

НАРУШЕНИЕ СТИМУЛ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У МЫШЕЙ, НОКАУТНЫХ ПО ГЕНУ РЕЦЕПТОРА СЛЕДОВЫХ АМИНОВ 1-ГО ТИПА (TAAR1)

© 2022 г. В. М. Князева^{1,*}, Е. С. Дмитриева¹, Н. В. Полякова¹, Ю. А. Симон¹,
Л. Н. Станкевич¹, А. Ю. Александров¹, А. А. Александров¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: v.m.knyazeva@spbu.ru

Поступила в редакцию 29.03.2022 г.

После доработки 11.04.2022 г.

Принята к публикации 12.04.2022 г.

Многочисленные исследования подтверждают, что рецепторы следовых аминов 1-го типа (TAAR1) выступают в качестве нейромодулятора моноаминергических систем, обеспечивающего отрицательную регуляцию активности дофаминергических и серотонинергических нейронов. Способность TAAR1 регулировать моноаминергические системы обуславливает его заметную роль в возникновении психических и неврологических расстройств. Настоящее исследование направлено на то, чтобы представить дополнительные доказательства роли TAAR1 в генерации негативности рассогласования (НР) на модели грызунов. Регистрация электроэнцефалограммы в свободном поведении проводилась у мышей, нокаутных по гену, кодирующему TAAR1, и мышей дикого типа. Известно, что НР отражает комбинацию реакции стимул-специфической адаптации к повторяющемуся стимулу (ССА) и механизма обнаружения отклонения. Для того, чтобы разграничить эти два процесса, мы сравнили стандартные и девиантные стимулы, зарегистрированные в парадигме “одд-болл”, с контрольными стимулами, зарегистрированными в парадигме мультистандартного контроля. Различие, наблюдаемое между высокоадаптированными стандартными и низкоадаптированными контрольными стимулами, вместе со сходной реакцией на девиантные и контрольные стимулы позволяет предположить, что НР-подобный ответ у мышей дикого типа, скорее всего, отражает процесс ССА. С другой стороны, мыши, нокаутные по гену, кодирующему TAAR1, не обнаруживают различий между стандартными, девиантными и контрольными стимулами. Можно предположить, что полученный результат указывает на нарушение процесса ССА на повторяющиеся стимулы у мышей линии TAAR-KO.

Ключевые слова: рецепторы следовых аминов, TAAR1, негативность рассогласования (НР), стимул-специфическая адаптация, слуховые вызванные потенциалы (ВП), парадигма “одд-болл”

DOI: 10.31857/S0044452922030044

Рецептор следовых аминов 1-го типа (TAAR1) представляет собой связанный с G-белком родопсин-подобный рецептор, который широко экспрессируется в периферических тканях и подкорковых областях центральной нервной системы, включая лимбическую систему и моноаминергические пути [1–4]. В исследованиях на мышях было установлено, что TAAR1 также обнаруживается в области медиальной префронтальной коры, в V слое пирамидных нейронов [5]. Локализация TAAR1 совместно с переносчиками дофамина и серотонина, коэкспрессия с транспортером норадреналина, а также нейроанатомическое расположение TAAR1 свидетельствуют о его возможной роли в регуляции моноаминергической передачи и связанных с этим когнитивных процессов [6].

Вышеупомянутые особенности делают TAAR1 потенциально полезной мишенью для лечения

психоневрологических расстройств, таких как биполярное расстройство, наркомания, болезнь Паркинсона и шизофрения [7]. Хотя установлено, что редкие варианты гена *taar1* связаны с развитием шизофрении у людей [8], а новое лекарство на основе агониста TAAR1 уже проходит стадию клинических испытаний [9], неврологическая основа этого заболевания до сих пор остается предметом для обсуждения.

Исследования на модельных животных показывают, что мыши, нокаутные по гену, кодирующему TAAR1, демонстрируют особенности физиологии и поведения, аналогичные наблюдающимся у пациентов с шизофренией. Было обнаружено, что такие животные обладают повышенной двигательной реакцией в ответ на введение амфетаминов, имеют повышенное содержание дофамина, норадреналина и серотонина в стриатуме [3, 10],

недостаточную функциональную активность рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) в медиальной префронтальной коре [5], а также дефицит предимпульсного торможения [10, 11].

Частыми симптомами, отражающими когнитивные и функциональные нарушения, наблюдаемые при шизофрении, являются такие высокореплицируемые биомаркеры, как дефицит сенсорного гейтинга, волны P300 и негативности рассогласования (НР) [12]. Недавно полученные результаты показали влияние введения агониста TAAR1 на электрофизиологические аналоги биомаркеров шизофрении на модели мышей. Выявлено, что введение агониста TAAR1 вызывает достоверное увеличение индекса сенсорного гейтинга [13], а также увеличение амплитуды НР-подобного ответа [14].

