

Дофаминергическая система мозга крыс в механизмах генетически детерминированной защитно-оборонительной агрессии по отношению к человеку

Правикова П.*, Москалюк В., Базовкина Д., Науменко В.

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

* PollyPravi@yandex.ru

Ключевые слова: генетически детерминированная агрессия; дофаминергическая система мозга; рецепторы дофамина; дофамин; гомованилиновая кислота; гипоталамус; крысы

Мотивация и цель: В продолжение эксперимента Д.К. Беляева по доместикации лисиц в 1970-х гг. П.М. Бородиным было предпринято исследование по целенаправленному «одомашниванию» серых крыс (*Rattus norvegicus*), результатом которого стало выведение ручной линии и крыс с генетически детерминированной защитно-оборонительной агрессией. Полученные две линии крыс с различной степенью агрессивности по отношению к человеку являются удобной моделью для изучения одной из основных проблем современной нейронауки – механизмов формирования агрессивного поведения. Моноаминовые нейротрансмиттерные системы – перспективная мишень в исследовании механизмов регуляции и формирования агрессивности. Вместе с тем, несмотря на большой массив данных о вовлечении серотониновой системы мозга в регуляцию различных форм агрессии [1], на сегодняшний день крайне мало информации о роли дофаминергической системы в поддержании защитно-оборонительного поведения. Цель данной работы – исследование дофаминовой системы в структурах мозга крыс с генетически детерминированной агрессией по отношению к человеку или ее отсутствием.

Методы и алгоритмы: Анализ проведен на взрослых самцах крыс (*Rattus norvegicus*), селекционированных в течение 98 поколений на высокую агрессию по отношению к человеку и ее отсутствие ($n = 8$ для каждой линии). Исследовался средний мозг, гипоталамус, гиппокамп, стриатум и фронтальная кора. Уровень дофамина (ДА), его метаболитов 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC) и гомованилиновой кислоты (ГВК) определялся в исследуемых структурах мозга методом ВЭЖХ. Индекс метаболизма ДА вычислялся как соотношение DOPAC или ГВК к ДА. Методом ОТ-ПЦР в реальном времени оценивался уровень мРНК основных дофаминовых рецепторов (*Drd1*, *Drd2*), транскрипционного фактора *Creb1*, ДА-транспортера (*Slc6a3*), тирозингидроксилазы (*Th*) и катехол-О-метилтрансферазы (*Comt*).

Результаты: Существенные межлинейные изменения в уровне экспрессии ДА-рецепторов были выявлены лишь в гиппокампе: у агрессивных крыс зафиксировано увеличение уровня мРНК *Drd2*, кодирующего ДА-рецептор 2-го типа (D2R). При этом выявленное увеличение экспрессии D2R, трансдукция сигнала по G-зависимому пути которого приводит к подавлению цАМФ-сигнального каскада [2], сопровождалось ростом уровня мРНК *Creb1*, кодирующего ассоциированный белок к цАМФ элементу, что, вероятно, является

компенсаторным эффектом поддержания стабильности ДА-нейротрансмиссии. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем мРНК *Drd2* и *Creb1* ($r = 0.716$; $p < 0.002$). В гиппокампе, как и в стриатуме, не обнаружено межлинейных различий в уровне ДА и его метаболитов (ДОРАС, ГВК). В среднем мозге у агрессивных крыс по сравнению с ручной линией на фоне увеличения уровня экспрессии гена *Th*, кодирующего основной фермент синтеза ДА, установлен рост уровня ДОРАС, при этом концентрация ДА и ГВК не изменилась. Во фронтальной коре у агрессивной линии крыс выявлено увеличение концентрации ДА вследствие, по-видимому, межлинейных различий в уровне мРНК *Th*, которая у ручных крыс не детектировалась вовсе. Вместе с тем самые значимые межлинейные различия в уровне метаболизма ДА установлены нами в гипоталамусе, в структуре, как известно, ответственной за регуляцию агрессивного поведения [3]. У агрессивной линии крыс в гипоталамусе, несмотря на отсутствие изменений в уровне экспрессии генов метаболизма ДА (*Th*, *Comt*), зафиксировано снижение в уровне ДА на фоне существенного роста его конечного метаболита ГВК, при этом концентрация ДОРАС, напротив, снижалась.

Выводы: Таким образом, нами были впервые установлено существенное увеличение уровня метаболизма ДА в гипоталамусе агрессивных крыс. Исходя из полученных результатов, а также с учетом ранее выдвинутой гипотезы об изменчивости гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) в результате отбора на различную степень агрессивности по отношению к человеку [4] можно предположить участие гипоталамической дофаминергической системы в механизмах формирования защитно-оборонительного поведения.

Финансирование: Содержание животных осуществлялось за счет средств бюджетного проекта FWNR-2022-0023. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00028).

Dopaminergic system of the rats brain in the mechanisms of genetically defined defensive aggression towards man

Pravikova P.*, Moskaliuk V., Bazovkina D., Naumenko V.

