БИОХИМИЯ, 2021, том 86, вып. 6, с. 755 – 770

УДК 577.25, 577.171.6

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСПРЕССИИ HOMER1 В ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СТРЕССУ

Обзор

© 2021 В.В. Решетников[1,2]*, Н.П. Бондарь[1,3]

[1] *Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, Россия; электронная почта: vasiliyreshetnikov@bionet.nsc.ru*

[2] *Научно-технологический университет «Сириус», 354340 Сочи, Россия*

[3] *Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, Россия*

Поступила в редакцию 05.10.2020
После доработки 25.02.2021
Принята к публикации 05.03.2021

Стресс нарушает процессы синаптической пластичности и является значимым фактором риска различных психических расстройств, таких как депрессия и тревожное расстройство. Homer1 является важным компонентом постсинаптической плотности – конститутивно экспрессирующиеся длинные изоформы Homer1b и Homer1c связывают метаботропные рецепторы глутамата первой группы mGluR1 и mGluR5 и другие эффекторные белки, формируя постсинаптический белковый скаффолд. Активация mGluR1/5 – Homer1b/c регулирует активность NMDA- и AMPA-рецепторов, а также гомеостаз Ca^{2+}, модулируя таким образом различные формы синаптической пластичности. Как результат индуцируемой альтернативной терминации трансляции образуется белок Homer1a с доминантно-негативными свойствами. Экспрессия усеченной изоформы в ответ на активацию нейрона приводит к нарушению взаимодействия Homer1b/c с адаптерными белками, активирует лиганд-независимую сигнальную трансдукцию через mGluR1/5, приводит к подавлению AMPA- и NMDA-опосредованной передачи сигнала и, таким образом, запускает ремоделинг постсинаптического белкового скаффолда, подавляя долговременную потенциацию. Исследования на животных моделях подтверждают, что Homer1a-зависимый ремоделинг, по всей видимости, играет важную роль в чувствительности к стрессу, а сам Homer1a может рассматриваться как нейропротектор. В данном обзоре мы исследуем влияние различных животных моделей стресса на экспрессию Homer1, а также вклад генетических вариантов HOMER1 у людей в поведение, структурные и функциональные особенности мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс, депрессия, синаптическая пластичность, Homer1, метаботропные рецепторы глутамата.

DOI: 10.31857/S0320972521060014

ВВЕДЕНИЕ

Стресс нарушает баланс между возбуждающими и тормозными сигналами в головном мозге, который поддерживается главным образом путем изменения активности глутаматергической (возбуждающей) и ГАМКергической (ингибиторной) систем. Нарушение этого баланса приводит к морфологическим изменениям и реорганизации дендритной сети в различных структурах головного мозга [1]. Устойчивые отклонения уровня глутамата от нормы могут играть ключевую роль в долгосрочных структурных и функциональных нарушениях синаптической пластичности, связанных с различными психическими расстройствами [2]. Нарушения активности глутаматергической системы обнаружены при различных заболеваниях, таких как депрессия [1–5], шизофрения [6–8] и расстройства аутистического спектра [9].

Ключевую роль в изменении синаптической пластичности в ответ на стресс играют белки постсинаптической плотности (postsynaptic density), включающие комплексы рецепторов, белки скаффолда, адаптерные белки, которые располагаются преимущественно в глутаматергических синапсах. Белки постсинаптической плотности модулируют передачу сигнала, объединяя синаптические сигналы от пресинаптических нейронов и различных нейротрансмиттерных систем, преимущественно посредством глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAR) и метаботропных рецепторов глута-

Принятые сокращения: AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; mGluR – метаботропный рецептор глутамата; mGluR1/5 – метаботропные рецепторы глутамата первой группы, 1 и 5; NMDA – N-метил-D-аспартат; LTD – долговременная депрессия; LTP – долговременная потенциация.

* Адресат для корреспонденции.

мата первой группы (mGluR1 и mGluR5). Скаффолд-белок Homer1 связывается с mGluR1, mGluR5 [10] и адаптерными белками, в частности с семейством скаффолд-белков Shank [10], фосфолипазой С-бета [11, 12], рецептором 1-4-5-инозитолтрифосфата (IP3) [13, 14], TRPC-каналами (transient receptor potential canonical) [13, 14], рианодиновыми рецепторами RyRs [15] и селективно с Ca^{2+}-каналами L-типа [16], регулируя передачу сигнала, гомеостаз Ca^{2+}, долговременную потенциацию (long-term potentiation, LTP) и долговременную депрессию (long-term depression, LTD) [17, 18]. Поскольку нарушения передачи глутамата наблюдаются при множестве стресс-индуцированных патологий, мы предположили, что Homer1 может рассматриваться как важный компонент чувствительности/устойчивости к стрессу. Работы последних двух десятилетий демонстрируют, что изменение экспрессии Homer1 или его доминантно-негативной изоформы Homer1a наблюдается у животных после стресса ограничения подвижности (restrain stress) [19], стресса социальных поражений (social defeat stress) [20], а также у взрослых животных, подвергнутых пренатальному стрессу (prenatal stress) [21]. Кроме того, показано, что экспрессия Homer1 изменяется после терапии анксиолитиками и антидепрессантам [22]. Тем не менее, несмотря на интенсивное изучение Homer1 в синаптической пластичности, все еще мало известно, какую роль играет изменение соотношения его изоформ в чувствительности к стрессу, а также при стресс-индуцированных психических расстройствах.

СТРУКТУРА HOMER1

Homer1 имеет 9 белковых изоформ, 3 из которых (Homer1b, Homer1c и Homer1d) являются «длинными» изоформами, содержащими все функциональные домены; у двух других (Homer1a и Ania3 (Homer1m)) отсутствует *C*-концевой домен; у 4 изоформ (Homer1e, f, g и h) отсутствуют частично или полностью оба функциональных домена [23]. В нашем обзоре мы остановимся на 4-х наиболее изученных изоформах (Homer1a, Homer1b, Homer1c и Ania3), поскольку только для них показана функциональная активность.

В состоянии покоя в нейронах ген *Homer1* транскрибируется с образованием конститутивных транскриптов *Homer1b/c*. Активация нейронов стимулирует транскрипцию генов раннего ответа (immediate early genes), в частности коротких транскриптов *Homer1a* и *Ania3*, экспрессия которых обеспечивает адаптацию к стрессу на молекулярном уровне. Механизм переключения экспрессии с длинных транскриптов на короткие не полностью ясен; считается, что он может быть связан с преждевременной остановкой РНК-полимеразы II, расщеплением мРНК и полиаденилированием образовавшегося 3′-конца [24]. Показано, что важную роль в этом играет транскрипционный фактор MEF2 и регуляторная последовательность TTGTTGGG, расположенная рядом с участком терминации транскрипции коротких изоформ *Homer1* [24].

Homer1 имеет консервативный регион, включающий в себя *N*-концевой EVH1 (WH1, RanBP1-WASP) домен, который связывает консенсную пролин-богатую последовательность (Pro-Pro-X-X-Phe), а также так называемый пролиновый мотив (P-мотив) – последовательность из 5 аминокислот (Ser-Pro-Leu-Thr-Pro) [23]. Домен EVH1 связывается со множеством адаптерных белков, рецепторов и лигандов (см. подробные обзоры [18, 23]). P-Мотив также может связываться и с EVH1-доменом, однако сродство с пролин-богатой последовательностью значительно сильнее [25]. В связи с этим P-мотив связывается с соседними EVH1-доменами только в отсутствие доступных Pro-Pro-X-X-Phe мотивов, препятствуя мультимеризации комплексов Homer1–рецептор/эффекторный белок. Таким образом, P-мотив играет важную роль в регуляции кластеризации Homer1 [25].

У длинных изоформ (Homer1b, Homer1c) также есть *C*-концевой (coiled-coil, CC) домен, обеспечивающий мультимеризацию этих изоформ за счет связывания между собой специфических мотивов типа лейциновая застежка (leucine zipper) [26]. Изоформы Homer1b и Homer1c имеют схожую структуру и функции, отличаясь только последовательностью из 12 аминокислотных остатков, функциональная роль которых до конца не выяснена (рис. 1). Мультимерные комплексы Homer1b/c позволяют связывать множество различных эффекторных белков, обеспечивая высокую скорость синаптической передачи на постсинаптической мембране. У транскриптов *Homer1a* и *Ania3* отсутствует последовательность, кодирующая CC-домен, однако в 3′-нетранслируемой области (3′-UTR) содержится множество AUUUA-повторов, характерных для генов раннего ответа [26, 27]. Наличие таких повторов снижает стабильность мРНК, что приводит к ее селективной деградации [28]. Усеченные транскрипты содержат 5–6 экзонов вместо 10 у полноразмерных *Homer1b* и *Homer1c*. Homer1a и Ania3 отличаются друг от друга *C*-концевой последовательностью (рис. 1), чья функциональная роль также не ясна. Однако следует отметить, что паттерн