НР представляет собой независимый от внимания когнитивный компонент слуховых вызванных потенциалов (ВП), который регистрируется в ответ на редкие изменения в повторяющихся звуковых последовательностях [15]. Дефицит НР у людей является стабильным показателем аномалий слухового восприятия и внимания у больных шизофренией [16–18]. Таким образом, исследование НР-подобного ответа у мышей, нокаутных по гену, кодирующему TAAR1, может представить новые данные о роли рецепторов TAAR1 в нарушениях процессов произвольного внимания и слухового восприятия у пациентов с шизофренией.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все исследования на животных проводились в строгом соответствии с этическими стандартами, утвержденными правовыми актами РФ и принципами Базельской декларации. Все эксперименты были одобрены Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета.

Двенадцать мышей дикого типа (WT) и шестнадцать мышей-самцов, нокаутных по гену, кодирующему TAAR1 (TAAR1-KO), в возрасте от 3 до 5 месяцев были получены из вивария Института трансляционной биомедицины (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия). Мыши дикого типа (WT) и мыши TAAR1-KO были получены путем скрещивания гетерозиготных животных C57BL6/129SvJ.

Операционные процедуры проводили под общим наркозом: золетил (70 мг/кг) вводился внутривенно и ксилазин (0.2 мг/кг) – внутримышечно. Эпидуральные активные электроды были имплантированы билатерально (AP = -6; ML = ±3.5, координаты указаны в мм от bregma), референтный электрод был расположен в правом полушарии (AP = -2.5, ML = 3.5); заземляющий электрод – в левом полушарии (AP = -2.5, ML = -3.5). Электроды фиксировали дентальной пластмассой

холодного отверждения “Акродент” (ОАО “Стома”, Украина). Операционное поле обрабатывалось баноцином; до операции в качестве антибиотика внутримышечно вводился бициллин-5 (100 мг/кг). Восстановительный период составлял не менее 5 дней.

Регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) проводилась в свободном поведении: для адаптации животных помещали в экспериментальную камеру за 15 мин до начала эксперимента, во время эксперимента животные могли свободно перемещаться по экспериментальной камере. Экспериментальная камера (бокс из плексигласа 30 × 15 × 17 см) располагалась между динамиками, через которые с интенсивностью 86 дБ подавались стимулы, генерируемые программой Psytask v. 2.4 (ООО “Мицар”, Россия). ЭЭГ регистрировалась с помощью электроэнцефалографа Мицар-ЭЭГ-05/70-201 и программного обеспечения WinEEG v. 2.4 (ООО “Мицар”, Россия).

Для уменьшения влияния физических свойств стимулов на параметры слуховых ВП ответы регистрировались в прямой (стандартный стимул 6 кГц и девиантный стимул 8 кГц) и обратной (стандартный стимул 8 кГц и девиантный стимул 6 кГц) парадигме “одд-болл”. В каждой последовательности предъявлялось 1000 стимулов, 10% из которых были девиантными. Стимулы предъявлялись в псевдослучайном порядке таким образом, чтобы перед каждым девиантным стимулом воспроизводилось не менее трех стандартных стимулов. Поскольку разница в характеристиках ВП в ответ на стандартные и девиантные стимулы может отражать как процессы опознания отклоняющегося стимула, так и стимул-специфическую адаптацию, мы дополнительно регистрировали слуховые ВП в мультистимульной контрольной парадигме [19]. Мультистимульная парадигма состояла из 10 тонов (от 6 до 9 кГц с шагом 1 кГц), которые предъявлялись в псевдослучайном порядке без повторений. Все стимулы представляли собой синусоидальные тоны длительностью 100 мс (включая интервал нарастания/спада 5 мс); межстимульный интервал составлял 500 мс. Всего предъявлялось 1000 стимулов, каждый тон проигрывался 100 раз.

ЭЭГ была отфильтрована в диапазоне от 1.6 до 50 Гц. Артефакты, связанные с грумингом и движениями, были определены с помощью визуального анализа и удалены. Индивидуальные ВП в ответ на стандартные, девиантные и контрольные стимулы соответствующих частот были рассчитаны с коррекцией изолинии от -100 до 0 мс. Для дальнейшего анализа были усреднены только стандартные стимулы, предшествующие девиантному стимулу, а также усреднены ВП для левого и правого отведения.

