

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.12.050

5-HT_{1A} 受体参与学习记忆的分子机制研究进展*郭 瑞 那 杰[△] 白 旭 王 丹 刘卫娜

(沈阳师范大学化学与生命科学学院 辽宁 沈阳 110034)

摘要:5-HT(五羟色胺)能神经元是起源最早的神经元之一,在传统的神经元形成前,成长中的轴突就可释放 5-HT,并且通过 5-HT 的各种亚型受体来实现不同的功能。近年来,随着 5-HT、5-HTRs(五羟色胺受体)的基因克隆及 5-HT 受体选择性激动剂和拮抗剂的研究发展,5-HT 系统在学习记忆中的作用越发明确,许多研究结果表明:5-HT 系统在记忆的巩固、短时程记忆(STM)及长时程记忆(LTM)中起重要作用,5-HT_{1A}受体更是在非脊椎动物及哺乳动物的脑中高度表达,并通过相似的信号转导途径参与学习与记忆的形成和巩固。本文将介绍 5-HT_{1A}受体、5-HT_{1A}受体激动剂、5-HT_{1A}受体拮抗剂及其与学习记忆的联系,重点综述 5-HT_{1A}受体参与学习记忆的信号转导途径研究进展,讨论 5-HT_{1A}受体参与学习记忆的可能性分子神经生物学机制。

关键词:5-HT_{1A}受体;学习与记忆;受体激动剂;受体拮抗剂

中图分类号:Q42,Q965 **文献标识码:**A **文章编码:**1673-6273(2014)12-2390-04

Research Progress of Molecular Aspects of 5-HT_{1A} Receptor in Learning and Memory*GUO Rui, NA Jie[△], BAI Xu, WANG Dan, LIU Wei-na

(College of Chemistry and Life Sciences, Shenyang Normal University, Liaoning Shenyang 110034, China)

ABSTRACT: Serotonergic neurons are among the earliest neurons to be generated, and 5-HT is released by growing axons before conventional synapses are established. Serotonin signaling is mediated by 14 receptor subtypes to realize different functional. In recent years, after the cloning and characterization of 5-HT, 5-HTRs, and the resultant development of selective agonist and antagonist compounds, our understanding of the role of serotonin systems in learning and memory has improved. Many researches suggests that serotonin systems play a role in memory consolidation, short- (STM) and long-term memory (LTM). That 5-HT_{1A} receptor is densely expressed in brain regions is associated with learning and memory, both in invertebrate and mammalian species, by the similar signal transduction pathway. This review will introduce the relation between 5-HT_{1A} receptor, 5-HT_{1A} receptor agonists, 5-HT_{1A} receptor antagonists and learning and memory. Especially review the research progress of 5-HT_{1A} receptor signal transduction pathway in learning and memory, and discuss the potential molecular neurobiology mechanism.

Key words: 5-HT_{1A} receptor; Learning and memory; 5-HT_{1A} receptor agonists; 5-HT_{1A} receptor antagonists

Chinese library classification(CLC): Q42, Q956 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)12-2390-04

五羟色胺能神经元是起源最早的神经元之一,在传统的神经元形成前,成长中的轴突就可释放 5-HT,并且通过 5-HT 的各种类型受体来实现不同的功能。近年,对 5-HT 受体结构及信号特性方面的许多研究结果表明:5-HT 系统在记忆的巩固、短时程记忆(STM)及长时程记忆(LTM)中起重要作用^[1,2],5-HT_{1A}受体与学习记忆有着密切的关系。因此,详细研究 5-HT_{1A}受体参与学习记忆的分子神经生物学机制,对我们充分理解学习记忆原理、如何提高学习记忆能力有重要的科学意义。

自 1987 年 Kobilka 克隆出 5-HT_{1A}受体的 cDNA 及基因开始,5-HT_{1A}受体的研究便拉开了帷幕,随后,5-HT_{1A}受体在大脑中表达分布的发现使人们对它的认识开始和学习记忆联系起来。近期有证据显示^[3],在大鼠的自行塑成型训练实验中,训练后 5-HT_{1A}受体的表达与未经训练的相比,在大脑中的某些区域,比如中隔核、尾状核、杏仁核、顶叶区、颞叶区以及中缝核等处是增加的;在某些区域,比如海马区 CA1、额叶皮质、枕叶皮