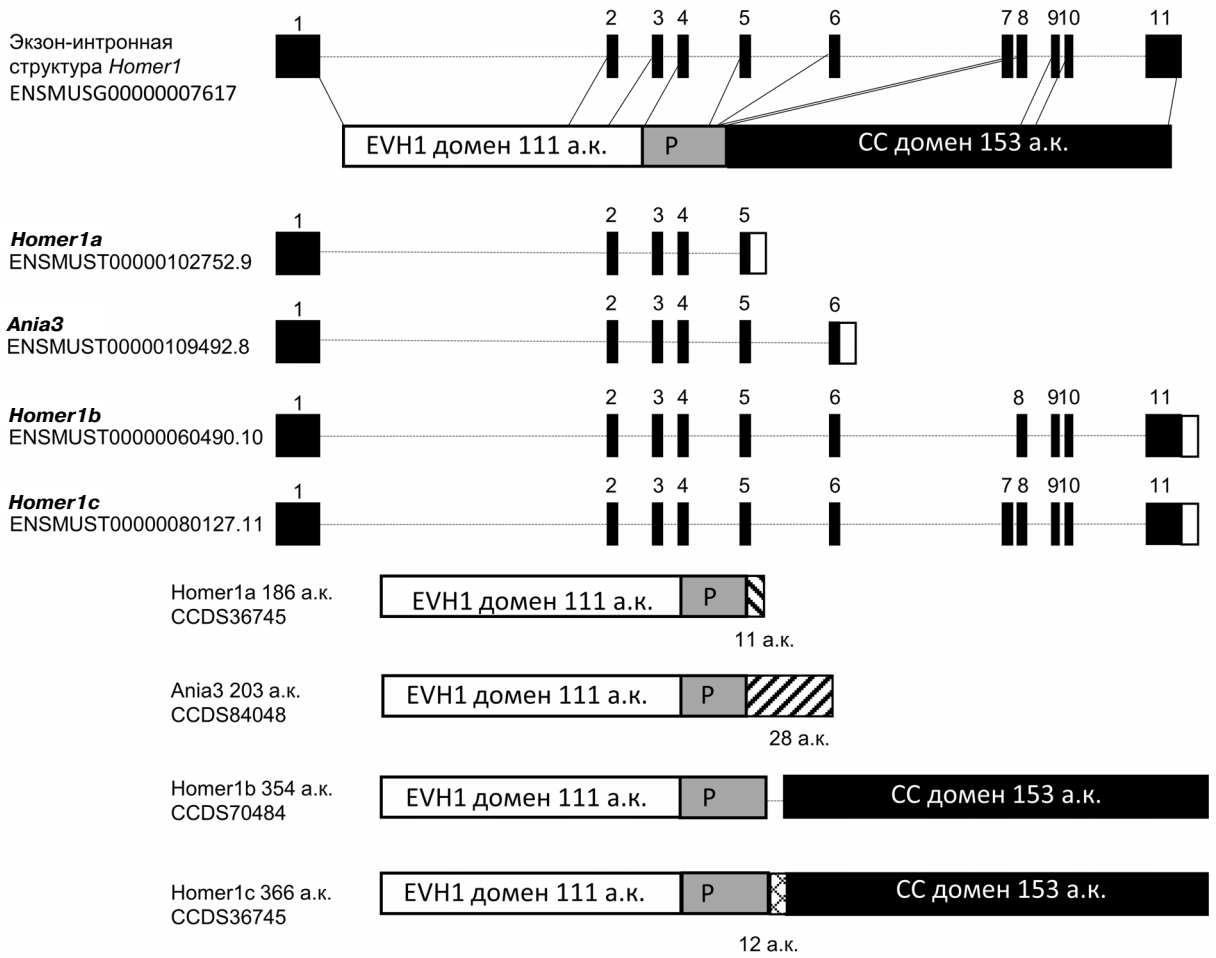

Рис. 1. Структура транскриптов *Homer1* и его белковых изоформ. *Homer1* содержит 11 экзонов. Первые 4 экзона кодируют EVH1-домен; 5-й экзон – P-мотив; 8–11 экзоны кодируют CC-домен

экспрессии мРНК Homer1a и Ania3 в ответ на нейрональную активацию различен: экспрессия мРНК Homer1a достигает пика уже через час, в то время как Ania3 – только через 4 ч [29].

Отсутствие CC-домена у изоформ Homer1a и Ania3 не позволяет им образовывать олигомерные комплексы друг с другом, однако наличие EVH1-домена обеспечивает их взаимодействие с пролин-богатыми мотивами различных рецепторов, в том числе mGluR1/5 и адаптерными белками. Таким образом, обе короткие изоформы выполняют доминантно-негативную роль, «захватывая» целевые для Homer1b и Homer1c молекулы и приводя к диссоциации белковых комплексов с Homer1b/c на постсинаптической мембране. Нарушение связей Homer1b/c, индуцированное Homer1a, приводит к снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [30] и ингибированию путей сигнальной трансдукции, что в совокупности способствует ремоделированию постсинаптической плотности. Следует отметить, что во многих работах короткие изоформы не разделяют на Homer1a и Ania3, как и длинные – на b и c, поэтому функциональная роль отдельных изоформ остается малоисследованной.

РОЛЬ HOMER1 В СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

Скорость и длительность синаптической передачи, а также способность адекватной реакции клетки в ответ на внешние стимулы являются неотъемлемыми компонентами синаптической пластичности. Несмотря на множество белковых взаимодействий Homer1, вероятнее всего его основная роль в синаптической пластичности связана с взаимодействием с mGuR1/5 [10, 17, 18, 26, 31]. Комплексы mGluR1/5 – Homer1b/c являются необходимыми компонентами осуществления LTP [32], LTD [33–35] и депотенциации [36]. Следует отметить, что молекулярные механизмы mGluR1/5-опосредованного запуска

LTP и LTD схожи и, по всей вероятности, запуск LTP или LTD определяется активностью других компонентов системы [32]. Каноническая передача сигнала mGluR1/5 происходит через активацию фосфолипазы C субъединицей Gqα, продукта диссоциации гетеродимерного комплекса G-белка mGluR1/5 в результате связывания лиганда с рецептором (рис. 2, *а*) [37]. Фосфолипаза C стимулирует гидролиз фосфоинозитидов с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерола (DAG). IP3, связываясь со своими рецепторами на поверхности эндоплазматического ретикулума, приводит к высвобождению Ca^{2+} во внутриклеточное пространство; DAG, в свою очередь, активирует протеинкиназу C [38]. Оба этих механизма лежат в основе mGluR1/5-опосредованной активации сигнальный путей через митоген-активируемую киназу (MAPK), механистическую мишень рапамицина (mTOR) и белок, связывающий cAMP-чувствительный элемент (cAMP-CREB) [38–40]. Помимо этого, протеинкиназа C наряду с Ca^{2+}-индуцируемой киназой Camk2b напрямую фосфорилируют *C*-конец субъединиц AMPA-рецептора, обеспечивая их стабильность на постсинаптической мембране.

Агломераты mGluR1/5–Homer1b/c располагаются в пресинаптической области или встрое-

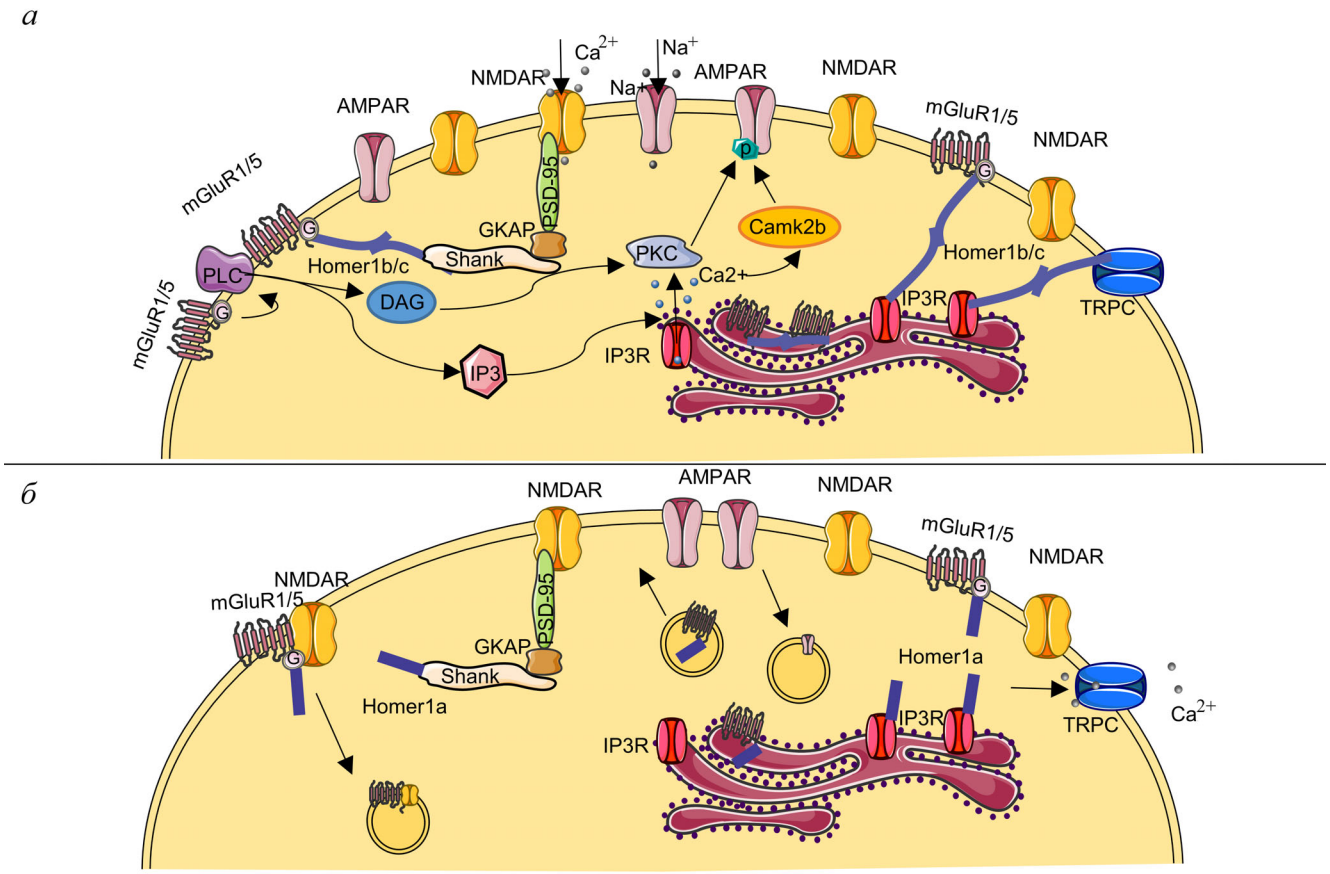

Рис. 2. Схематическое изображение постсинаптической мембраны и роли Homer1. *а* – Конститутивно экспрессирующаяся изоформа Homer1b/c обеспечивает взаимосвязь mGluR1/5 с NMDAR через белок-белковые комплексы Shank – GKAP – PSD-95, а также связь mGluR/5 и кальциевых каналов TRPC с IP3R на постсинаптической мембране. Формирование скаффолда Homer1b/c с другими белками способствует долговременной потенциации и эффективной сигнальной трансдукции. Высвобождение депонированного Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума во внутриклеточное пространство приводит к активации протеинкиназы Camk2b, которая совместно с протеинкиназой C участвует в фосфорилировании *C*-конца субъединиц AMPAR. Такое взаимодействие препятствует эндоцитозу AMPAR, способствуя их стабилизации на поверхности постсинаптической мембраны. *б* – Молекулярные механизмы Homer1a-зависимого снижения синаптической передачи (downscaling). Короткая изоформа Homer1a конкурирует с Homer1b/c за сайты связывания, приводя к нарушению мультимерных комплексов mGluR1/5–Homer1b/c–Shank и mGluR1/5–Homer1b/c–IP3R, приводя к переключению активации mGluR1/5 на лиганд-независимую форму. Комплексы mGluR1/5–Homer1a способны ингибировать активность NMDAR с помощью β-субъединицы G-белка mGluR1/5, приводя к их эндоцитозу. Снижение уровня протеинкиназ приводит к уменьшению фосфорилирования субъединиц AMPAR, что приводит к их последующему эндоцитозу, поскольку нефосфорилированные формы менее стабильны. (С цветными вариантами рис. 2 и 3 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/)

ны в мембрану эндоплазматического ретикулума [40, 41]. Мультимерные комплексы Homer1b/c посредством белок-белковых взаимодействий способны образовывать регуляторные сети, такие как mGluR1/5 – Homer1b/c – Shank – GKAP – PSD-95. Последние повышают эффективность сигнальной трансдукции через NMDAR и являются структурными компонентами постсинаптической плотности [18, 42, 43]. Кроме того, связывание комплекса mGluR1/5–Homer1b/c с эндоплазматическими рецепторами IP3 обеспечивает регуляцию гомеостаза Ca^{2+} [44]. Таким образом, взаимодействие с различными адаптерными белками в постсинаптической плотности, а также необходимость участия Homer1b/c для созревания дендритных шипиков [44–46] свидетельствуют в пользу того, что Homer1b/c необходим в создании «арматуры» постсинаптической плотности.