На кривой усредненного ВП для двух групп животных визуально были выделены 4 основные ком-

поненты: P1 – как первое максимальное положительное отклонение со средней латентностью 20 мс; N1 – как соседнее максимальное отрицательное отклонение со средней латентностью 32 мс; P2 – как соседнее максимальное положительное отклонение со средней латентностью 56 мс и поздний компонент (LC) со средней латентностью 176 мс. Средние амплитуды индивидуальных ВП (от изолинии до пика) в ответ на предъявление стандартных, девиантных и контрольных стимулов рассчитывали для компонент P1 (16–24 мс), N1 (28–36 мс), P2 (52–60 мс) и позднего компонента (168–184 мс).

Все данные имели нормальное распределение согласно критерию Колмогорова–Смирнова. Достоверность различия средних амплитуд компонент ВП анализировали с помощью метода смешанного дисперсионного анализа (IBM SPSS Statistic v. 21, IBM Corporation, Нью-Йорк, США) с внутригрупповым фактором Тип стимула и межгрупповым фактором Группа (TAAR1-КО и WT). В случае значимого нарушения сферичности применялась поправка Гринхауза-Гейссера ($p < 0.05$ согласно критерию Моучли). Апостериорный анализ проводился с использованием поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Парадигма “odd-болл”

На рис. 1 представлены усредненные ВП в ответ на предъявление стандартных и девиантных стимулов для групп TAAR1-КО и WT. Для ранних компонент ВП P1 (16–24 мс), N1 (28–36 мс) и P2 (52–60 мс) не было обнаружено статистически значимых различий между группами животных ($p > 0.888$), что указывает на сохранность ранних стадий обработки слуховой информации у мышей TAAR1-КО. Для компонента P2 была обнаружена разница в амплитуде ответа на девиантные и стандартные стимулы для двух групп животных (значимое влияние фактора Тип стимула: $F(1, 26) = 4.324$, $p = 0.048$, $\eta^2 = 0.143$). Для компонент P1 и N1 значимых различий обнаружено не было ($p > 0.126$).

Статистический анализ для позднего компонента ВП (168–184 мс) показал достоверное взаимодействие факторов Тип стимула*Группа ($F(1,26) = 5.518$, $p = 0.027$, $\eta^2 = 0.175$). Анализ парных сравнений показал достоверное увеличение негативности амплитуды ответа на девиантный стимул ($M = 2.562$, $SD = 4.627$) по сравнению с ответом на стандартный стимул ($M = 5.013$, $SD = 2.391$) в группе WT ($p = 0.037$). В группе TAAR1-КО достоверных различий между стандартными ($M = 1.412$, $SD = 3.001$) и девиантными ($M = 2.416$, $SD = 4.641$) стимулами обнаружить не удалось ($p = 0.307$). Анализ парных сравнений амплитуд ответа между двумя группами животных показал боль-

шую амплитуду ответа на стандартный стимул в группе WT по сравнению с группой TAAR1-КО ($p = 0.002$). Достоверных различий между амплитудами ответов на девиантные стимулы обнаружено не было ($p = 0.935$).

Мультистимульная контрольная парадигма

Привыкание, то есть снижение интенсивности реакции при повторяющемся действии раздражителя, оказывает значительное влияние на характеристики ВП. Особенно этот процесс влияет на амплитуду часто повторяющегося стандартного стимула и может вносить значительный вклад в разницу ответов на девиантные и стандартные стимулы [20].

Чтобы разграничить процессы стимул-специфической адаптации и обнаружения отклонения, мы сравнили ВП на стандартные и девиантные стимулы с ВП в ответ на предъявление контрольных стимулов соответствующей частоты, предъявляемых в мультистандартной контрольной парадигме. Результаты дисперсионного анализа показывают отсутствие достоверных различий между амплитудами ответов на девиантные и контрольные стимулы ($p > 0.088$). Для ранних компонент P1 и N1 в ответ на стандартные стимулы главные эффекты или взаимодействие факторов также не были значимыми ($p > 0.494$). Для компонента P2 была обнаружена разница между ВП в ответ на контрольные и стандартные стимулы как для группы WT, так и для группы TAAR1-КО (значимое влияние фактора Тип стимула: $F(1, 26) = 7.456$, $p = 0.011$, $\eta^2 = 0.223$), что указывает на усиление реакции на контрольные стимулы. Для позднего компонента обнаружено значимое влияние фактора Группа ($F(1, 26) = 7.551$, $p = 0.011$, $\eta^2 = 0.225$). Были проведены два отдельных однофакторных дисперсионных анализа, которые показали достоверное влияние фактора Тип стимула в группе WT ($F(1, 11) = 4.952$, $p = 0.048$, $\eta^2 = 0.310$) и отсутствие достоверных различий в группе TAAR1-КО ($p = 0.513$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