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

* PollyPravi@yandex.ru

Key words: genetically defined aggression; dopaminergic system; dopamine receptors; dopamine; homovanillic acid; hypothalamus; rats

Motivation and Aim: In continuation of D.K. Belyaev's experiment on fox domestication, in the 1970s P.M. Borodin undertook a research on the goal-oriented "domestication" of Norway rats (*Rattus norvegicus*), which resulted in the breeding of a tame strain and rats with genetically defined defensive aggression. The resulting two strains of rats with different degrees of aggressiveness towards humans are a useful model for investigating one of the main problems of modern neuroscience, namely the mechanisms of aggressive behavior formation. Monoamine neurotransmitter systems are a promising target in the analysis of the regulation and formation mechanisms of aggressiveness. At the same time, despite a large amount of data on the involvement of the brain serotonin system in the regulation of various aggression forms [1], today there is lack of information about the role of the dopaminergic system in maintaining defensive

behavior. The aim of this work is to investigate the dopamine system in the brain structures of rats with genetically defined aggression towards man or its absence.

Methods and Algorithms: The analysis was carried out on adult male rats (*Rattus norvegicus*), selected (for 98 generations) for high defensive aggression towards man and its absence ($n = 8$ for each strain). The midbrain, hypothalamus, hippocampus, striatum and frontal cortex were studied. The levels of dopamine (DA), its metabolites 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA) were determined in the investigated brain structures by HPLC method. The index of brain DA-metabolism was calculated as the ratio of DOPAC or HVA to DA. Real-time RT-qPCR was used to evaluate the mRNA levels of the main DA receptors (*Drd1*, *Drd2*), transcription factor *Creb1*, DA transporter (*Slc6a3*), tyrosine hydroxylase (*Th*) and catechol-O-methyltransferase (*Comt*).

Results: Significant interstrain changes in the expression level of DA receptors were detected only in the hippocampus; in aggressive rats, an increase in the *Drd2* mRNA level, encoding dopamine D2 receptor (D2R), was recorded. At the same time, the detected increase in the *Drd2* gene expression, that G-dependent signal transduction leads to the suppression of the cAMP-cascade [2], was accompanied by an increase in the *Creb1* mRNA level, encoding a cAMP-response element binding protein, which is probably a compensatory effect of maintaining the stability of DA neurotransmission. A positive correlation was showed between the *Drd2* and *Creb1* mRNA levels ($r = 0.716$; $p < 0.002$). In the hippocampus, as in the striatum, no interstrain differences were found in the DA and its metabolites (DOPAC, HVA) levels. In the midbrain of aggressive rats, compared with the tame strain, with an increase in the expression level of the *Th* gene, encoding the main enzyme for the synthesis of DA, an increase in the level of DOPAC was established, while the concentration of DA and HVA did not change. In the midbrain of aggressive rats, compared with the tame strain, there was an increase in the *Th* gene expression level, encoding the main enzyme for the DA synthesis, whereas the concentration of DA and HVA in this structure did not change, while an increase in the level of DOPAC was found. In the frontal cortex of the aggressive strain, an increase in DA concentration was detected due, apparently, to interstrain differences in the *Th* mRNA level, which was not detected at all in the tame rats. With that, we revealed the most significant interline differences in the level of DA metabolism in the hypothalamus, a structure known to be responsible for regulation aggressive behavior [3]. In an aggressive strain of rats, in the hypothalamus, despite the absence of changes in the DA metabolism genes (*Th*, *Comt*) expression levels, a decrease in the DA level was recorded against the background a significant increase in the final DA metabolite (HVA), while the concentration of DOPAC, on the contrary, decreased.

Conclusion: Thus, we were the first to reveal a significant increase in the hypothalamic DA metabolism level of aggressive rats. Based on the results obtained, and also taking into account the previously proposed hypothesis about the variability of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as a result of selection for different degrees of aggressiveness towards man [4], we can assume the participation of the hypothalamic dopaminergic system in the mechanisms of defensive behavior formation.

Funding: Animals maintenance was provided by the Budget Project FWNR-2022-0023. This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 22-15-00028).

Список литературы/References

1. Olivier B. Serotonin and aggression. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1036:382-392. doi 10.1196/annals.1330.022
2. Bonci A., Hopf F.W. The dopamine D2 receptor: new surprises from an old friend. *Neuron.* 2005;47(3):335-338. doi 10.1016/j.neuron.2005.07.015
3. Bermond B., Mos J., Meelis W., van der Poel A.M., Kruk M.R. Aggression induced by stimulation of the hypothalamus: effects of androgens. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982;16(1):41-45. doi 10.1016/0091-3057(82)90010-7
4. Naumenko E.V., Popova N.K., Nikulina E.M., Dygalo N.N., Shishkina G.T., Borodin P.M., Markel A.L. Behavior, adrenocortical activity, and brain monoamines in Norway rats selected for reduced aggressiveness towards man. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989;33(1):85-91. doi 10.1016/0091-3057(89)90434-6