Короткая изоформа Homer1a конкурирует с Homer1b/c за связывание с адаптерными белками, приводя к диссоциации агломератов Homer1b/c – Shank – GKAP – PSD-95 в дозозависимой форме (рис. 2, *б*) [42]. Помимо этого, связывание Homer1a с эндоплазматическими mGluR1/5 приводит к их перемещению в постсинаптическое пространство [47], где они могут осуществлять прямое ингибирование передачи сигнала через NMDAR путем связывания β-субъединицы G-белка рецептора mGluR1/5 с *C*-концом NR1-субъединицы NMDAR [48, 49]. Повышение экспрессии Homer1a и нарушение взаимодействия Homer1b/c–mGluR1/5 приводит к запуску лиганд-независимой активации mGluR1/5 [17, 47, 50]. Активация этих глутаматных рецепторов приводит к снижению количества AMPAR на постсинаптической мембране за счет уменьшения фосфорилирования GluA2-субъединицы AMPAR и усилению их эндоцитоза (см. детальный обзор механизма в работах [17, 18, 50, 51]). Индуцированное Homer1a снижение эффективности синаптической передачи за счёт действия mGluR1/5 лежит в основе так называемой гомеостатической синаптической пластичности, которая направлена на поддержание долгосрочной стабильности молекулярных сетей [52]. Таким образом, повышенная экспрессия Homer1a приводит к ремоделированию постсинаптической плотности. Функционально эти изменения сопровождаются подавлением долговременной потенциации и способствуют снижению эффективности синаптической передачи [53, 54], а также редукции размера синапса и количества зрелых шипиков в дендрите [46]. В противоположность этим данным, некоторые работы свидетельствуют о том, что экспрессия Homer1a усиливает синаптическую передачу за счёт независимой от глутамата mGluR5-опосредованного усиления экспрессии и количества AMPAR на постсинаптической мембране [55, 56]. Механизм подобной активации глутаматергической передачи не ясен, поскольку в работе Holz et al. [56], как и других соответствующих исследованиях, показано, что усиление экспрессии Homer1a приводит к дефосфорилированию субъединиц AMPAR. При этом считается, что дефосфорилирование приводит к снижению количества AMPAR на постсинаптической мембране [57]. В связи с указанными данными мы считаем, что утверждение об усилении экспрессии Homer1a, приводящей к усилению AMPA-опосредуемой передаче сигнала, требуют дальнейшей проверки. Возможно, наблюдаемые в этих работах эффекты были вызваны методическими особенностями увеличения количества Homer1a. В частности, в работе Holz et al. [56] Homer1a был синтезирован в бактериальных клетках и доставлен в нейроны в составе белковой конструкции TAT–Homer1a. Согласно нашему предположению, такой способ может влиять на синаптическую пластичность ввиду избирательного проникновения Homer1a только в некоторые из множества различающихся синапсов [58].

ОСТРЫЙ СТРЕСС ПРИВОДИТ К ИНДУКЦИИ ЭКСПРЕССИИ Homer1a

Острый стресс приводит к активации нейронов и значительно увеличивает скорость инициации транскрипции *Homer1* с образованием коротких транскриптов *Homer1a* и *Ania3* [27]. Показано, что тест условно-рефлекторного замирания (contextual fear conditioning) приводит к устойчивому усилению экспрессии Homer1a в различных регионах гиппокампа и миндалине, которое наблюдается уже через 30 мин после стрессового воздействия и сохраняется до 24 ч [59, 60] (таблица). Стресс, вызванный страхом хищника, также приводит к индукции экспрессии транскрипта *Homer1a* в различных регионах мозга, таких как гиппокамп, гипоталамус и миндалины [61]. Причем уровень экспрессии *Homer1a* в этих структурах коррелирует с длительностью реакции замирания (freezing) [61]. Интересно, что схожие результаты были получены после однократного воздействия стресса социального поражения (social defeat stress) у взрослых самцов мышиной линии C57BL: в данном случае увеличения экспрессии Homer1a не наблюдалось, однако уровень транскрипта Homer1b/c был снижен. Вероятно, это привело к изменению соотношения Homer1a / Homer1b/c

Стресс-индуцированные изменения в экспрессии Homer1

Вид (линия)	Возраст	Тип стрессора	Время стрессирования	Забор материала	Структура мозга	Методика	Экспрессия Homer1	Ссылки
Крысы Lister Hooded	взрослые ♂	модель условно-рефлекторного замирания (Contextual fear conditioning)	однократное	через 30 мин 1 ч 4 ч 24 ч	области CA1, CA3 и DG dHIP (Bregma –3,5 мм)	*in situ*	*Homer1b/c* – без изменений во всех исследованных регионах; *Homer1a* ↑ в CA1 через 30 мин, 2 и 4 ч DG ↑ через 30 мин; Ania3 ↑ в CA1, CA3 и DG через 30 мин	[59]
Мыши C57BL/6J	взрослые (6–10 нед.) ♂	модель условно-рефлекторного замирания (Contextual fear conditioning)	однократное	через 2 ч	HIP; AMY	qPCR	*Homer1a* ↑ как в HIP, так и в AMY *Homer1c* без изменений	[60]
Крысы Sprague Dawley	взрослые ♂	воздействие хищника	однократное в течение 15 мин	через 1 ч	PVN (Bregma –1,80 мм); AMY, DG, CA1, CA3 (Bregma –3,14 мм)	*in situ*	*Homer1a* ↑ во всех структурах	[61]
Мыши C57BL/6N	взрослые (12 нед.) ♂	стресс социального поражения	однократное в течение 5 мин	через 1 ч 4 ч 8 ч 24 ч	CA1 зона гиппокампа	*in situ*	*Homer1a* без изменений ни в одной временной точке; *Homer1b/c* ↓ через 4 и 8 ч	[20]
Крысы Sprague Dawley	взрослые ♂	воздействие током (Foot shock)	40 мин	через 1 сут 7 сут 14 сут	HIP	qPCR; Western blotting	Homer1 ↑ через 7 сут; *Homer1b/c* без изменений	[105]
Крысы Sprague Dawley	взрослые ♂	воздействие током (Foot shock)	40 мин	через 24 ч 7 сут 14 сут	mPFC	qPCR	*Homer1b/c* ↓ через 24 ч	[62]
Крысы Wistar	взрослые ♂	стресс ограничения подвижности	повторяющееся 6 ч/сут в течение 21 сут	через 18 ч	HIP	Western blotting	Homer1b/c ↑	[63]
Крысы Wistar	взрослые ♂	стресс ограничения подвижности	повторяющееся 6 ч/сут в течение 21 сут	через 18 ч	HIP	qPCR	*Homer1b/c* ↑	[19]
Мыши C57BL/6N	взрослые (12 нед.) ♂	стресс социального поражения	повторяющееся 1 раз в сут в течение 21 сут	через 24 ч	DG, CA1, CA3 зоны dHIP	*in situ*	*Homer1b/c* ↑ в CA1, CA3; *Homer1a* без изменений	[64]
Мыши C57BL/6N	взрослые (7-8 нед.) ♂	стресс социального поражения + стресс ограничения подвижности	повторяющееся 1 раз в сут в течение 10 сут + повторяющееся 2 ч/сут в течение 21 сут	через 120 ч через 72 ч	mPFC, HIP, AMY HIP	qPCR; Western blotting	Homer1b/c ↑ в HIP у животных, чувствительных к стрессу социального поражения Homer1a без изменений Homer1b/c ↑ HIP	[65]
Крысы Wistar	взрослые (170 г) ♂	хронический мягкий стресс	повторяющееся в течение 42 сут	N/A	FC	qPCR	*Homer1b/c* ↓	[68]
Крысы Wistar	подростки (5–6 нед.) ♂	хронический мягкий стресс	повторяющееся в течение 56 сут	N/A	mPFC	протеомный анализ	Homer1b/c ↑	[69]

Окончание таблицы

Вид (линия)	Возраст	Тип стрессора	Время стрессирования	Забор материала	Структура мозга	Методика	Экспрессия Homer1	Ссылки
Мыши C57BL/6J	взрослые (8–10 нед.) ♂	хронический мягкий стресс	повторяющееся в течение 57 сут	через 120 ч	HIP; PFC	Western blotting	Homer1a ↓ в HIP и PFC	[66]
Мыши C57BL/6J	взрослые (15–16 нед.) ♂	стресс социального поражения + комбинация раннего постнатального и стресса социального поражения во взрослом возрасте	стресс социальных поражений 1 раз в день в течение 15 сут; ранний постнатальный: отделение детенышей от матерей на 3 ч 1 раз в день со 2 по 14 постнатальный день	через 48 ч после последней социальной конфронтации	PFC	RNA-seq; qPCR	*Homer1a* ↓ у группы с комбинацией стрессов	[67]
Мыши C57BL/6J	взрослые (12–15 нед.) ♀	ранний постнатальный стресс	отделение детенышей от матерей на 15 мин или 180 мин 1 раз в день со 2 по 14 постнатальный день	во взрослом возрасте	dHIP (Bregma –1,86 — –2,16 мм); PFC	qPCR	*Homer1a* без изменений в обеих группах; *Homer1b/c* без изменений в обеих группах	[74]
Мыши C57BL/6J	взрослые (12–15 нед.) ♂	ранний постнатальный стресс	отделение детенышей от матерей на 180 мин 1 раз в день со 2 по 14 постнатальный день + однократное отделение от матерей на 24 ч на 9 постнатальный день	во взрослом возрасте	PFC	RNA-seq	у группы с хроническим постнатальным стрессом общая экспрессия *Homer1*↓, но *Homer1a* и *Homer1b/c* по отдельности не были изменены; у группы с однократным отделением *Homer1*, *Homer1a*, *Homer1b/c* без изменений	неопубликованные результаты, NCBI BioProject PRJNA649640
Мыши C57BL/6	детеныши (15 сут) ♂	ранний постнатальный стресс	отделение детенышей от матерей на 180 мин 1 раз в день со 2 по 14 постнатальный день + однократное отделение от матерей на 24 ч на 9 постнатальный день	на 15-й постнатальный день	PFC	RNA-seq	*Homer1*, *Homer1a*, *Homer1b/c* без изменений в обеих группах (с однократным и хроническим отделением)	неопубликованные результаты, NCBI BioProject PRJNA649640
Крысы Sprague Dawley	ювенильные (21 сут) ♀	пренатальный стресс, связанный с ограничением подвижности матери	повторяющееся (3 раза в сут по 30 мин на протяжении 7 последних дней гестации)	на 21-й постнатальный день	AMY; HIP; PFC	Western blotting	Homer1a ↑ в AMY, HIP и PFC; Homer1b/c ↑ в PFC	[73]
Крысы Sprague Dawley	взрослые (17 нед.) ♂	пренатальный стресс, связанный с ограничением подвижности матери	повторяющееся (3 раза в сут по 45 мин, начиная с 11-го дня гестации)	во взрослом возрасте	AMY; dHIP; PFC	*in situ*	*Homer1a* ↑ AMY и ↓ в HIP и PFC; *Homer1b/c* ↓ в AMY	[21]

Примечание. PVN – паравентрикулярные ядра гипоталамуса, AMY – миндалина, HIP – гиппокамп, dHIP – дорсальный гиппокамп, PFC – префронтальная кора, mPFC – медиальная префронтальная кора, ↑ – усиление экспрессии, ↓ – снижение экспрессии, N/A – нет данных.