TAAR1 известен как нейромодулятор моноаминергических систем, обеспечивающий отрицательную регуляцию активности дофаминергических и серотонинергических нейронов [21–24]. Способность TAAR1 регулировать моноаминергические системы обуславливает его заметную роль в возникновении психических и неврологических расстройств. Физиологические и патофизиологические эффекты TAAR1 выражаются в его антидепрессивном и прокогнитивном действии [24], а также в регуляции аддиктивного поведения [6, 25–27]. Кроме того, TAAR1, вероятно, задействован в развитии ряда расстройств, таких как болезнь Паркинсона и шизофрения [28]. Проко-

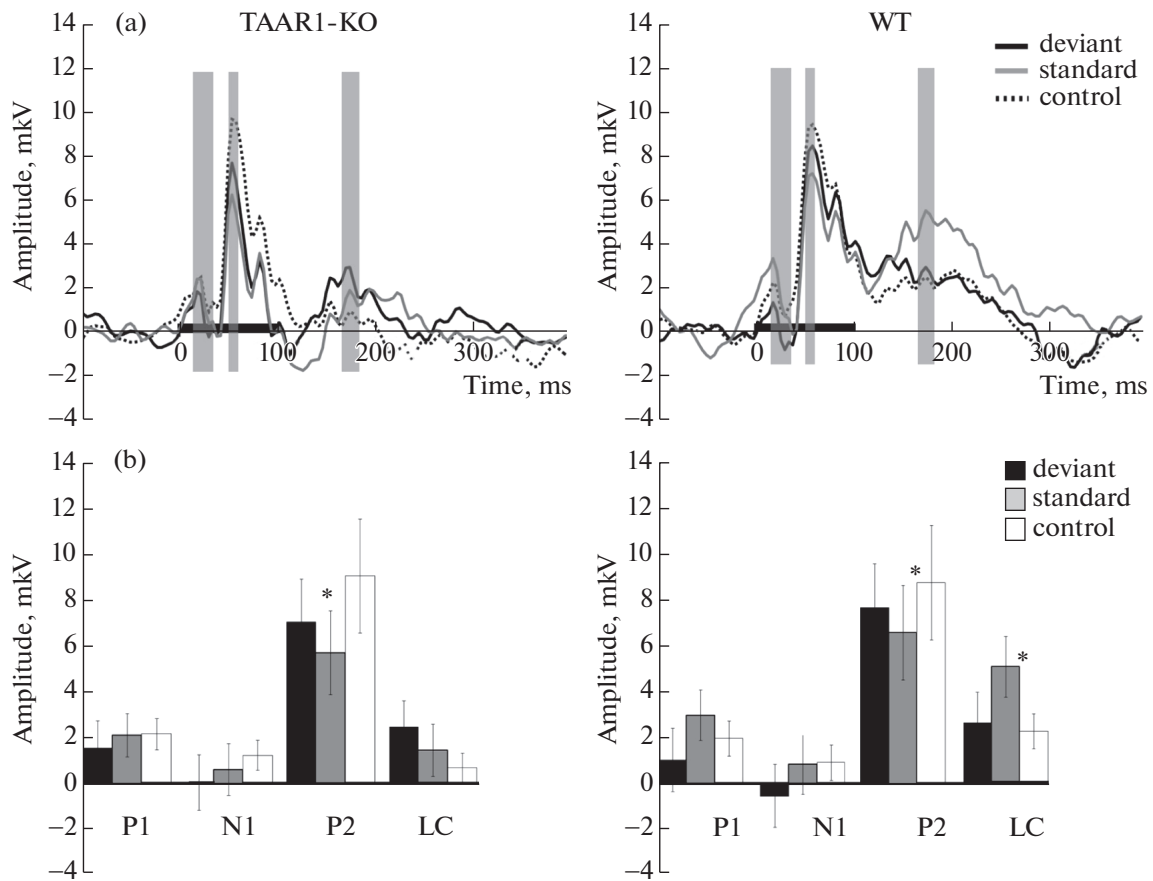


Рис. 1. Вызванные потенциалы и усредненная амплитуда пиков для групп TAAR1-KO и WT. (a) – ВП в ответ на стандартные (серая линия), девиантные (черная линия) и контрольные (пунктирная линия) стимулы. Черная горизонтальная линия указывает время предъявления стимула. Серые прямоугольники показывают интервалы для статистического анализа. (b) – усредненная амплитуда пиков ($M \pm SEM$) для групп TAAR1-KO и WT в ответ на стандартные (серые столбцы), девиантные (черные столбцы) и контрольные (белые столбцы) стимулы; * $p > 0.05$ по результатам дисперсионного анализа и апостериорных тестов с использованием поправки Бонферрони.