质是减少的;还有一些区域是没有变化的。这更加预示着 5-HT_{1A}受体的表达与记忆的形成有着关联。5-HT_{1A}受体的研究会成为掌握学习记忆过程不可或缺的一部分。目前,5-HT 受体家族根据基因结构、氨基酸序列的同源性以及细胞内的信号级联等可细分为 14 种亚型,除了 5-HT₃受体外,其他的均为具有 7 个跨膜结构的 G 蛋白耦联受体。5-HT_{1A}受体是 5-HT 受体中研究最详尽的受体亚型。

1 5-HT_{1A} 受体

5-HT_{1A}受体是由一段无内含子的 mRNA 编码出的一条由 421-422 个氨基酸组成的具有七次跨膜结构的肽链。它是 G 蛋白耦联受体中,最早被克隆出 cDNA 和基因的受体之一。并且 5-HT_{1A}受体的基因序列在同源性物种间及异源性物种间的同源性都比较高,如大鼠与人 5-HT_{1A}受体的核苷酸序列同源性在 88%,远高于其他 5-HT G 蛋白耦联受体,如 5-HT_{2A}(19%),

* 基金项目:辽宁省教育厅基金项目(LS2010151);沈阳师范大学实验中心主任基金项目(SY200907)

作者简介:郭瑞(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:系统神经生物学,13998875262, E-mail:gr_guorui@126.com

△ 通讯作者:那杰(1954-),男,博士,教授,主要研究方向:从感觉到运动的脑中枢控制神经机制, E-mail: hxnj@synu.edu.cn

(收稿日期:2013-05-26 接受日期:2013-06-25)

5-HT_{2C} (18%), 5-HT_{1D} (43%)受体^[4]。此外,同源或异源物种间 5-HT_{1A}受体在脑中的分布、激活后所触发的胞内信号途径也都是相似的。比如,利用选择性放射配体^{[11]C}-WAY 100635 所绘制出的人脑 5-HT_{1A}受体分布中,脑的边缘系统区域,尤其是海马区、隔区及中脑中缝核区密度较高,在基底核及小脑处则很少。这与其他哺乳动物的分布特征是相一致的,比如大鼠、小鼠等。在昆虫间也是如此,蜜蜂(*A. mellifera*)^[6]的 5-HT_{1A}受体在中枢神经系统内广泛表达分布,尤其蕈形体以及与视觉信息处理相关的脑区域,比如视叶及视束内都有高度表达。在果蝇(*D. Melanogaster*)^[6]、蟋蟀(*D. Nigrofasciatus*, *A. allardi*)^[7]等昆虫中也有相类此的研究结果。

5-HT_{1A}受体依据分布位置的不同可分为突触前膜受体和突触后膜受体两种类型,突触前膜受体多为自身受体,位于中缝核群的 5-HT 能神经元的胞体和树突上,调节 5-HT 能神经元的活性,研究发现 5-HT 或是 5-HT_{1A}受体激动剂可以通过活化 5-HT_{1A}自身受体而降低中缝核神经元放电,继而降低神经元末梢投射区域 5-HT 的释放;突触后膜受体广泛分布于前脑区域的神经元轴突上,参与调节数种神经递质功能,研究发现在海马区的锥体细胞层及颗粒细胞层中存在大量 5-HT_{1A}受体的 mRNA,而这两层细胞即是学习记忆在海马区的重要神经回路部分,也是 γ -氨基丁酸能抑制性中间神经元的功能调控部分,5-HT_{1A}受体的表达必然与这两者有着不可忽视的联系。此外,抑制锥体细胞放电的 5-HT_{1A}受体激动剂,也会阻碍 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA 受体)的兴奋性以及 LTP 的产生。这也说明 5-HT_{1A}受体很可能在海马区参与着陈述性学习记忆的调控。