в дорсальном гиппокампе и сопровождалось нарушениями пространственной памяти [20]. Однако эти негативные эффекты стресса на пространственную память были нивелированы как с помощью направленной оверэкспрессии транскрипта *Homer1b/c* в дорсальном гиппокампе, так и после введения антагониста mGluR5 (3-2-метил-4-тиазолил-этинил-пиридин, MTEP) за 5 мин до процедуры стресса социального поражения [20]. У крыс, на которых воздействовали электрическим током (foot shock), в префронтальной коре была снижена экспрессия Homer1b/c через 24 ч после воздействия [62]. В целом, индукция экспрессии изоформы Homer1a вне зависимости от типа стресса наблюдается в ответ на различные типы стимулов, такие как химически индуцированная нейрональная деполяризация, эпилептическая активность, травматическое повреждение, использование психостимуляторов, физическая активность и, наконец, стресс, вызванный негативными факторами окружающей среды или новой обстановкой (см. обзоры [18, 22]). Таким образом, предположительно, индукция экспрессии Homer1a при остром стрессе неспецифична и играет роль в подавлении LTP и ремоделинге синаптической плотности.

РОЛЬ Homer1 В АДАПТАЦИИ К ХРОНИЧЕСКОМУ СТРЕССУ

Хронический, как и острый, стресс также влияет на уровень экспрессии различных изоформ Homer1. Так, у крыс, подвергнутых хроническому стрессу ограничения подвижности (6 ч/день в течение 21 дня), в гиппокампе было повышено содержание изоформы Homer1b/c [63] и уровень мРНК этих транскриптов [19] через 18 ч после последней процедуры стресса. Аналогичные изменения в экспрессии Homer1b/c в дорсальном гиппокампе наблюдались и после хронического стресса социальных поражений [64]. Помимо этого, в работе Wagner et al. [64] было показано, что хронический стресс социальных поражений приводит к снижению числа комплексов Homer1b/c–mGluR5 по сравнению с контролем, при том что содержание самих белков Homer1b/c и mGluR5 между группами было схожим. Элегантное исследование на мышах [65] показало, что у животных, чувствительных к хроническому стрессу социальных поражений, и у животных с хроническим стрессом ограничения подвижности наблюдается схожее повышение экспрессии Homer1b/c в гиппокампе. Уровень экспрессии этой изоформы имел негативную корреляцию с параметрами социального поведения (social interaction ratio) и позитивную корреляцию с параметрами депрессивно-подобного поведения (sucrose preference), которые были оценены у этих животных после хронического стресса. Кроме того, авторы этого исследования показали, что у животных, чувствительных к хроническому стрессу социальных поражений, наблюдается усиление mGluR-опосредованной долговременной депрессии и снижение уровня экспрессии субъединиц AMPA-рецепторов (GluA1, GluA2). Авторы предполагают, что повышение сигналинга, опосредованного комплексом mGluR–Homer1b/c, приводит к высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума, который, в свою очередь, активирует PERK-eIF2α и CREB сигнальный путь в гиппокампе: уровень фосфорилированных форм PERK, eIF2α и CREB оказался повышен у группы чувствительных к стрессу животных. Аналогичные эффекты были получены на модели хронического мягкого стресса (chronic mild stress), который приводил к снижению уровня Homer1a в гиппокампе и префронтальной коре, что сопровождалось выраженным депрессивно-подобным поведением [66]. Длительное воздействие высокочастотной транскраниальной магнитной стимуляции (15 или 25 Гц с 30-го по 57-й день стрессирования), которая используется в терапии различных неврологических и психических заболеваний, сглаживает эффекты стресса как на поведенческом уровне, так и на уровне экспрессии Homer1a в различных структурах мозга [66]. Поскольку известно, что Homer1a является доминантно-негативной изоформой, можно предположить, что снижение ее количества приводит к усилению Homer1b/c-опосредованной передачи сигнала. Аналогичное снижение экспрессии Homer1 в префронтальной коре взрослых самцов мышей, главным образом за счет снижения уровня Homer1a, было показано также в нашей работе после воздействия хронического стресса социальных поражений [67].

Однако не во всех структурах мозга наблюдаются аналогичные эффекты хронического стресса на соотношение Homer1a / Homer1b/c. В вышеописанной работе Li et al. [65] на животных с хроническим стрессом социальных поражений авторы продемонстрировали изменение экспрессии Homer1b/c только в гиппокампе, в то время как уровень Homer1b/c и Homer1a в префронтальной коре и миндалине оставался неизменным. Хронический мягкий стресс в течение 6 недель приводит к снижению уровня Homer1b/c во фронтальной коре [68]. Протеомный анализ также показал, что у крыс, устойчи-

вых к хроническому мягкому стрессу, уровень Homer1b/c в префронтальной коре выше, чем у чувствительных животных [69]. Можно предположить, что подобные различия в эффектах хронического стресса на экспрессию Homer1 могут быть связаны с регион-специфичностью, методологическими различиями, типом стресса, а также методом детекции уровня белка. Принимая во внимание все эти данные, можно заключить, что наиболее воспроизводимые эффекты различных типов хронического стресса связаны с увеличением уровня Homer1b/c и снижением соотношения Homer1a / Homer1b/c в гиппокампе, причем эти молекулярные изменения напрямую связаны с чувствительностью/устойчивостью животных к хроническому стрессу.

ОТСРОЧЕННЫЕ ВО ВРЕМЕНИ ЭФФЕКТЫ СТРЕССА

Стресс в ранний период жизни (пренатальный и ранний постнатальный период) может оказывать влияние на чувствительность к нему в подростковом и взрослом возрасте. Молекулярные механизмы таких отсроченных во времени эффектов, по всей видимости, связаны с эпигенетическими изменениями, приводящими к изменению паттерна экспрессии генов [70, 71]. Экспрессия Homer1a в кортикальных структурах и гиппокампе последовательно увеличивается после рождения и достигает пика на 3-ю постнатальную неделю жизни у грызунов [31, 72]. Этот процесс совпадает с периодом интенсивной реорганизации синапсов и установления устойчивых синаптических сетей. В работе на крысах было показано, что хронический стресс в пренатальном периоде приводит к усилению экспрессии Homer1a в миндалине у ювенильных и взрослых животных [21, 73]. Однако если уровень Homer1a в гиппокампе и префронтальной коре ювенильных животных также был повышен [73], то у взрослых он был наоборот снижен [21]. Экспрессия Homer1a в гиппокампе и префронтальной коре прямо пропорционально коррелировала со временем, проведенным в светлой зоне в процессе теста светлой-темной коробки (light-dark box), в то время как экспрессия в миндалинах имела обратную корреляцию с этим параметром [21]. Наши исследования на моделях раннего постнатального стресса показали, что как хроническое отделение детенышей от матерей в течение первых двух недель жизни (по 3 ч в день), так и однократное отделение на 9-й постнатальный день (на 24 ч) не приводит к изменению уровня экспрессии Homer1 и транскриптов *Homer1a* и *Homer1b/c* в префронтальной коре самцов мышей на 15-й постнатальный день. Однако важно отметить, что во взрослом возрасте у этих мышей наблюдается снижение общей экспрессии Homer1 без изменения соотношения коротких и длинных транскриптов (неопубликованные данные, NCBI BioProject PRJNA649640). Интересно, что совокупность наших результатов демонстрирует, что отсроченные эффекты раннего постнатального стресса наблюдаются только у самцов, но не у самок мышей [74]. Снижение совокупной экспрессии гена может являться свидетельством эпигенетических изменений, произошедших в его регуляторных регионах или в генах, белковые продукты которых являются регуляторами экспрессии Homer1. С помощью *in vitro* и *in vivo* подходов было показано, что эпигенетическая регуляция Homer1 зависит от BDNF-индуцируемого сигналинга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [75], который в значительной степени подвержен влиянию раннего постнатального стресса [76, 77]. Таким образом, стресс в ранний период жизни, по всей вероятности, не оказывает прямого влияния на переключение транскрипции Homer1b/c и Homer1a, однако может оказывать влияние на активность экспрессии Homer1, которая, в свою очередь, определяет амплитуду этого переключения.

HOMER1 И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Данные, полученные с помощью полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), свидетельствуют в пользу наличия связи некоторых полиморфизмов, расположенных в регуляторных районах гена *HOMER1* человека, с депрессией [78, 79] и суицидальным поведением [80, 81]. Функциональная роль таких полиморфизмов остается не до конца изученной, однако с помощью различных биоинформатических подходов удалось предсказать возможные сайты связывания транскрипционных факторов, таких как CEBPA, REL, NFKB1, которые могут быть нарушены в случае полиморфных замен [79, 81]. Данные функциональной магнитной томографии (fMRI) показали, что наличие полиморфизма rs7713917 у человека приводит к сниженной активации префронтальной коры в процессе ожидания вознаграждения [78] и к повышенной активации – в ответ на эмоциональный стимул [82], что может свидетельствовать о снижении уровня мотивации и усилении импульсивности. Кроме того, носители такого аллеля медленнее переключали внимание в ответ на негативные стимулы, что может свидетель-

ствовать о нарушении в процессах исполнительного контроля [83]. Помимо функциональных изменений, у носителей аллеля риска (A) rs7713917 был снижен объем медиальной префронтальной коры и показатели фракционной анизотропии (fractional anisotropy) в лобном тракте [82]. Подобные структурные особенности могут свидетельствовать о снижении уровня миелинизации, что часто ассоциировано со стресс-индуцированными психическими расстройствами [84]. Следует отметить, что результаты постмортальных исследований демонстрируют схожий уровень экспрессии HOMER1 у тех, кто был подвержен депрессии при жизни и условно здоровых людей. Лишь недавнее исследование показало, что уровень HOMER1A в интернейронах стриатума был повышен у пациентов, склонных к депрессии, по сравнению с условно здоровыми индивидуумами [85]. Более того, у депрессивных пациентов часто обнаруживаются регион-специфичные изменения экспрессии mGLUR1 и mGLUR5 [5, 86], что также может свидетельствовать о нарушении HOMER1-опосредованного сигналинга. Роль HOMER1 в устойчивости к психическим заболеваниям также подтверждается тем, что носители аллелей риска гена *HOMER1* получают меньший эффект от терапии антидепрессантами [82, 87].