гнитивная активность TAAR1 также подтверждается его влиянием на электрофизиологические корреляты когнитивных процессов: негативность расхождения и сенсорный гейтинг [13, 14]. Снижение таламокортикального гейтинга [29], а также дефицит НР являются хорошо известными биомаркерами шизофрении [12], отражающими нарушение механизма адаптации или процесса обнаружения отклонений [18].

Настоящее исследование направлено на то, чтобы представить дополнительные доказательства роли TAAR1 в генерации НР на модели грызунов. Обнаружено, что мыши TAAR1-KO демонстрируют уменьшение разницы в ответах на стандартные и девиантные стимулы в парадигме “одд-балл”. В то время как у мышей линии TAAR1-KO ранние компоненты ВП (P1, N1, P2) не нарушены, наблюдаемый эффект отражается в изменении амплитуды позднего ответа (168–184 мс) на стандартный стимул.

Поскольку НР представляет собой комбинацию процессов стимул-специфической адаптации и реакции обнаружения отклонения, мы сравнили стандартные и девиантные стимулы с контрольными стимулами, предъявляемыми в мультистандартной парадигме [20]. В этой парадигме все стимулы предъявлялись с одинаковой вероятностью, равной 10%, что было идентично вероятности предъявления девиантных стимулов в парадигме “одд-балл”. Таким образом, ответы на контрольные стимулы, с одной стороны, имели более низкий уровень адаптации по сравнению с ответами на повторяющиеся стандартные стимулы, а с другой, не были подвержены изменениям, вызванным новизной предъявляемого стимула (в отличие от девиантных стимулов).

Нами было установлено, что ВП в ответ на девиантные стимулы достоверно не отличаются от ВП в ответ на контрольные стимулы, в то время как на стандартные стимулы достоверное различие наблюдается на временном интервале 168–184 мс.

Это указывает на то, что разница между ответами на стандартные и девиантные стимулы у мышей WT не может быть объяснена процессами обнаружения отклонения. Разница амплитуд, наблюдаемая между высокоадаптированными стандартными и низкоадаптированными контрольными стимулами вместе со сходной реакцией на девиантные и контрольные стимулы, позволяет предположить, что НР-подобный ответ у мышей WT, скорее всего, отражает процессы ССА. С другой стороны, мыши TAAR-KO не показывают различий между стандартными, девиантными и контрольными стимулами. Возможно, это свидетельствует о нарушении процесса ССА при предъявлении повторяющихся стимулов у мышей TAAR-KO, что выражается в отсутствие разницы между адаптированным стандартным и менее адаптированным контрольным стимулами.

ССА представляет собой сложный и многоуровневый неврологический механизм, который регулирует интенсивность ответа на повторяющуюся стимуляцию. Он включает как ГАМКергическое постсинаптическое торможение [30], так и синаптическую депрессию на уровне коры, среднего мозга и таламуса [20, 31–33]. Роль TAAR1 в ССА может быть опосредована его обширным влиянием на моноаминергические системы. Введение агонистов TAAR1 приводит к снижению скорости возбуждения нейронов вентральной области покрышки [22], тогда как у мышей линии TAAR1-KO, а также при введении антагониста TAAR1 наблюдается противоположная реакция увеличения активности нейронов [3, 21]. В прилежащем ядре агонисты TAAR1 также ингибируют высвобождение дофамина *in vitro* [34] и *in vivo* [27], а мыши TAAR1-KO демонстрируют повышенную чувствительность постсинаптических рецепторов дофамина D2 в стриатуме [5]. Обнаружено, что серотониновые нейроны в дорсальном ядре шва также подвержены влиянию TAAR1, что выражается в снижении возбуждения после введения полного агониста TAAR1 и увеличении возбуждения после введения антагониста [22]. У мышей TAAR1-KO наблюдается повышенная частота спонтанной активности нейронов в дорсальном ядре шва [22], однако базовый уровень высвобождения серотонина в дорсальном стриатуме, прилежащем ядре и префронтальной коре, не изменяется [4].

Влияние дофаминергических и серотонинергических систем на НР хорошо известно, но содержит ряд противоречий: в нескольких исследованиях сообщалось, что снижение дофаминергической активности приводит к увеличению реакции на отклоняющийся стимул [35, 36], а снижение синтеза серотонина выражается в уменьшении амплитуды НР [37, 38]. С другой стороны, некоторые исследования указывают на увеличение амплитуды и уменьшение латентности НР при снижении синтеза серотонина [39]. Эффект уменьшения ССА на-

блюдается у мышей после введения селективного ингибитора обратного захвата серотонина и у мышей, нокаутных по гену, кодирующему транспортер серотонина (SERT-KO) [40]. Мыши SERT-KO демонстрируют повышенный уровень серотонина в прилежащем ядре, скорлупе и префронтальной коре [41], повышенный уровень тревожности и снижение амплитуды НР [40].

