

## Роль меланокортиновой системы в регуляции стрессорного ответа

И. В. Романова<sup>✉1</sup>, А. Л. Михрина<sup>1</sup>, Е. В. Михайлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Россия,  
Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44

### Сведения об авторах

Ирина Владимировна Романова,  
SPIN-код: 8891-8186,  
Scopus AuthorID: 57198317559,  
ORCID: 0000-0002-0348-0631,  
e-mail: [irinaromanova@mail.ru](mailto:irinaromanova@mail.ru)

Анастасия Леонидовна Михрина,  
SPIN-код: 8506-5968,  
Scopus AuthorID: 55544239900,  
e-mail: [nastya\\_mihrina@mail.ru](mailto:nastya_mihrina@mail.ru)

Елена Викторовна Михайлова,  
SPIN-код: 5759-4849,  
Scopus AuthorID: 57201469297,  
e-mail: [drakia87@gmail.com](mailto:drakia87@gmail.com)

### Для цитирования:

Романова, И. В., Михрина, А. Л.,  
Михайлова, Е. В. (2020) Роль  
меланокортиновой системы  
в регуляции стрессорного ответа.  
*Интегративная физиология*, т. 1,  
№ 2, с. 140–143.  
DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-  
2-140-143

**Получена** 10 июля 2019;  
прошла рецензирование  
27 августа 2019;  
принята 4 сентября 2019.

**Финансирование:** Работа  
поддержана Государственным  
заданием ФАНО  
(№ АААА-А18-118012290427-7).

**Права:** © Авторы (2020).  
Опубликовано Российским  
государственным педагогическим  
университетом им. А. И. Герцена.  
Открытый доступ на условиях  
лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** В организме млекопитающих и других позвоночных действие меланокортиновых пептидов реализуется через пять типов меланокортиновых рецепторов (МКР), которые связаны с G-белок-зависимыми механизмами и активацией цАМФ в клетках. В мозге показана экспрессия двух типов рецепторов МКР3 и МКР4, функциональная активность которых контролируется AgRp (agouti gene related peptide) — эндогенным антагонистом этих типов рецепторов, который образуется в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса. Экспрессия МКР3 и МКР4 показана в различных нейронах мозга, в частности, в дофаминергических, норадренергических и серотонинергических нейронах, что свидетельствует о морфофункциональной взаимосвязи меланокортиновой и моноаминергических систем мозга. В статье обсуждается дозозависимый тормозный характер влияния активных фрагментов AgRp (83-132 и 25-51) на функциональную активность моноаминергических нейронов мозга и, соответственно, биосинтез моноаминов, который реализуется через G-белок-зависимые и G-белок-независимые внутриклеточные механизмы. Тормозные влияния активных фрагментов AgRp на биосинтез моноаминов могут рассматриваться как защитный механизм, который при продолжительном стрессорном воздействии активируется кортикостероидами и направлен на снижение активности моноаминергических нейронов и, по-видимому, других нейронов мозга, которые экспрессируют МКР.

**Ключевые слова:** мозг, меланокортиновые рецепторы 3 и 4, AgRp, дофамин, норадреналин, серотонин, стресс.

# The role of the melanocortin system in the regulation of the stress response

I. V. Romanova<sup>✉1</sup>, A. L. Mikhrina<sup>1</sup>, E. V. Mikhailova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 44 Toreza Avenue, Saint Petersburg 194223, Russia

## Authors

Irina V. Romanova,  
SPIN: 8891-8186,  
Scopus AuthorID: 57198317559,  
ORCID: 0000-0002-0348-0631,  
e-mail: [irinaromanova@mail.ru](mailto:irinaromanova@mail.ru)

Anastasiia L. Mikhrina,  
SPIN: 8506-5968,  
Scopus AuthorID: 55544239900,  
e-mail: [nastya\\_mihrina@mail.ru](mailto:nastya_mihrina@mail.ru)

Elena V. Mikhailova,  
SPIN: 5759-4849,  
Scopus AuthorID: 57201469297,  
e-mail: [drakia87@gmail.com](mailto:drakia87@gmail.com)

**For citation:** Romanova, I. V., Mikhrina, A. L., Mikhailova, E. V. (2020) The role of the melanocortin system in the regulation of the stress response. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 2, pp. 140–143. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-2-140-143

**Received** 10 July 2019;  
reviewed 27 August 2019;  
accepted 4 September 2019.

**Funding:** This research was supported by the State Assignment of the Federal Agency for Scientific Organisations (no. AAAA-A18-118012290427-7).