АКТИВАЦИЯ Homer1a И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что острый стресс приводит в основном к усилению экспрессии Homer1a в различных регионах мозга, в то время как хронический стресс наиболее часто приводит к усилению экспрессии изоформ Homer1b/c в гиппокампе. Примечательно, что изменения в соотношении Homer1a и Homer1b/c в гиппокампе или префронтальной коре могут определять устойчивость/чувствительность к стрессу [65, 67]. Эти данные хорошо согласуются с предыдущими работами, в которых показано, что индукция Homer1a в кортикальных структурах позволяет лучше приспособиться к стрессовым условиям [88] и оказывает выраженный антидепрессивный эффект [22, 89–91]. При этом усиление экспрессии Homer1a наблюдается как при терапии фармацевтическими препаратами [22], так и с помощью других воздействий, таких как транскраниальная магнитная стимуляция [89], электроконвульсивная терапия [91], депривация сна [91] и фототерапия [90].

В то же время данные экспериментов на животных по отсроченным эффектам стресса говорят том, что поведенческие нарушения и повышение чувствительности к стрессу могут быть связаны с изменением общей экспрессии Homer1, а не с изменением соотношения Homer1a к Homer1b/c. Однако можно предположить, что именно низкая скорость индукции Homer1a может быть причиной негативных поведенческих эффектов, поскольку именно действие короткой изоформы связывают с устойчивостью к стрессу. Подтверждение нашему предположению можно найти в работах на животных с нокаутом гена *Homer1*, демонстрирующие снижение исследовательской активности, повышение тревожности, ухудшение адаптивного поведения в тесте вынужденного плавания, а также нарушение сенсомоторных реакций и когнитивных функций [92, 93]. Однако восстановление экспрессии одной лишь изоформы Homer1a в префронтальной коре путем введения векторной конструкции нивелирует большинство негативных поведенческих эффектов у этих животных [93]. В то же время восстановление экспрессии Homer1b/c в префронтальной коре не приводит к каким-либо поведенческим улучшениям.

Каковы же молекулярные механизмы подобных эффектов Homer1a? На этот вопрос пока нет точного ответа. Поскольку Homer1b/c способен к модуляции различных форм синаптической пластичности в отличие от Homer1a, вероятнее всего, такие эффекты не могут объясняться только лишь изменением скорости синаптической передачи. Недавно показано, что антидепрессивные эффекты, вызванные индукцией Homer1a, связаны с активацией сигнального каскада ERK, причем как через BDNF–Ras–ERK, так и через A1R-ERK1/2 пути [22]. В вышеописанной работе Li et al. [65] авторы демонстрируют, что усиление чувствительности к стрессу связано с активностью PERK–eIF2α пути в гиппокаме. Следует отметить, что активация Homer1a в разных структурах мозга, таких как префронтальная кора и гиппокамп, может иметь противоположный эффект в стресс-индуцированном депрессивном поведении [94]. Более того, эффекты Homer1a на чувствительность к стрессу могут также зависеть от степени специфичности индукции экспрессии Homer1a – активируется ли она только в одной области мозга или сразу в нескольких [95].

Интересно, что вызванное индукцией Homer1a подавление LTP и синаптической передачи плохо согласуется с общепринятой концепцией двухфазного изменения активности глутаматергической передачи, вызванной стрессом [96–98]. Эта концепция предполагает, что острый стресс усиливает высвобождение глутамата,

встраивание AMPA- и NMDA-рецепторов в постсинаптическую мембрану, в то время как хронический стресс ассоциирован со снижением количества глутаматных рецепторов на постсинаптической мембране и подавлением передачи сигнала с помощью глутамата. Одно из возможных объяснений непоследовательности эффектов активации экспрессии Homer1a на AMPA-сигналинг может быть связано с различными временными профилями стрессорного ответа [99] и с так называемым двухфазным ремоделингом архитектуры постсинаптической мембраны [100], который предполагает, что длительная стимуляция глутаматом изначально (через 30–60 мин) приводит к нарушению Homer1b/c-содержащих постсинаптических кластеров, но спустя 4–8 ч наблюдается увеличение плотности кластеров относительно уровня до начала воздействия. В этом контексте можно рассматривать Homer1a-зависимый ремоделинг как важный компонент «переключения» синаптической передачи, а индукцию экспрессии Homer1a – как адаптацию клетки в ответ на аберрантную активацию глутаматергической передачи. Таким образом, Homer1a может выполнять нейропротекторную роль. В подтверждение этой гипотезы на культурах нейронов *in vitro* было показано, что Homer1a защищает нейроны от NMDA-опосредованного повреждения [101]. Кроме того, как оверэкспрессия Homer1a, так и снижение экспрессии Homer1b/c подавляет апоптоз в нейронах, подверженных травматическому воздействию, усиливает жизнеспособность клеток и стимулирует процессы аутофагии [102, 103]. Важность Homer1a как нейропротектора подтверждается также его

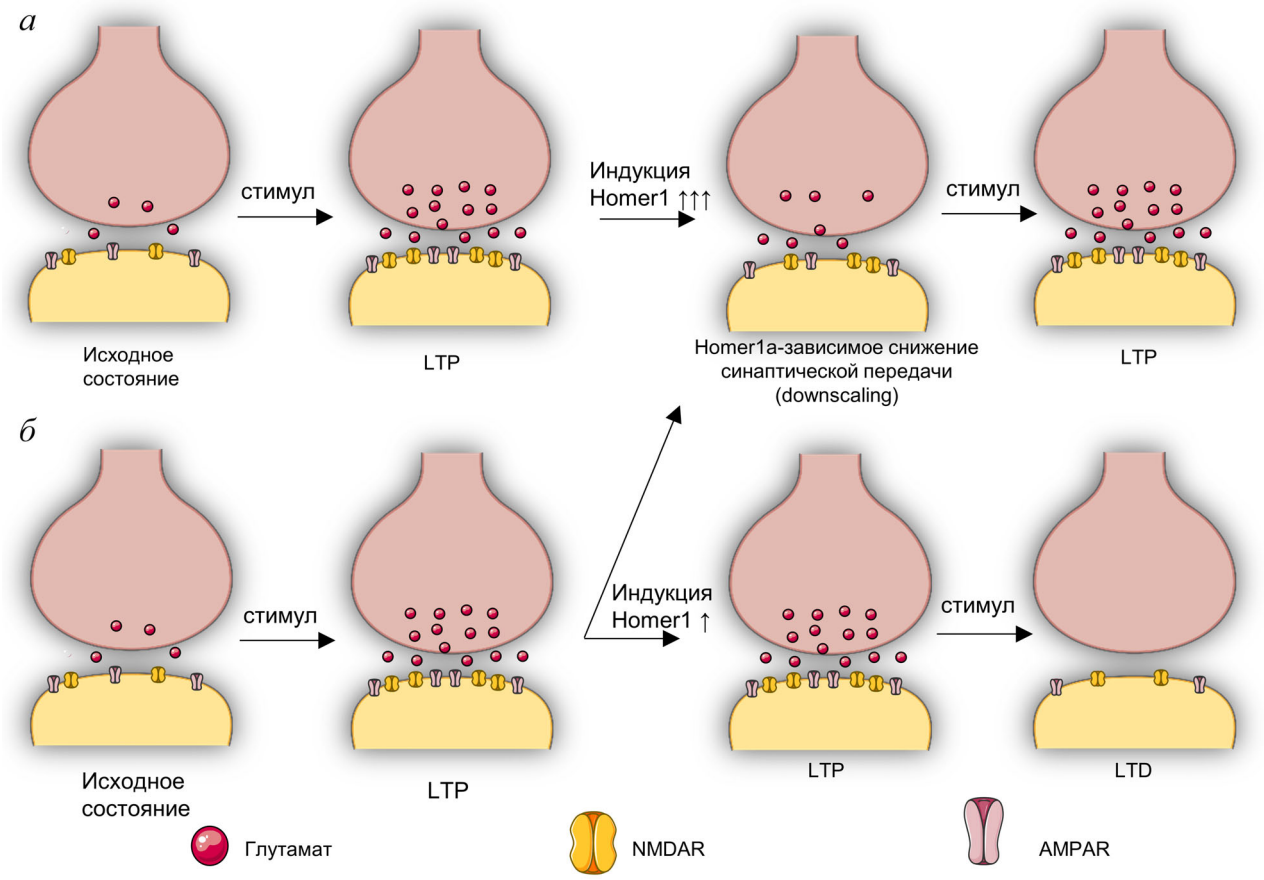

Рис. 3. Предполагаемая роль Homer1a-зависимого ремоделинга в устойчивости к стрессу в синаптической передаче. *а* – При высоком уровне индукции Homer1a (↑↑↑) в ответ на LTP происходит обратимое подавление синаптической передачи (downscaling), необходимое для защиты клетки от чрезмерной активации глутаматергической передачи и адаптации клетки для последующей LTP. Эта модель предположительно характерна для устойчивых к стрессовым воздействиям индивидуумов или непродолжительного стрессового воздействия. *б* – При низком уровне индукции Homer1a (↑) в ответ на LTP, вероятно, лишь в части синапсов наблюдается Homer1a-зависимое подавление активности, другие же синапсы, по всей видимости, продолжают находиться в состоянии LTP, после чего неизбежно наступает фаза LTD, сопровождающаяся более глубоким ингибированием синаптической передачи. Эта модель предположительно характерна для более чувствительных к стрессовым воздействиям индивидуумов или ситуации хронического стресса

ролью в гомеостатической синаптической пластичности во время сна, которая включает в себя удаление AMPAR с постсинаптической мембраны и ингибирование LTP, обеспечивая снижение числа возбуждающих синапсов [104]. Тем не менее, несмотря на то что Homer1a приводит к подавлению LTP, опосредованные им изменения в подавлении синаптической передачи (downscaling) являются обратимыми и менее выраженными, чем LTD или депотенциация [36].