2 5-HT_{1A}受体激动剂与学习记忆

在 5-HT 受体家族中,5-HT_{1A}受体在学习记忆中的功能重要性已在被动回避(PA)、恐惧条件化(FC)这样的厌恶学习行为范式得到了广泛验证。而 5-HT_{1A}受体能在学习记忆中得到最为广泛的研究,很大部分得益于受体选择性激动剂(如 8-OH-DPAT)的早期研究。一些研究表明,低剂量的 8-OH-DPAT 能够降低 5-HT_{1A}受体的刺激阈值,使脑内的自我奖赏效应更易获得,并且产生条件性位置偏好(CPP),而高剂量的效果相反。比如,Lüttgen M 研究^[8]中,大鼠在训练前给予 5-HT_{1A}受体激动剂 8-OH-DPAT,在训练后 24 检测发现 8-OH-DPAT 对学习记忆有着剂量依赖性影响,在低剂量时 PA 表现更易获得,高剂量时会损害 PA 表现中的记忆保持。Haider S 的研究^[9]中,向大鼠注射 0.3 mg/kg 的 8-OH-DPAT 后,大鼠的学习获得、短时程记忆和长时程记忆都有明显提高,而注射 1.0 mg/kg 的 8-OH-DPAT 后,大鼠的学习获得和短时程记忆受到显著破坏,长时程记忆影响不大。并且,相同的实验结果也出现在小鼠身上^[10]。目前认为,这种双向性作用很可能是由于 8-OH-DPAT 与 5-HT_{1A}自身受体的亲和性要高于 5-HT_{1A}突触后受体,高剂量 8-OH-DPAT 将会刺激到位于突触后膜上 5-HT_{1A}受体。也有研究发现,由高剂量 8-OH-DPAT 引起的大鼠 PA 保持缺陷,若在训练前给予 5-HT_{1A}和 5-HT_{1B}受体激动剂-吡啶洛尔,这种缺陷会受到阻断,同时大鼠的肾上腺素能 β 受体也将受到阻断。而其他 5-HT 受体激动剂则不会对由 8-OH-DPAT 引起的损害有阻断作用,比如 5-HT_{2A/2C}激动剂利坦色林和酮色林,5-HT_{1A/2A}

激动剂螺旋哌丁苯,以及选择性 5-HT 再摄取阻断剂帕罗西汀。

然而,8-OH-DPAT 对 5-HT_{1A}受体并非是完全选择性的,经电生理实验证明 8-OH-DPAT 与 5-HT₇受体也有很强的亲和力。而且这种受体亚型与 5-HT_{1A}受体一样,在海马区的锥形细胞中有表达,不同的是它与 Gs、G₁₂ 相偶联,刺激受体将导致细胞内 cAMP 含量的增多,进而加强记忆的巩固。但进一步的研究显示,5-HT_{1A}受体的选择性拮抗剂 NAD-299 和 WAY-100635,可以完全阻断由 8-OH-DPAT 引起的记忆损伤,而 5-HT₇受体的选择性拮抗剂 SB-269970 不能阻断 8-OH-DPAT 带来的 PA 损害^[11]。也就是说,8-OH-DPAT 在学习上的抑制作用主要受 5-HT_{1A}的调节,5-HT₇受体的兴奋性结果在正常条件下不能被检测到。Eriksson 的研究中也进一步验证,如若降低 5-HT_{1A}受体活性将有利于加强 5-HT 对 5-HT₇受体的刺激,5-HT₇受体将带来更好的学习保持^[12]。

除了 8-OH-DPAT 外,5-HT_{1A}受体还有一些非选择性部分结合的激动剂,比如丁螺环酮和坦度螺酮,它们在几个模式试验中都显示出其干扰行为获得的作用,其中包括 PA。和激动剂 8-OH-DPAT 不同,坦度螺酮的剂量反应曲线要浅,当然这也反应了这种化合物的部分结合的激动剂特性。在功能上,坦度螺酮可以借由激活突触后 5-HT_{1A}受体,而产生顺行记忆缺失。而在 5-HT_{1A}受体拮抗剂 BMY7378 的作用下可以阻断损伤结果。