**Copyright:** © The Authors (2020). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

**Abstract.** In mammals and other vertebrates the effect of melanocortin peptides is promoted by five types of melanocortin receptors (MCR), connected with G-protein-dependent mechanisms and the activation of cAMP in the cells. The brain exhibits the expression of two types of receptors MCR3 and MCR4, the functional activity of which is controlled by AgRp (agouti gene related peptide), the endogenous antagonist of these types of receptors. The expression of AgRp was indicated in the neurons of the arcuate nucleus of the hypothalamus. The expression of MCR3 and MCR4 was shown in different brain neurons, in particular in dopaminergic, noradrenergic and serotonergic neurons. These data indicate the morphofunctional interrelation of the melanocortin and the monoaminergic systems of the brain. The current paper discusses the dose-dependent inhibitory effect of the active fragments of AgRp (83-132 and 25-51) on the functional activity of monoaminergic neurons in the brain, and, correspondingly, the biosynthesis of monoamines, which is realized via G-protein-dependent and G-protein-independent intracellular mechanisms. The inhibitory effects of AgRp active fragments on the biosynthesis of monoamines can be considered as a protective mechanism, which is activated by corticosteroids in times of prolonged stress in order to reduce the activity of monoaminergic neurons and, apparently, other brain neurons that express MCR.

**Keywords:** brain, melanocortin receptors 3 and 4, AgRp, dopamine, norepinephrine, serotonin, stress.

## Изучение морфофункциональных взаимодействий меланокортиновой и моноаминергических систем мозга

Проопиомеланокортин (ПОМК) является молекулой, из которой образуются меланокортиновые пептиды: адrenокортикотропный (АКТГ) и меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -МСГ). Действие всех этих пептидов осуществляется через 5 типов G-белок-зависимых меланокортиновых рецепторов (МКР) и связано с активацией цАМФ-опосредованных путей внутриклеточной сигнализации (Cone 2005). Хорошо известно, что ПОМК и его продукты образуются в клетках аденогипофиза, выведение

АКТГ из которых в общий кровоток обеспечивает стимулирующее действие клеток коры надпочечников и синтез кортикостероидов. Экспрессия ПОМК показана и в мозге, в частности в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса (АРК) и ядра одиночного тракта (NTS — nucleus tractus solitaries), проекции которых выявлены в различных областях мозга, в том числе в областях локализации моноаминергических нейронов (Bagnol et al. 1999). В литературе установилось мнение о том, что в мозге осуществляется экспрессия МКР3 и МКР4, что связано с тем, что в нейронах АРК также экспрессируется агутти-связанный белок (AgRp — agouti-gene related peptide), который является

эндогенным антагонистом МКР3/МКР4. Структура AgRр такова, что из общей промолекулы образуется три фрагмента (25-51, 52-82 и 83-132), однако блокирующим действием на МКР3 и МКР4 обладает только фрагмент 83-132. Какова функциональная роль фрагментов 25-51 и 52-82, действие которых не связано с G-белок-зависимыми механизмами, не было известно (Pitchard, White 2005). Цель настоящего сообщения — обобщение данных об участии различных компонентов меланокортиновой системы в регуляции моноаминергических нейронов мозга, в частности при стрессе, когда на фоне увеличения уровня кортикостероидов в крови наблюдается активация экспрессии AgRр в АРК (Savontaus, Conwell, Wardlaw 2002).

С помощью двойного иммуномечения и конфокальной микроскопии у крысы и мыши экспрессия МКР3 и МКР4 выявлена в дофаминергических нейронах среднего мозга (Михрина и др. 2018) и серотонинергических нейронах *raphe nucleus* (Романова, Михайлова, Шпаков 2018). В норадренергических нейронах голубого пятна (LC — *locus coeruleus*) были выявлены только МКР3 (Romanova, Mikhrina, Saveleva 2018). В экспериментах *in vitro* на переживающих срезах мозга (Mikhrina, Romanova 2015) и *in vivo* (стереотаксическое введение пептидов в средний мозг и в *locus coeruleus*) был выявлен тормозный эффект активных фрагментов AgRр (25-51 и 83-132) на активность тирозингидроксилазы — фермента биосинтеза дофамина и норадреналина (Romanova, Mikhrina, Saveleva 2018). При этом с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии выявлено дозозависимое уменьшение уровня дофамина и норадреналина в стриатуме.