Таким образом, по всей видимости, именно возможность быстрой адаптации синапсов благодаря Homer1a-зависимому ремоделингу постсинаптической плотности в ответ на стрессовые стимулы обеспечивает устойчивость и предотвращение более сильного ингибирования синаптической передачи в нейронных сетях (рис. 3), ответственных за психоэмоциональное состояние. В этом контексте усиление экспрессии Homer1b/c, вызванное хроническим стрессом, может быть следствием, а не причиной снижения глутаматергического сигналинга и уровня активность-индуцируемой экспрессии Homer1a.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-10131).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Qiao, H., Li, M. X., Xu, C., Chen, H. B., An, S. C., and Ma, X. M. (2016) Dendritic spines in depression: what we learned from animal models, *Neural Plast.*, **2016**, 8056370, doi: 10.1155/2016/8056370.
2. Musazzi, L., Treccani, G., and Popolil, M. (2015) Functional and structural remodeling of glutamate synapses in prefrontal and frontal cortex induced by behavioral stress, *Front. Psychiatry*, **6**, 60, doi: 10.3389/Fpsyt.2015.00060.
3. Sanacora, G., Treccani, G., and Popoli, M. (2012) Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders, *Neuropharmacology*, **62**, 63-77, doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.
4. Gulyaeva, N. V. (2017) Interplay between brain BDNF and glutamatergic systems: a brief state of the evidence and association with the pathogenesis of depression, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 301-307, doi: 10.1134/S0006297917030087.
5. Deschwanden, A., Karolewicz, B., Feyissa, A. M., Treyer, V., Ametamey, S. M., et al. (2011) Reduced metabotropic Glutamate receptor 5 density in major depression determined by [C-11]ABP688 positron emission tomography and postmortem study, *Curr. Neuropharmacol.*, **9**, 15-15.
6. Tsai, G. C., and Coyle, J. T. (2002) Glutamatergic mechanisms in schizophrenia, *Annu. Rev. Pharmacol.*, **42**, 165-179, doi: 10.1146/annurev.pharmtox.42.082701.160735.
7. Engmann, O., Hortobágyi, T., Pidsley, R., Troakes, C., Bernstein, H. G., et al. (2011) Schizophrenia is associated with dysregulation of a Cdk5 activator that regulates synaptic protein expression and cognition, *Brain J. Neurol.*, **134**, 2408-2421, doi: 10.1093/brain/awr155.
8. Matosin, N., Fernandez-Enright, F., Lum, J. S., Engel, M., Andrews, J. L., et al. (2016) Molecular evidence of synaptic pathology in the CA1 region in schizophrenia, *Npj Schizophr.*, **2**, 16022, doi: 10.1038/Npjschz.2016.22.
9. Fatemi, S. H., Folsom, T. D., Kneeland, R. E., Yousefi, M. K., Liesch, S. B., and Thuras, P. D. (2013) Impairment of fragile X mental retardation protein-metabotropic glutamate receptor 5 signaling and its downstream cognates ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, amyloid beta A4 precursor protein, striatal-enriched protein tyrosine phosphatase, and homer 1, in autism: a postmortem study in cerebellar vermis and superior frontal cortex, *Mol. Autism*, **4**, 21, doi: 10.1186/2040-2392-4-21.
10. Tu, J. C., Xiao, B., Yuan, J. P., Lanahan, A. A., Leoffert, K., et al. (1998) Homer binds a novel proline-rich motif and links group 1 metabotropic glutamate receptors with IP3 receptors, *Neuron*, **21**, 717-726, doi: 10.1016/S0896-6273(00)80589-9.
11. Nakamura, M., Sato, K., Fukaya, M., Araishi, K., Aiba, A., et al. (2004) Signaling complex formation of phospholipase C beta 4 with metabotropic glutamate receptor type 1 alpha and 1,4,5-trisphosphate receptor at the perisynapse and endoplasmic reticulum in the mouse brain, *Eur. J. Neurosci.*, **20**, 2929-2944, doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03768.x.
12. Hwang, J. I., Kim, H. S., Lee, J. R., Kim, E., et al. (2005) The interaction of phospholipase C-beta 3 with Shank2 regulates mGluR-mediated calcium signal, *J. Biol. Chem.*, **280**, 12467-12473, doi: 10.1074/jbc.M410740200.
13. Yuan, J. P., Kiselyov, K., Shin, D. M., Chen, J., Shcheynikov, N., et al. (2003) Homer binds TRPC family channels and is required for gating of TRPC1 by IP3 receptors, *Cell*, **114**, 777-789, doi: 10.1016/S0092-8674(03)00716-5.
14. Kim, J. Y., Zeng, W. Z., Kiselyov, K., Yuan, J. P., Dehoff, M. H., et al. (2006) Homer 1 mediates store- and inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-dependent translocation and retrieval of TRPC3 to the plasma membrane, *J. Biol. Chem.*, **281**, 32540-32549, doi: 10.1074/jbc.M602496200.
15. Hwang, S. Y., Wei, J., Westhoff, J. H., Duncan, R. S., Ozawa, F., et al. (2003) Differential functional interaction of two Vesl/Homer protein isoforms with ryanodine receptor type 1: a novel mechanism for control of intracellular calcium signaling, *Cell Calcium*, **34**, 177-184, doi: 10.1016/S0143-4160(03)00082-4.
16. Yamamoto, K., Sakagami, Y., Sugiura, S., Inokuchi, K., Shimohama, S., and Kato, N. (2005) Homer 1a enhances spike-induced calcium influx via L-type calcium channels in neocortex pyramidal cells, *Eur. J. Neurosci.*, **22**, 1338-1348, doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04278.x.
17. Hu, J. H., Park, J. M., Park, S., Xiao, B., Dehoff, M. H., et al. (2010) Homeostatic scaling requires group I mGluR activation mediated by Homer1a, *Neuron*, **68**, 1128-1142, doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.008.

18. Clifton, N. E., Trent, S., Thomas, K. L., and Hall, J. (2019) Regulation and function of activity-dependent homer in synaptic plasticity, *Mol. Neuropsychiatry*, **5**, 147-161, doi: 10.1159/000500267.
19. Orlowski, D., Elfving, B., Müller, H. K., Wegener, G., and Bjarkam, C. R. (2012) Wistar rats subjected to chronic restraint stress display increased hippocampal spine density paralleled by increased expression levels of synaptic scaffolding proteins, *Stress*, **15**, 514-523, doi: 10.3109/10253890.2011.643516.
20. Wagner, K. V., Hartmann, J., Mangold, K., Wang, X. D., Labermaier, C., et al. (2013) Homer1 mediates acute stress-induced cognitive deficits in the dorsal hippocampus, *J. Neuroscience*, **33**, 3857-3864, doi: 10.1523/Jneurosci.4333-12.2013.
21. Buonaguro, E. F., Morley-Fletcher, S., Avagliano, C., Vellucci, L., Iasevoli, F., et al. (2020) Glutamatergic postsynaptic density in early life stress programming: Topographic gene expression of mGlu5 receptors and Homer proteins, *Prog. Neuro Psychoph.*, **96**, 109725, doi: 10.1016/J.Pnpbp.2019.109725.
22. Serchov, T., Heumann, R., van Calker, D., and Biber, K. (2016) Signaling pathways regulating Homer1a expression: implications for antidepressant therapy, *Biol. Chem.*, **397**, 207-214, doi: 10.1515/hsz-2015-0267.
23. Shiraishi-Yamaguchi, Y., and Furuichi, T. (2007) The Homer family proteins, *Genome Biol.*, **8**, 206, doi: 10.1186/Gb-2007-8-2-206.
24. Flavell, S. W., Kim, T. K., Gray, J. M., Harmin, D. A., Hemberg, M., et al. (2008) Genome-wide analysis of MEF2 transcriptional program reveals synaptic target genes and neuronal activity-dependent polyadenylation site selection, *Neuron*, **60**, 1022-1038, doi: 10.1016/j.neuron.2008.11.029.
25. Irie, K., Nakatsu, T., Mitsuoka, K., Miyazawa, A., Sobue, K., et al. (2002) Crystal structure of the homer 1 family conserved region reveals the interaction between the EVH1 domain and own proline-rich motif, *J. Mol. Biol.*, **318**, 1117-1126, doi: 10.1016/S0022-2836(02)00170-5.
26. Xiao, B., Tu, J. C., Petralia, R. S., Yuan, J. P., Doan, A., et al. (1998) Homer regulates the association of group 1 metabotropic glutamate receptors with multivalent complexes of Homer-related, synaptic proteins, *Neuron*, **21**, 707-716, doi: 10.1016/S0896-6273(00)80588-7.
27. Bottai, D., Guzowski, J. F., Schwarz, M. K., Kang, S. H., Xiao, B., et al. (2002) Synaptic activity-induced conversion of intronic to exonic sequence in Homer 1 immediate early gene expression, *J. Neuroscience*, **22**, 167-175, doi: 10.1523/Jneurosci.22-01-00167.2002.
28. Shaw, G., and Kamen, R. (2012) A conserved AU sequence from the 3′ untranslated region of GM-CSF mRNA mediates selective mRNA degradation, *J. Immunol.*, **189**, 5-13.
29. Hermey, G., Mahlke, C., Gutzmann, J. J., Schreiber, J., Bluthgen, N., and Kuhl, D. (2013) Genome-wide profiling of the activity-dependent hippocampal transcriptome, *PLoS One*, **8**, e76903, doi: 10.1371/journal.pone.0076903.
30. Worley, P. F., Zeng, W. Z., Huang, G. J., Kim, J. Y., Shin, D. M., et al. (2007) Homer proteins in Ca^{2+} signaling by excitable and non-excitable cells, *Cell Calcium*, **42**, 363-371, doi: 10.1016/j.ceca.2007.05.007.
31. Brakeman, P. R., Lanahan, A. A., O'Brien, R., Roche, K., Barnes, C. A., et al. (1997) Homer: a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors, *Nature*, **386**, 284-288, doi: 10.1038/386284a0.
32. Le Duigou, C., and Kullmann, D. M. (2011) Group I mGluR agonist-evoked long-term potentiation in hippocampal oriens interneurons, *J. Neuroscience*, **31**, 5777-5781, doi: 10.1523/Jneurosci.6265-10.2011.
33. Ronesi, J. A., and Huber, K. M. (2008) Homer interactions are necessary for metabotropic glutamate receptor-induced long-term depression and translational activation, *J. Neuroscience*, **28**, 543-547, doi: 10.1523/Jneurosci.5019-07.2008.
34. Bellone, C., Lüscher, C., and Mameli, M. (2008) Mechanisms of synaptic depression triggered by metabotropic glutamate receptors, *Cell. Mol. Life Sci.*, **65**, 2913-2923, doi: 10.1007/s00018-008-8263-3.
35. Lüscher, C., and Huber, K. M. (2010) Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease, *Neuron*, **65**, 445-459, doi: 10.1016/j.neuron.2010.01.016.
36. Jones, O. D. (2017) Do group I metabotropic glutamate receptors mediate LTD? *Neurobiol. Learn Mem.*, **138**, 85-97, doi: 10.1016/j.nlm.2016.08.010.
37. Saugstad, J. A., and Ingram, S. L. (2008) Group I Metabotropic glutamate receptors (mGlu1 and mGlu5), in *The Glutamate Receptors*, Humana Press, pp. 387-463.
38. Niswender, C. M., and Conn, P. J. (2010) Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease, *Annu. Rev. Pharmacol.*, **50**, 295-322, doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533.
39. Mao, L. M., Yang, L., Tang, Q. S., Samdani, S., Zhang, G. C., and Wang, J. Q. (2005) The scaffold protein homer1b/c links metabotropic glutamate receptor 5 to extracellular signal-regulated protein kinase cascades in neurons, *J. Neuroscience*, **25**, 2741-2752, doi: 10.1523/Jneurosci.4360-04.2005.
40. Baudry, M., Greget, R., Pernot, F., Bouteiller, J.-M., and Bi, Xi. (2012) Roles of group I metabotropic glutamate receptors under physiological conditions and in neurodegeneration, *WIREs Membr. Transp. Signal.*, **1**, 523-532.
41. Holbro, N., Grunditz, Å., and Oertner, T. G. (2009) Differential distribution of endoplasmic reticulum controls metabotropic signaling and plasticity at hippocampal synapses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 15055-15060, doi: 10.1073/pnas.0905110106.
42. Hayashi, M. K., Tang, C. Y., Verpelli, C., Narayanan, R., Stearns, M. H., et al. (2009) The postsynaptic density proteins homer and shank form a polymeric network structure, *Cell*, **137**, 159-171, doi: 10.1016/j.cell.2009.01.050.
43. Tu, J. C., Xiao, B., Naisbitt, S., Yuan, J. P., Petralia, R. S., et al. (1999) Coupling of mGluR/Homer and PSD-95 complexes by the shank family of postsynaptic density proteins, *Neuron*, **23**, 583-592, doi: 10.1016/S0896-6273(00)80810-7.
44. Sala, C., Roussignol, G., Meldolesi, J., and Fagni, L. (2005) Key role of the postsynaptic density scaffold proteins shank and homer in the functional architecture of Ca^{2+} homeostasis at dendritic spines in hippocampal neurons, *J. Neuroscience*, **25**, 4587-4592, doi: 10.1523/Jneurosci.4822-04.2005.
45. Sala, C., Piëch, V., Wilson, N. R., Passafaro, M., Liu, G. S., and Sheng, M. (2001) Regulation of dendritic spine morphology and synaptic function by Shank and Homer, *Neuron*, **31**, 115-130, doi: 10.1016/S0896-6273(01)00339-7.
46. Sala, C., Futai, K., Yamamoto, K., Worley, P. F., Hayashi, Y., and Sheng, M. (2003) Inhibition of dendritic spine morphogenesis and synaptic transmission by activity-inducible protein homer1a, *J. Neuroscience*, **23**, 6327-6337.
47. Ango, F., Prézeau, L., Muller, T., Tu, J. C., Xiao, B., et al. (2001) Agonist-independent activation of metabotropic glutamate receptors by the intracellular protein Homer, *Nature*, **411**, 962-965, doi: 10.1038/35082096.
48. Bertaso, F., Roussignol, G., Worley, P., Bockaert, J., Fagni, L., and Ango, F. (2010) Homer1a-dependent