Таким образом, мы обнаружили, что у мышей TAAR1-KO наблюдается снижение ССА, что, скорее всего, является результатом нарушения модуляции моноаминергических систем. В совокупности полученные данные позволяют предположить, что мыши TAAR1-KO могут представлять собой полезную модель нарушений НР.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, номер проекта 22-25-00006.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (А.А.А., В.М.К.), сбор данных (Е.С.Д., Н.В.П., Ю.А.С., Л.Н.С.), обработка данных (В.М.К., А.Ю.А.), написание и редактирование манускрипта (В.М.К., А.А.А., Е.С.Д.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borowsky B, Adham N, Jones KA, Raddatz R, Artymyshyn R, Ogozalek KL, Durkin MM, Lakhilani PP, Bonini JA, Pathirana S, Boyle N, Pu X, Kouranova E, Lichtblau H, Ochoa FY, Branchek TA, Gerald C (2001) Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci* 98:8966–8971. <https://doi.org/10.1073/pnas.151105198>
2. Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, Harrison LM, Zhang G, Quigley DI, Darland T, Suchland KL, Pasumamula S, Kennedy JL, Olson SB, Magenis RE, Amara SG, Grandy DK (2001) Amphetamine, 3,4-methylenedioxy-methamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol* 60:1181–1188. <https://doi.org/10.1124/mol.60.6.1181>
3. Lindemann L, Meyer C, Jeanneau K, Bradaia A, Ozmen L, Bluethmann H, Bettler B, Wettstein J, Borroni E, Moreau J, Hoener M (2008) Trace amine-associated receptor 1 modulates dopaminergic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 324:948–956. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.132647>