3 5-HT_{1A}受体拮抗剂与学习记忆

5-HT_{1A}受体的选择性拮抗剂有多种,WAY-100635 和 NAD-299 是因其高效、易渗透特性而最为常用的。但同 5-HT_{1A}受体激动剂的研究结果不同,各种 5-HT_{1A}受体拮抗剂作用仍然不明确。在各种训练模式中,训练前向大鼠施加不同的 5-HT_{1A}受体拮抗剂,认知表现上却显示出不同结果:有促进作用的,有损害作用的,也有没有效果的。在小鼠研究中也一样,PA 及 FC 行为范式中,施加不同的 5-HT_{1A}受体拮抗剂会有多种结果,或没有影响,或损害。这种相互矛盾的结果也许是由于在不同的研究中有不同的行为学设计和药物施加路径,或是受体拮抗剂与 5-HT_{1A}受体突触前、突触后的亲和力不同,或是 5-HT_{1A}受体拮抗剂缺乏受体特异性。但在大鼠和小鼠的 PA 实验中,选择性拮抗剂 WAY-100635 和 NAD-299 的施加,都会助于记忆保持^[8,10]。此外,WAY-100635 与 5-HT₇受体的选择性拮抗剂 SB-269970 同时存在时,会带来记忆巩固损害及 5-HT_{1A}受体与 5-HT₇受体的表达抑制^[13]。总之,5-HT_{1A}受体拮抗剂对记忆、认知功能的作用研究还有待在技术路线上进一步发展。

4 5-HT_{1A}受体参与学习记忆的分子机制

4.1 5-HT_{1A}受体信号途径对谷氨酸受体的调控作用

N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA 受体)和 α -氨基-3 羟基-5 甲基-4 异恶唑受体(AMPA 受体)均为兴奋性递质谷氨酸的受体。研究认为,反复激活这两种受体是长时程学习与记忆的基础。在 LTP 的形成机制中,首先是 NMDA 受体激活、大量 Ca²⁺的内流,随后 AMPA 受体的通道电流加强,由于 NMDA 受体介导的突触后电流是电压依赖式的,AMPA 受体通道的电流增强才能使 NMDA 受体的反复激活成为可能,最后带来长时程学习与记忆。5-HT_{1A}受体信号途径可对 NMDA 受体和 AMPA 受体进行调控,进而影响着学习与记忆。5-HT 与

5-HT_{1A}受体结合后,与之偶联的 G_{i/o} 蛋白被激活,导致 N-型钙离子通道的抑制,钾离子去极化通道的激活,以及钙离子依赖性的腺苷环化酶活性降低、cAMP 合成减少、PKA 活性降低,此后将进一步发生胞内信号级联反应。在此过程中,PKA 可以直接影响 NMDA 受体、AMPA 受体,使它们发生磷酸化,被激活;也可以间接调控,使抑制因子 -1 (Inh-1) 发生磷酸化,成为蛋白磷酸酶 1 (PP1) 的抑制剂,来抑制 PP1 催化 NMDA 受体、AMPA 受体去磷酸,因而免于 NMDA 受体和 AMPA 受体失去受体活性。

此外,钙离子依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 一直被认为是记忆形成早期阶段的关键因子,在 5-HT_{1A} 受体信号途径中,同样可以通过对 CaMK II 的调控来间接影响学习与记忆过程。PKA 可以磷酸化抑制因子 (Inh-1) 以及多巴胺和 cAMP 调节的磷蛋白 (DARPP-32),当 Inh-1 和 DARPP-32 磷酸化具有活性后,都将成为 PP1 强有力的抑制剂,抑制 PP1 对 CaMK II 的去磷酸化。虽然 PP1 及 PP2A 都会导致 CaMK II 的去磷酸化,但在突触后致密带的 CaMK II 去磷酸化可能只是由 PP1 调控的。此外,Inh-1 在海马的齿状回区域高度表达,而 DARPP-32 主要集中在纹状体,海马区只有少量的发现。这一调控理论在 Moyano S. 及 Cai X. 的研究中得到充分证明,研究显示 5-HT_{1A} 受体活性会引起海马区及额叶皮质层 CaMK II 活性的降低^[14,15],并且此过程是由于 Inh-1 的磷酸化减少,进而产生了 PP1 对 CaMK II 的调控作用。另一些研究也显示,5-HT_{1A} 受体的拮抗剂 WAY-100635 和 NAN-190 在大鼠海马区域会产生 PKA 酶活的快速增强、CaMK II 自磷酸化的快速增加以及非 Ca²⁺ 依赖性 CaMK II 催化活性的快速增强,同时包括对 AMPA 受体亚单位的磷酸化,尤其是对亚单位 GluR1831 位点上丝氨酸的磷酸化。除此之外,5-HT_{1A} 受体信号途径中 PKA 会催化 GluR1 亚单位第 845 位丝氨酸发生磷酸化来加强 AMPA 受体离子通道的功能,也会催化 Inh-1 与 DARPP-32 磷酸化来有效的抑制 PP1 对 Ser845-GluR1 的去磷酸化作用。5-HT_{1A} 受体信号途径中对 GluR1 的活性调控是极为有意义的,在 Lee H.K. 等人的研究^[16],对小鼠的各种 GluR1 磷酸化位点进行突变处理后发现这些位点对突触可塑性以及空间记忆都存在不可忽视的作用。