crosstalk between NMDA and metabotropic glutamate receptors in mouse neurons, *PLoS One*, **5**, e9755, doi: 10.1371/journal.pone.0009755.
49. Moutin, E., Raynaud, F., Roger, J., Pellegrino, E., Homburger, V., et al. (2012) Dynamic remodeling of scaffold interactions in dendritic spines controls synaptic excitability, *J. Cell Biol.*, **198**, 251-263, doi: 10.1083/jcb.201110101.
50. Cingolani, L. A., Vitale, C., and Dityatev, A. (2019) Intra- and extracellular pillars of a unifying framework for homeostatic plasticity: a crosstalk between metabotropic receptors and extracellular matrix, *Front. Cell. Neurosci.*, **13**, 513, doi: 10.3389/Fncel.2019.00513.
51. Thomazeau, A., Bosch, M., Essayan-Perez, S., Barnes, S. A., De Jesus-Cortes, H., and Bear, M. F. (2020) Dissociation of functional and structural plasticity of dendritic spines during NMDAR and mGluR-dependent long-term synaptic depression in wild-type and fragile X model mice, *Mol. Psychiatry*, doi: 10.1038/s41380-020-0821-6.
52. Turrigiano, G. G., and Nelson, S. B. (2004) Homeostatic plasticity in the developing nervous system, *Nat. Rev. Neurosci.*, **5**, 97-107, doi: 10.1038/nrn1327.
53. Celikel, T., Marx, V., Freudenberg, F., Zivkovic, A., Resnik, E., et al. (2007) Select overexpression of Homer1a in dorsal hippocampus impairs spatial working memory, *Front. Neurosci.*, **1**, 97-110, doi: 10.3389/neuro.01.1.1.007.2007.
54. Rozov, A., Zivkovic, A. R., and Schwarz, M. K. (2012) Homer1 gene products orchestrate Ca(2+)-permeable AMPA receptor distribution and LTP expression, *Front. Synap. Neurosci.*, **4**, 4, doi: 10.3389/fnsyn.2012.00004.
55. Hennou, S., Kato, A., Schneider, E. M., Lundstrom, K., Gähwiler, B. H., et al. (2003) Homer-1a/Vesl-1S enhances hippocampal synaptic transmission, *Eur. J. Neurosci.*, **18**, 811-819, doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02812.x.
56. Holz, A., Mülsch, F., Schwarz, M. K., Hollmann, M., Dobrossy, M. D., et al. (2019) Enhanced mGlu5 signaling in excitatory neurons promotes rapid antidepressant effects via AMPA receptor activation, *Neuron*, **104**, 338-352, doi: 10.1016/j.neuron.2019.07.011.
57. Diering, G. H., and Huganir, R. L. (2018) The AMPA receptor code of synaptic plasticity, *Neuron*, **100**, 314-329, doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.018.
58. Okada, D., Ozawa, F., and Inokuchi, K. (2009) Input-specific spine entry of soma-derived Vesl-1S protein conforms to synaptic tagging, *Science*, **324**, 904-909, doi: 10.1126/science.1171498.
59. Clifton, N. E., Cameron, D., Trent, S., Sykes, L. H., Thomas, K. L., and Hall, J. (2017) Hippocampal regulation of postsynaptic density Homer1 by associative learning, *Neural Plast.*, **2017**, 5959182, doi: 10.1155/2017/5959182.
60. Mahan, A. L., Mou, L. P., Shah, N., Hu, J. H., Worley, P. F., and Ressler, K. J. (2012) Epigenetic modulation of Homerla transcription regulation in amygdala and hippocampus with pavlovian fear conditioning, *J. Neurosci.*, **32**, 4651-4659, doi: 10.1523/Jneurosci.3308-11.2012.
61. Qi, C., Roseboom, P. H., Nanda, S. A., Lane, J. C., Speers, J. M., and Kalin, N. H. (2010) Anxiety-related behavioral inhibition in rats: a model to examine mechanisms underlying the risk to develop stress-related psychopathology, *Genes Brain Behav.*, **9**, 974-984, doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00636.x.
62. Nava, N., Treccani, G., Müller, H. K., Popoli, M., Wegener, G., and Elfving, B. (2017) The expression of plasticity-related genes in an acute model of stress is modulated by chronic desipramine in a time-dependent manner within medial prefrontal cortex, *Eur. Neuropsychopharm*, **27**, 19-28, doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.11.010.
63. Müller, H. K., Orlowski, D., Bjarkam, C. R., Wegener, G., and Elfving, B. (2015) Potential roles for Homer1 and Spinophilin in the preventive effect of electroconvulsive seizures on stress-induced CA3c dendritic retraction in the hippocampus, *Eur. Neuropsychopharm.*, **25**, 1324-1331, doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.011.
64. Wagner, K. V., Hartmann, J., Labermaier, C., Hausl, A. S., Zhao, G. J., Harbich, D., et al. (2015) Homer1/mGluR5 activity moderates vulnerability to chronic social stress, *Neuropsychopharmacology*, **40**, 1222-1233, doi: 10.1038/npp.2014.308.
65. Li, M. X., Li, Q., Sun, X. J., Luo, C., Li, Y., et al. (2019) Increased Homer1-mGluR5 mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors and glutamatergic dysregulation via activation of PERK-eIF2alpha, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **95**, 109682, doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109682.
66. Zuo, C. C., Cao, H., Ding, F. F., Zhao, J. L., Huang, Y. Q., et al. (2020) Neuroprotective efficacy of different levels of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in mice with CUMS-induced depression: involvement of the p11/BDNF/Homer1a signaling pathway, *J. Psychiatr. Res.*, **125**, 152-163, doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.03.018.
67. Reshetnikov, V. V., Kisaretova, P. E., Ershov, N. I., Merkulova, T. I., and Bondar, N. P. (2020) Social defeat stress in adult mice causes alterations in gene expression, alternative splicing, and the epigenetic landscape of H3K4me3 in the prefrontal cortex: an impact of early-life stress, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **106**, 110068, doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110068.
68. Orsetti, M., Di Brisco, F., Canonico, P. L., Genazzani, A. A., and Ghi, P. (2008) Gene regulation in the frontal cortex of rats exposed to the chronic mild stress paradigm, an animal model of human depression, *Eur. J. Neurosci.*, **27**, 2156-2164, doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06155.x.
69. Palmfeldt, J., Henningsen, K., Eriksen, S. A., Müller, H. K., and Wiborg, O. (2016) Protein biomarkers of susceptibility and resilience to stress in a rat model of depression, *Mol. Cell. Neurosci.*, **74**, 87-95, doi: 10.1016/j.mcn.2016.04.001.
70. Burns, S. B., Almeida, D., and Turecki, G. (2018) The epigenetics of early life adversity: current limitations and possible solutions, *Prog. Mol. Biol. Transl.*, **157**, 343-425, doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.01.008.
71. Turecki, G., Ota, V. K., Belangero, S. I., Jackowski, A., and Kaufman, J. (2014) Early life adversity, genomic plasticity, and psychopathology, *Lancet Psychiat.*, **1**, 461-466, doi: 10.1016/S2215-0366(14)00022-4.
72. Montes-Rodriguez, C. J., Lapointe, V., Trivedi, V., Lu, Q., Demchuk, A. M., and McNaughton, B. L. (2013) Postnatal development of Homer1a in the rat hippocampus, *Hippocampus*, **23**, 890-902, doi: 10.1002/hipo.22146.
73. Ary, A. W., Aguilar, V. R., Szumlinski, K. K., and Kippin, T. E. (2007) Prenatal stress alters limbo-corticostriatal Homer protein expression, *Synapse*, **61**, 938-941, doi: 10.1002/syn.20439.
74. Ryabushkina, Y. A., Reshetnikov, V. V., and Bondar, N. P. (2020) Maternal Separation early in life alters the expression of genes *Npas4* and *Nr1d1* in adult female mice: correlation with social behavior, *Behav. Neurol.*, **2020**, 7830469, doi: 10.1155/2020/7830469.
75. Ji, Y., Lu, Y., Yang, F., Shen, W., Tang, T. T., et al. (2010) Acute and gradual increases in BDNF concentration elicit distinct signaling and functions in neurons, *Nat. Neurosci.*, **13**, 302-309, doi: 10.1038/nn.2505.
76. Bondar, N. P., and Merkulova, T. I. (2016) Brain-derived neurotrophic factor and early-life stress: multifaceted