Ранее было показано, что крысы, отличающиеся по стратегии поведения в «открытом поле», различаются по уровню кортикостерои-

дов в крови: более высокий уровень у пассивных и более низкий — у активных (Жуков 1997). Установлено, что крысы, разделенные в тесте «открытое поле» по показателям двигательной активности на «активных» и «пассивных», отличаются по уровню AgRр, который отрицательно коррелировал с уровнем активности тирозингидроксилазы. Выявлен повышенный уровень AgRр у «пассивных» крыс, которому соответствовал более низкий уровень тирозингидроксилазы по сравнению с таковым у «активных» крыс. После 30 минут иммобилизации крыс на спине не выявлено изменения уровня AgRр, однако активность тирозингидроксилазы в среднем мозге достоверно возрастала у «активных» и у «пассивных» крыс (Михрина и др. 2018). После шестичасовой депривации сна у крыс при увеличении экспрессии AgRр в гипоталамусе выявлено достоверное уменьшение уровня тирозингидроксилазы в гипоталамусе и стриатуме, а также и достоверное уменьшение уровня дофамина (Romanova, Mikhrina 2013).

## Заключение

Представленные результаты демонстрируют морфофункциональные взаимосвязи между меланокортиновой и моноаминергическими системами мозга, а также дозозависимый тормозный характер влияния активных фрагментов эндогенного антагониста МКР (AgRр 25-51 и 83-132) на дофамин- и норадренергические нейроны мозга, в которых задействованы различные пути внутриклеточной сигнализации. Снижение функциональной активности моноаминергических нейронов мозга при длительном стрессорном воздействии можно рассматривать как защитный механизм, направленный на снижение контролируемых ими функций в условиях продолжительного стресса.

## Литература

- Жуков, Д. А. (1997) *Психогенетика стресса. Поведенческие и эндокринные корреляты генетических детерминант стресс-реактивности при неконтролируемой ситуации*. СПб.: Инженерный замок, 176 с.
- Михрина, А. Л., Савельева, Л. О., Алексеева, О. С., Романова, И. В. (2018) Влияние активных фрагментов AgRр 83-132 и 25-51 на биосинтез дофамина в мозге. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 104, № 12, с. 1456–1466. DOI: 10.7868/S0869813918120067
- Михрина, А. Л., Чернышев, М. В., Михайлова, Е. В. и др. (2018) Участие агутиподобного пептида в регуляции двигательной активности. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 104, № 7, с. 769–779.
- Романова, И. В., Михайлова, Е. В., Шпаков, А. О. (2018) Локализация меланокортиновых и лептиновых рецепторов на серотонинергических нейронах вентральной области покрышки и дорсального ядра шва мозга крыс. *Морфология*, т. 153, № 3, с. 233.

- Bagnol, D., Lu, X. Y., Kaelin, C. B. et al. (1999) Anatomy of an endogenous antagonist: Relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain. *The Journal of Neuroscience*, vol. 19, pp. 1–7. PMID: 10479719. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-18-j0004.1999
- Cone, R. D. (2005) Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience*, vol. 8, no. 5, pp. 571–578. PMID: 15856065. DOI: 10.1038/nn1455
- Mikhrina, A. L., Romanova, I. V. (2015) The role of AGRP in regulating dopaminergic neurons in the brain. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 45, no. 5, pp. 536–541. DOI: 10.1007/s11055-015-0107-7
- Pritchard, L. E., White, A. (2005) Agouti-related protein: More than a melanocortin-4 receptor antagonist? *Peptides*, vol. 26, no. 10, pp. 1759–1770. PMID: 15996791. DOI: 10.1016/j.peptides.2004.11.036
- Romanova, I. V., Mikhrina, A. L. (2013) Participation of agouti-related peptide in the regulation of the wakefulness-sleep cycle. *Human Physiology*, vol. 39, no. 6, pp. 584–589. DOI: 10.1134/S0362119713060108
- Romanova, I. V., Mikhrina, A. L., Savelieva, L. O. (2018) Effect of AGRP 25-51 on dopamine- and norepinephrinergic brain neurons. *Neurochemical Journal*, vol. 12, no. 4, S77, p. 78.
- Savontaus, E., Conwell, I. M., Wardlaw, S. L. (2002) Effects of adrenalectomy on AGRP, POMC, NPY and CART gene expression in the basal hypothalamus of fed and fasted rats. *Brain Research*, vol. 958, no. 1, pp. 130–138. PMID: 12468037. DOI: 10.1016/s0006-8993(02)03674-0