4.2 5-HT_{1A} 受体信号途径对转录因子的调控作用

5-HT_{1A} 受体信号途径同样可以通过对转录因子的调控,来参与学习记忆过程。短时记忆与长时记忆的关键性差别就在于是否产生 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB),去结合 DNA 上的 CRE 元件,激活即刻早期基因,因而启动新的突触蛋白,产生稳定性的蛋白质。而在 5-HT_{1A} 受体信号途径中,PKA 可以直接使转录因子 CREB 磷酸化,促进基因表达,也可以间接的通过 MEK/ERK 途径来调节 CREB 的磷酸化。有研究证实,在长时程增强和躲避性学习等多种刺激下,海马区细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 会呈现出活性状态。而且有趣的是,在大鼠的海马区 5-HT_{1A} 受体活性会抑制 ERK/MAPK 路径^[17],而在另一些种系细胞研究中,5-HT_{1A} 受体的活化将激活 ERK/MAPK 信号路径^[18,19]。在 Kushwaha 的研究中 5-HT_{1A} 受体在 ERK 路径中的调控作用会因 5-HT_{1A} 受体拮抗剂 (WAY-100635、NAN-190、pMPPF) 而受阻断,也会因激动剂 (丁螺环酮、吉吡隆、伊沙匹隆) 而恢复^[20]。因而,目前认为 5-HT_{1A} 受体的信号途径中 PKA 的活性抑制

会作用于 Ras-Raf-MEK 信号途径导致 ERK 的活性抑制,最终调控转录因子 CREB 的表达。越来越多的研究表明,突触活化后 MAPK/ERK 的级联反应有可能是触发基因转录的关键性因子。Kushwaha 的研究也认为 5-HT_{1A} 受体对 CREB 磷酸化抑制的调控需要 MAPK 抑制的参与。此外,MAPK/ERK 的相关实验证明,一旦 MAPK/ERK 具有活性,信号将由胞质传向细胞核内,调节许多即刻早期基因的转录活性,比如 fos B、c-fos 和 zif268^[21]。这些即刻早期基因表达所带来的新 mRNA 及蛋白将带来记忆与突触可塑性的形成。

此外,PKA/MEK/ERK 同样参与调节另一转录因子 ELK-1 的磷酸化状态。总之,5-HT_{1A} 受体在多重胞内信号途径内影响着学习记忆过程。

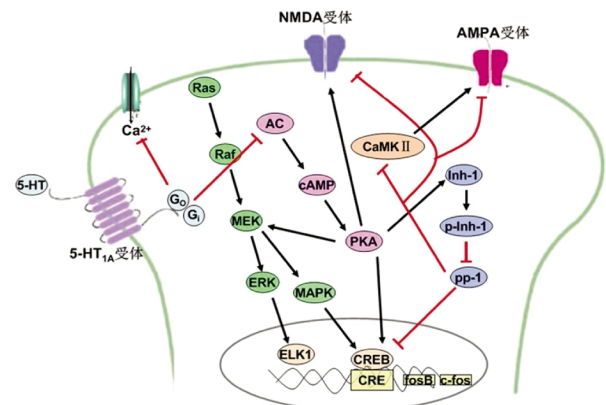


图 1 5-HT_{1A} 受体调控谷氨酸受体和转录因子的信号级联途径

Fig. 1 Signaling cascades regulating the phosphorylation states of glutamate receptors and transcription factors by 5-HT_{1A} receptor activation