interplay, *J. Biosciences*, **41**, 751-758, doi: 10.1007/s12038-016-9648-3.
77. Roth, T. L., and Sweatt, J. D. (2011) Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences, *Horm. Behav.*, **59**, 315-320, doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.05.005.
78. Rietschel, M., Mattheisen, M., Frank, J., Treutlein, J., Degenhardt, F., et al. (2010) Genome-wide association-, replication-, and neuroimaging study implicates HOMER1 in the etiology of major depression, *Biol. Psychiat.*, **68**, 578-585, doi: 10.1016/j.biopsych.2010.05.038.
79. Rao, S. T., Leung, C. S. T., Lam, M. H., Wing, Y. K., Waye, M. M. Y., and Tsui, S. K. W. (2017) Resequencing three candidate genes discovers seven potentially deleterious variants susceptibility to major depressive disorder and suicide attempts in Chinese, *Gene*, **603**, 34-41, doi: 10.1016/j.gene.2016.12.006.
80. Strauss, J., McGregor, S., Freeman, N., Tiwari, A., George, C. J., et al. (2012) Association study of early-immediate genes in childhood-onset mood disorders and suicide attempt, *Psychiatry Res.*, **197**, 49-54, doi: 10.1016/j.psychres.2011.11.022.
81. Rao, S. T., Lam, M. H. B., Yeung, V. S. Y., Wing, Y. K., and Waye, M. M. Y. (2016) Association of HOMER1 rs2290639 with suicide attempts in Hong Kong Chinese and the potentially functional role of this polymorphism, *Springerplus*, **5**, 767, doi: 10.1186/S40064-016-2404-1.
82. Benedetti, F., Poletti, S., Locatelli, C., Mazza, E., Lorenzi, C., et al. (2018) A Homer 1 gene variant influences brain structure and function, lithium effects on white matter, and antidepressant response in bipolar disorder: a multimodal genetic imaging study, *Prog. Neuro Psychoph.*, **81**, 88-95, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.011.
83. Wells, T. T., Judah, M. R., Ellis, A. J., McGeary, J. E., and Beevers, C. G. (2015) Inhibition of attention for affective material: contributions by HOMER1 gene variation, *Psychol. Neurosci.*, **8**, 495-508, doi: 10.1037/pne0000027.
84. Antontseva, E., Bondar, N., Reshetnikov, V., and Merkulova, T. (2020) The effects of chronic stress on brain myelination in humans and in various rodent models, *Neuroscience*, **441**, 226-238, doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.06.013.
85. Leber, S. L., Llenos, I. C., Miller, C. L., Dulay, J. R., Haybaeck, J., and Weis, S. (2017) Homer1a protein expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression, *J. Neural Transm.*, **124**, 1261-1273, doi: 10.1007/s00702-017-1776-x.
86. Bernard, R., Kerman, I. A., Thompson, R. C., Jones, E. G., Bunney, W. E., et al. (2011) Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression, *Mol. Psychiatry*, **16**, 634-646, doi: 10.1038/mp.2010.44.
87. Ising, M., Lucae, S., Binder, E. B., Bettecken, T., Uhr, M., et al. (2009) A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, **66**, 966-975, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.95.
88. Szumlinski, K. K., Kalivas, P. W., and Worley, P. F. (2006) Homer proteins: implications for neuropsychiatric disorders, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **16**, 251-257, doi: 10.1016/j.conb.2006.05.002.
89. Sun, P., Wang, F. R., Wang, L., Zhang, Y., Yamamoto, R., et al. (2011) Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study, *J. Neurosci.*, **31**, 16464-16472, doi: 10.1523/Jneurosci.1542-11.2011.
90. Sun, P., Zhang, Q., Zhang, Y., Wang, F. R., Chen, R., et al. (2015) Homer1a-dependent recovery from depression-like behavior by photic stimulation in mice, *Physiol. Behav.*, **147**, 334-341, doi: 10.1016/j.physbeh.2015.05.007.
91. Conti, B., Maier, R., Barr, A. M., Morale, M. C., Lu, X., et al. (2007) Region-specific transcriptional changes following the three antidepressant treatments electro convulsive therapy, sleep deprivation and fluoxetine, *Mol. Psychiatry*, **12**, 167-189, doi: 10.1038/sj.mp.4001897.
92. Szumlinski, K. K., Lominac, K. D., Kleschen, M. J., Oleson, E. B., Dehoff, M. H., et al. (2005) Behavioral and neurochemical phenotyping of Homer1 mutant mice: possible relevance to schizophrenia, *Genes Brain Behav.*, **4**, 273-288, doi: 10.1111/j.1601-183X.2005.00120.x.
93. Lominac, K. D., Oleson, E. B., Pava, M., Klugmann, M., Schwarz, M. K., et al. (2005) Distinct roles for different Homer1 isoforms in behaviors and associated prefrontal cortex function, *J. Neurosci.*, **25**, 11586-11594, doi: 10.1523/Jneurosci.3764-05.2005.
94. Serchov, T., Schwarz, I., Theiss, A., Sun, L., Holz, A.,et al. (2020) Enhanced adenosine A1 receptor and Homer1a expression in hippocampus modulates the resilience to stress-induced depression-like behavior, *Neuropharmacology*, **162**, 107834, doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107834.
95. Albert, P. R. (2019) Targeting Homer1a for rapid antidepressant effects, *Neuron*, **104**, 182-183, doi: 10.1016/j.neuron.2019.10.003.
96. Treccani, G., Musazzi, L., Perego, C., Milanese, M., Nava, N., et al. (2014) Stress and corticosterone increase the readily releasable pool of glutamate vesicles in synaptic terminals of prefrontal and frontal cortex, *Mol. Psychiatry*, **19**, 433-443, doi: 10.1038/mp.2014.5.
97. Musazzi, L., Tornese, P., Sala, N., and Popoli, M. (2017) Acute stress is not acute: sustained enhancement of glutamate release after acute stress involves readily releasable pool size and synapsin I activation, *Mol. Psychiatry*, **22**, 1226-1227, doi: 10.1038/mp.2016.175.
98. Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., and Sanacora, G. (2012) The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission, *Nat. Rev. Neurosci.*, **13**, 22-37, doi: 10.1038/nrn3138.
99. Joëls, M., and Baram, T. Z. (2009) The neuro-symphony of stress, *Nat. Rev. Neurosci.*, **10**, 459-466, doi: 10.1038/nrn2632.
100. Inoue, Y., Udo, H., Inokuchi, K., and Sugiyama, H. (2007) Homer1a regulates the activity-induced remodeling of synaptic structures in cultured hippocampal neurons, *Neuroscience*, **150**, 841-852, doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.09.081.
101. Wang, Y., Rao, W., Zhang, C., Zhang, C., Liu, M. D., et al. (2015) Scaffolding protein Homer1a protects against NMDA-induced neuronal injury, *Cell Death Dis.*, **6**, e1843, doi: 10.1038/cddis.2015.216.
102. Wang, Y., Zhao, M. M., Shang, L., Zhang, Y. G., Huang, C. G., et al. (2020) Homer1a protects against neuronal injury via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, *Int. J. Neurosci.*, **130**, 621-630, doi: 10.1080/00207454.2019.1702535.
103. Fei, F., Rao, W., Zhang, L., Chen, B. G., Li, J., et al. (2014) Downregulation of Homer1b/C improves neuronal survival after traumatic neuronal injury, *Neuroscience*, **267**, 187-194, doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.02.037.
104. Diering, G. H., Nirujogi, R. S., Roth, R. H., Worley, P. F., Pandey, A., and Huganir, R. L. (2017) Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep, *Science*, **355**, 511-515, doi: 10.1126/science.aai8355.
105. Chen, F. H., Polsinelli, B., Nava, N., Treccani, G., Elfving, B., et al. (2020) Structural plasticity and molecular markers in hippocampus of male rats after acute stress, *Neuroscience*, **438**, 100-115, doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.05.001.

THE ROLE OF STRESS-INDUCED CHANGES IN THE EXPRESSION OF HOMER1 IN STRESS SUSCEPTIBILITY

Review

V. V. Reshetnikov[1,2]* and N. P. Bondar[1,3]

[1] *Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, 630090 Novosibirsk, Russia; e-mail: vasiliyreshetnikov@bionet.nsc.ru*

[2] *Sirius University of Science and Technology, 354340 Sochi, Russia*

[3] *Novosibirsk State University, 630090 Novosibirsk, Russia*

Stress negatively affects processes of synaptic plasticity and is a major risk factor of various psychopathologies such as depression and anxiety. HOMER1 is an important component of the postsynaptic density: constitutively expressed long isoforms HOMER1b and HOMER1c bind to group I metabotropic glutamate receptors MGLUR1 (GRM1) and MGLUR5 and to other effector proteins, thereby forming a postsynaptic protein scaffold. Activation of the GLUR1–HOMER1b,c and/or GLUR5–HOMER1b,c complex regulates activity of the NMDA and AMPA receptors and Ca^{2+} homeostasis, thus modulating various types of synaptic plasticity. Dominant negative transcript *Homer1a* is formed as a result of activity-induced alternative termination of transcription. Expression of this truncated isoform in response to neuronal activation impairs interactions of HOMER1b,c with adaptor proteins, triggers ligand-independent signal transduction through MGLUR1 and/or MGLUR5, leads to suppression of the AMPA- and NMDA-mediated signal transmission, and thereby launches remodeling of the postsynaptic protein scaffold and inhibits long-term potentiation. The studies on animal models confirm that the HOMER1a-dependent remodeling most likely plays an important part in the stress susceptibility, whereas HOMER1a itself can be regarded as a neuroprotector. In this review article, we consider the effects of different stressors in various animal models on HOMER1 expression as well as impact of different HOMER1 variants on human behavior as well as structural and functional characteristics of the brain.

Keywords: stress, depression, synaptic plasticity, Homer1, metabotropic glutamate receptors