4. Di Cara B, Maggio R, Aloisi G, Rivet JM, Lundius EG, Yoshitake T, Svenningsson P, Brocco M, Gobert A, de Groote L, Cistarelli L, Veiga S, de Montrion CD, Rodriguez M, Galizzi JP, Lockhart BP, Cogé F, Boutin JA, Vayer P, Verdouw PM, Groenink L, Millan MJ (2011) Genetic deletion of trace amine 1 receptors reveals their role in auto-inhibiting the actions of ecstasy (MDMA). *J Neurosci* 31:16928–16940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2502-11.2011>
5. Espinoza S, Lignani G, Caffino L, Maggi S, Sukhanov I, Leo D, Mus L, Emanuele M, Ronzitti G, Harmeier A, Medrihan L, Sotnikova TD, Chieriegatti E, Hoener MC, Benfenati F, Tucci V, Fumagalli F, Gainetdinov RR (2015) TAAR1 modulates cortical glutamate NMDA receptor function. *Neuropsychopharmacology* 40:2217–2227. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.65>
6. Pei Y, Asif-Malik A, Canales JJ (2016) Trace amines and the trace amine-associated receptor 1: Pharmacology, neurochemistry, and clinical implications. *Front Neurosci* 10:148. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00148>
7. Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, Shahid M (2017) Pharmacology of human trace amine-associated receptors: Therapeutic opportunities and challenges. *Pharmacol Ther* 180:161–180. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.002>
8. John J, Kukshal P, Bhatia T, Chowdari KV, Nimganonkar VL, Deshpande SN, Thelma BK (2017) Possible role of rare variants in trace amine associated receptor 1 in schizophrenia. *Schizophr Res* 189:190–195. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.020>
9. Dodd S, F. Carvalho A, Puri BK, Maes M, Bortolasci CC, Morris G, Berk M (2021) Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): A new drug target for psychiatry? *Neurosci Biobehav Rev* 120:5 37–541. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.028>
10. Wolinsky TD, Swanson CJ, Smith KE, Zhong H, Borowsky B, Seeman P, Branchek T, Gerald CP (2007) The Trace Amine 1 receptor knockout mouse: An animal model with relevance to schizophrenia. *Genes Brain Behav* 6:628–639. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00292.x>
11. Полякова НВ, Виноградова ЕП, Александров АА, Гайнетдинов РР (2018) Преимпульсное торможение у мышей-нокаутов по TAAR1 рецептору. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 104 (9):1098–1105. [Polyakova NV, Vinogradova EP, Aleksandrov AA, Gainetdinov RR (2018) Prepulse inhibition in the TAAR1 knockout mice. *Russ J Physiol* 104 (9):1098–1105. (In Russ)]. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.04.010>
12. Light GA, Swerdlow NR (2015) Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1344:105–119. <https://doi.org/10.1111/nyas.12730>
13. Aleksandrov AA, Dmitrieva ES, Volnova AB, Knyazeva VM, Gainetdinov RR, Polyakova NV (2019) Effect of trace amine-associated receptor 1 agonist RO5263397 on sensory gating in mice. *Neuroreport* 30:1004–1007. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000001313>
14. Aleksandrov AA, Knyazeva VM, Volnova AB, Dmitrieva ES, Polyakova NV, Gainetdinov RR (2019) Trace amine-associated receptor 1 agonist modulates mismatch negativity-like responses in mice. *Front Pharmacol* 10:470. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00470>
15. Näätänen R, Kujala T, Winkler I (2011) Auditory processing that leads to conscious perception: A unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses. *Psychophysiology* 48:4–22. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01114.x>
16. Näätänen R, Kähkönen S (2009) Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: A review. *Int J Neuropsychopharmacol* 12:125–135. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009322>
17. Javitt DC, Doneshka P, Zylberman I, Ritter W, Vaughan HG (1993) Impairment of early cortical processing in schizophrenia: An event-related potential confirmation study. *Biol Psychiatry* 33:513–519. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90005-X](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90005-X)
18. Michie PT (2001) What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *Int J Psychophysiol* 42:177–194. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00166-0](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00166-0)
19. O'Reilly JA, Conway BA (2021) Classical and controlled auditory mismatch responses to multiple physical deviances in anaesthetised and conscious mice. *Eur J Neurosci* 53:1839–1854. <https://doi.org/10.1111/ejn.15072>
20. Ross JM, Hamm JP (2020) Cortical Microcircuit Mechanisms of Mismatch Negativity and Its Underlying Subcomponents. *Front Neural Circuits* 14:13. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.00013>
21. Bradaia A, Trube G, Stalder H, Norcross RD, Ozmen L, Wettstein JG, Pinard A, Buchy D, Gassmann M, Hoener MC, Bettler B (2009) The selective antagonist EPPTB reveals TAAR1-mediated regulatory mechanisms in dopaminergic neurons of the mesolimbic system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:20081–20086. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906522106>
22. Revel FG, Moreau J-L, Gainetdinov RR, Bradaia A, Sotnikova TD, Mory R, Durkin S, Zbinden KG, Norcross R, Meyer CA, Metzler V, Chaboz S, Ozmen L, Trube G, Pouzet B, Bettler B, Caron MG, Wettstein JG, Hoener MC (2011) TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:8485–8490. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103029108>
23. Espinoza S, Salahpour A, Masri B, Sotnikova TD, Messa M, Barak LS, Caron MG, Gainetdinov RR (2011) Functional Interaction between Trace Amine-Associated Receptor 1 and Dopamine D2 Receptor. *Mol Pharmacol* 80:416–425. <https://doi.org/10.1124/mol.111.073304>
24. Revel FG, Moreau JL, Pouzet B, Mory R, Bradaia A, Buchy D, Metzler V, Chaboz S, Groebke Zbinden K, Galley G, Norcross RD, Tuerck D, Bruns A, Morairty SR, Kilduff TS,

