нападению на подсаженного самца. Ранее было показано, что повышение концентрации серотонина в нейроне или в синаптической щели ведет к резкому уменьшению доли агрессивных животных у мышей линии C57BL/6 [6]. В то же время, агонист С1 рецепторов LSD-25 блокировал угнетающее действие медиатора на агрессивное поведение [6]. Повышенное содержание С1 рецепторов в мозгу мышей линий, характеризующихся высоким процентом агрессивных животных, хорошо согласуется с этими результатами, что позволяет сделать заключение о существенной роли рецепторов этого типа в регуляции внутривидовой агрессии самцов мышей. Известно, что С1 рецепторы ингибируют функциональную активность серотониновых нейронов [11]. Поэтому у животных с генетически закрепленным высоким содержанием С1 рецепторов в мозгу будет подавлена ингибирующая функция серотонинергической системы, вследствие чего чаще будет проявляться агрессивное поведение.

В отличие от процента агрессивных животных в линии, другой показатель агрессивного поведения—интенсивность (продолжитель-

ность) уже возникших драк не коррелирует с содержанием С1 рецепторов ни в коре мозга ($r_s = 0,3$, $p < 0,5$), ни в гиппокампе ($r_s = 0,3$, $p > 0,5$). Ранее было показано, что эти два параметра агрессивного поведения контролируются различными генетическими механизмами

Таблица

Величина V_{max} рецепторного связывания [3H]серотонина в коре мозга, и гиппокампе, процент агрессивных животных в линии и продолжительность драк у мышей инбредных линий

Линия	В _{max} специфического связывания [3H]серотонина (фмоль/мг белка)		Процент агрессивных мышей	Продолжительность драк (с)
	кора	гиппокамп		
DD	48,1	95,4	16	20,0 \pm 5,2
BA1 B/c	56,2	33,7	22	13,5 \pm 2,0
C3H He	81,8	134,1	44	20,0 \pm 2,8
AKR	82,8	164,9	51	15,9 \pm 3,1
C57BL/6	107,2	143,3	55	30,7 \pm 2,7

[7]; выявлена высокая положительная межлинейная корреляция между продолжительностью драк и активностью ключевого фермента биосинтеза серотонина в мозгу—триптофангидроксилазы [12].

Таким образом, рецепторы серотонина первого типа участвуют в реализации агрессивного поведения у мышей. Генетически детерминированная высокая концентрация С1 рецепторов в мозгу связана с наследственно обусловленной повышенной предрасположенностью животных к проявлению агрессивной реакции, но не с интенсивностью уже возникшего агрессивного поведения.

CORRELATION BETWEEN SEROTONIN₁ RECEPTOR CONCENTRATION IN BRAIN AND INTERMALE AGGRESSIVE BEHAVIOR OF MICE

MASLOVA G. B., KULIKOV A. V.

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Department of the USSR Academy of Sciences, Novosibirsk

The genetic determined value of 3H -serotonin receptor binding in brain positive correlates with inherited predisposition of male mice to demonstration of intermale aggression, but does not correlate with intensity of aggressive behavior.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peroutka S. J., Snyder S. H. *Mol. Pharmacol.*, v. 16, p. 687—699, 1979.
2. Peroutka S. J. *Ann. Rev. Neurosci.*, v. 11, p. 45—60, 1988.
3. Hoyer D. J. *Receptor Res.*, v. 8, p. 59—81, 1988.
4. Middlemiss D. N. *Trends in Pharmacol. Sci.*, v. 9, p. 83—84, 1988.
5. Попова Н. К., Науменко Е. В., Колпаков В. Г. Серотонин и поведение. Новосибирск, Наука, 1978.
6. Куликов А. В. *Изв. СО АН СССР*, вып. 3, с. 123—126, 1983.

7. *Porosa N. K., Kulikov A. V. Aggressive Behavior*, v. 12, p. 425—432, 1986.
8. *Munson P. J., Rodbard D. Anal. Biochem.*, v. 107, p. 220—239, 1980.
9. *Зайцев С. В., Курочкин И. Н., Варфоломеев С. Д.* — В кн.: *Современные проблемы биокинетики* (под ред. С. Д. Варфоломеева), с. 198—255, М., МГУ, 1987.
10. *Закс Л. Статистическое оценивание*. М., Статистика, 1976.
11. *Sawada M., Nagatsu T. J. Neurochem.*, v. 46, p. 963—967, 1986.
12. *Попова Н. К., Куликов А. В. Журн. высшей нервн. деят-сти*, т. 33, с. 589—591, 1983.

Поступила 12. X. 1990.

Protein Methods. D. M. Bollag, S. J. Edelstein, Wiley-Liss, USA—
242 p., 1991.

Методы исследования белков.

При условии нарастающей стандартизации методологии работы с ДНК, приемы белкового анализа поддаются обобщению гораздо труднее из-за большего разнообразия в строении и свойствах этих макромолекул. Однако существование определенных основополагающих правил, управляющих поведением практически всех белков, позволяет использовать множество простых приемов, пригодных для обработки и анализа практически любой пробы белков.

«Методы исследования белков» являются универсальным современным руководством, описывающим общелабораторные методы анализа и определения белков. В нем приведены надежные стандартизированные лабораторные методы в доступном изложении, позволяющем даже начинающим работникам использовать разнообразные приемы. Для более подготовленного читателя в тексте приводится критическая оценка предлагаемых методов и основные ссылки на оригинальные источники, что предоставляет возможность для более углубленного изучения интересующих его вопросов. Там же приводится список необходимых приборов и реактивов и предупреждения относительно наиболее часто наблюдающихся ошибок.

Книга включает следующие главы: «Подготовка к выделению белков», «Экстрагирование белков», «Концентрирование белков», «Гель-ЭФ в денатурирующих условиях», «Гель-ЭФ в неденатурирующих условиях», «Изоэлектрофокусирование и двухмерный гель-ЭФ», «Иммуноблоттинг».