## References

- Bagnol, D., Lu, X. Y., Kaelin, C. B. et al. (1999) Anatomy of an endogenous antagonist: Relationship between agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain. *Journal of Neurosciences*, vol. 19, pp. 1–7. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-18-j0004.1999 (In English)
- Cone, R. D. (2005) Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience*, vol. 8, no. 5, pp. 571–578. PMID: 15856065. DOI: 10.1038/nn1455 (In English)
- Mikhrina, A. L., Chernyshev, M. V., Mikhailova, E. V. et al. (2018) Uchastie agutipodobnogo peptida v regulyatsii dvigatel'noj aktivnosti [Participation of AGRP in regulation of locomotion activity]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 104, no. 7, pp. 769–779. (In Russian)
- Mikhrina, A. L., Romanova, I. V. (2015) The role of AGRP in regulating dopaminergic neurons in the brain. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 45, no. 5, pp. 536–541. DOI: 10.1007/s11055-015-0107-7 (In English)
- Mikhrina, A. L., Saveleva, L. O., Alekseeva, O. S., Romanova, I. V. (2018) Vliyanie aktivnykh fragmentov AgRP 83-132 i 25-51 na biosintez dofamina v mozge [Effect of active fragments of AgRP 83-132 and 25-51 on dopamine biosynthesis in the brain]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 104, no. 12, pp. 1456–1466. DOI: 10.7868/S0869813918120067 (In Russian)
- Pritchard, L. E., White, A. (2005) Agouti-related protein: More than a melanocortin-4 receptor antagonist? *Peptides*, vol. 26, no. 10, pp. 1759–1770. PMID: 15996791. DOI: 10.1016/j.peptides.2004.11.036 (In English)
- Romanova, I. V., Mikhailova, Ye. V., Shpakov, A. O. (2018) The localization of the melanocortin and the leptin receptors on the serotonergic neurons of the ventral tegmental area and the dorsal raphe nuclei of rat brain. *Morfologiya — Morphology*, vol. 153, no. 3, p. 233. (In Russian)
- Romanova, I. V., Mikhrina, A. L. (2013) Participation of agouti-related peptide in the regulation of the wakefulness-sleep cycle. *Human Physiology*, vol. 39, no. 6, pp. 584–589. DOI: 10.1134/S0362119713060108 (In Russian)
- Romanova, I. V., Mikhrina, A. L., Savelieva, L. O. (2018) Effect of AGRP 25-51 on dopamine- and norepinephrinergic brain neurons. *Neurochemical Journal*, vol. 12, no. 4, S77, p. 78. (In English)
- Savontaus, E., Conwell, I. M., Wardlaw, S. L. (2002) Effects of adrenalectomy on AGRP, POMC, NPY and CART gene expression in the basal hypothalamus of fed and fasted rats. *Brain Research*, vol. 958, no. 1, pp. 130–138. PMID: 12468037. DOI: 10.1016/s0006-8993(02)03674-0 (In English)
- Zhukov, D. A. (1997) *Psikhogenetika stressa. Povedencheskie i endokrinnye korrelyaty geneticheskikh determinant stress-reaktivnosti pri nekontroliruemoy situatsii [Behavioural genetics of stress. Behavioral and endocrine correlates of genetic determinants of stress reactivity in uncontrollable situation]*. Saint Petersburg: Inzhenernyj zamok Publ., 176 p. (In Russian)