- Wallace TL, Risterucci C, Wettstein JG, Hoener MC (2013) A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Mol Psychiatry* 18:543–556.
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.57>
25. Thorn DA, Jing L, Qiu Y, Gancarz-Kausch AM, Galuska CM, Dietz DM, Zhang Y, Li JX (2014) Effects of the trace amine-associated receptor 1 agonist RO5263397 on abuse-related effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology* 39:2309–2316.
<https://doi.org/10.1038/npp.2014.91>
 26. Cotter R, Pei Y, Mus L, Harmeier A, Gainetdinov RR, Hoener MC, Canales JJ (2015) The trace amine-associated receptor 1 modulates methamphetamine's neurochemical and behavioral effects. *Front Neurosci* 9:39.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00039>
 27. Liu JF, Seaman R, Siemian JN, Bhimani R, Johnson B, Zhang Y, Zhu Q, Hoener MC, Park J, Dietz DM, Li JX (2018) Role of trace amine-associated receptor 1 in nicotine's behavioral and neurochemical effects. *Neuropsychopharmacology* 43:2435–2444.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0017-9>
 28. Dedic N, Dworak H, Zeni C, Rutigliano G, Howes OD (2021) Therapeutic Potential of TAAR1 Agonists in Schizophrenia: Evidence from Preclinical Models and Clinical Studies. *Int J Mol Sci* 22:13185.
<https://doi.org/10.3390/ijms222413185>
 29. Adler LE, Olincy A, Waldo M, Harris JG, Griffith J, Stevens K, Flach K, Nagamoto H, Bickford P, Leonard S, Freedman R (1998) Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24:189–202.
 30. Duque D, Malmierca MS, Caspary DM (2014) Modulation of stimulus-specific adaptation by GABAA receptor activation or blockade in the medial geniculate body of the anaesthetized rat. *J Physiol* 592:729–743.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261941>
 31. Nelken I (2014) Stimulus-specific adaptation and deviance detection in the auditory system: experiments and models. *Biol Cybern* 108:655–663.
<https://doi.org/10.1007/s00422-014-0585-7>
 32. Natan RG, Briguglio JJ, Mwilambwe-Tshilobo L, Jones SI, Aizenberg M, Goldberg EM, Geffen MN (2015) Complementary control of sensory adaptation by two types of cortical interneurons. *Elife* 4: e09868.
<https://doi.org/10.7554/eLife.09868>
 33. Malmierca MS, Anderson LA, Antunes FM (2015) The cortical modulation of stimulus-specific adaptation in the auditory midbrain and thalamus: A potential neuronal correlate for predictive coding. *Front Syst Neurosci* 9:19.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00019>
 34. Leo D, Mus L, Espinoza S, Hoener MC, Sotnikova TD, Gainetdinov RR (2014) Taar1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: Role of D2 dopamine autoreceptors. *Neuropharmacology* 81:283–291.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.02.007>
 35. Kähkönen S, Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Kaakkola S, Näätänen R, Huttunen J, Pekkonen E (2001) Effects of haloperidol on selective attention: A combined whole-head MEG and high-resolution EEG study. *Neuropsychopharmacology* 25:498–504.
[https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00255-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00255-X)
 36. Valdés-Baizabal C, Carbajal GV, Pérez-González D, Malmierca MS (2020) Dopamine modulates subcortical responses to surprising sounds. *PLoS Biol* 18: e3000744.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000744>
 37. Ehlers CL, Wall TL, Chaplin RI (1991) Long latency event-related potentials in rats: Effects of dopaminergic and serotonergic depletions. *Pharmacol Biochem Behav* 38:789–793.
[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90243-U](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90243-U)
 38. Ahveninen J, Kähkönen S, Pennanen S, Liesivuori J, Ilmoniemi RJ, Jääskeläinen IP (2002) Tryptophan depletion effects on EEG and MEG responses suggest serotonergic modulation of auditory involuntary attention in humans. *Neuroimage* 16:1052–1061.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1142>
 39. Kähkönen S, Mäkinen V, Jääskeläinen IP, Pennanen S, Liesivuori J, Ahveninen J (2005) Serotonergic modulation of mismatch negativity. *Psychiatry Res – Neuroimaging* 138:61–74.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.09.006>
 40. Pan W, Lyu K, Zhang H, Li C, Chen P, Ying M, Chen F, Tang J (2020) Attenuation of auditory mismatch negativity in serotonin transporter knockout mice with anxiety-related behaviors. *Behav Brain Res* 379:112387.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112387>
 41. Shen HW, Hagino Y, Kobayashi K, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I (2004) Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 29:1790–1799.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300476>

STIMULUS SPECIFIC ADAPTATION IS IMPAIRED IN TRACE AMINE-ASSOCIATED RECEPTOR 1 (TAAR1) KNOCKOUT MICE

V. M. Knyazeva^{a, #}, E. S. Dmitrieva^a, N. V. Polyakova^a, Y. A. Simon^a,
L. N. Stankevich^a, A. Y. Aleksandrov^a, and A. A. Aleksandrov^a

^a St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

[#]e-mail: v.m.knyazeva@spbu.ru

TAAR1 is known as the neuromodulator of monoaminergic systems, providing a negative regulation of dopaminergic and serotonergic neuronal activity. The ability of TAAR1 to regulate monoaminergic systems determines its prominent role in psychiatric and neurological disorders. The present study aimed to provide further evidence for the role of TAAR1 in mismatch negativity (MMN) generation. The electroencephalogram was registered in freely moving TAAR1 knockout and wild-type mice. As the MMN response reflects a combination of stimulus-specific adaptation (SSA) and deviance detection (DD) response, we compared standard and deviant stimuli to the multi-standard control. The difference observed between the high-adapted standard and low-adapted control stimuli together with the similar response to deviant and control stimuli suggests that the MMN-like response in wild type mice most likely reflects the SSA. On the other hand, TAAR1 knockout mice show no difference between standard, deviant, and control stimuli. That possibly indicates that the SSA to repetitive stimuli is violated in TAAR-KO mice.

Keywords: trace amine associated receptors, TAAR1, mismatch negativity (MMN), stimulus specific adaptation (SSA), auditory event related potentials (ERPs), oddball paradigm