当 5-HT 与 5-HT_{1A} 受体结合后,与之偶联的 G_o/G_{i/o} 蛋白被激活,导致 N-型钙离子通道的抑制,钾离子去极化通道的激活,以及降低钙离子依赖性的腺苷环化酶活性、cAMP 合成减少、PKA 活性降低。PKA 可以使 NMDA 受体、AMPA 受体以及 inhibitor-1 (Inh-1) 磷酸化, inhibitor-1 (Inh-1) 经磷酸化后,被激活,成为蛋白磷酸酶 1 (PP1) 的抑制剂,蛋白磷酸酶 1 (PP1) 可催化 NMDA 受体、AMPA 受体去磷酸,而失去活性。蛋白磷酸酶 1 (PP1) 也会调节钙调蛋白的活性,进而控制 NMDA 受体、AMPA 受体对钙离子、钠离子的流入。PKA 也可以直接使转录因子 CREB 磷酸化,促进基因表达,或间接的通过 MEK/ERK 途径来调节 CREB 的磷酸化。PKA/MEK/ERK 信号途径同样参与调节另一转录因子 ELK-1 的磷酸化状态。(改自 Sven Ove Ögren^[22])

5-HT_{1A} receptors are coupled to G_o and/or G_{i/o} proteins. Activation of 5-HT_{1A} receptors leads to inhibition of N-type calcium channels, activation of hyperpolarizing potassium channels, and reduced activity of calcium-dependent adenylyl cyclase/reduced formation of cAMP/less activity of protein kinase A (PKA). PKA directly phosphorylates NMDA and AMPA receptors as well as inhibitor-1 (Inh-1). Upon phosphorylation by PKA, Inh-1 becomes a potent inhibitor of protein phosphatase-1 (PP1), which dephosphorylates NMDA and AMPA receptors. Because of its ability to phosphorylate PP1, PKA indirectly regulates the PP1-dependent dephosphorylation of CaMKII. CaMKII, in turn, regulates the

phosphorylation states of NMDA as well as AMPA receptors and their abilities to regulate Ca^{2+} and Na^{+} influxes. PKA also directly phosphorylates the transcription factor CREB and promotes gene expression. In addition, PKA indirectly via MEK/ERK pathway regulates CREB phosphorylation. The PKA/MEK/ERK pathway also regulates the phosphorylation state of the transcription factor ELK-1. Red arrows indicate inhibition. Black arrows indicate stimulation.(modified from Sven Ove Ögren^[22])

5 结束语

近些年来国内外科学工作者对学习记忆进行了大量的研究,力求从神经化学及分子神经生物学的研究中获得答案。大量的神经元参与着记忆的编码、短时记忆的形成、记忆的巩固、记忆的提取,而这些过程又有着复杂多样的生理学机制、分子学机制。

5-HT 不仅作为神经调质出现在记忆形成的最初阶段,也作为神经递质参与影响着长时记忆的形成与保持。5-HT 能神经元遍布大脑的边缘系统和大脑皮层。5-HT 通过 14 种不同受体亚型,来实现不同功能。5-HT_{1A} 受体主要参与学习与记忆的各个过程。药理学对于 5-HT_{1A} 受体的功能研究是很重要的技术手段,凭借各种受体激动剂、拮抗剂,可以更好的看到 5-HT_{1A} 受体影响着记忆的形成、保持。在分子学方面,5-HT_{1A} 受体不但通过信号途径中磷酸化与去磷酸化作用影响着谷氨酸受体的活性,也以此调控着即刻早期基因的表达。总之,5-HT 系统的研究是学习记忆研究中必不可少的一部分。

此外,基于哺乳动物与昆虫间药物作用模式、行为模式及基因的响应的相似性,以及相同受体胞内信号转导途径的相似性,可以运用昆虫的基础神经药理来研究联系人类的生理及疾病状态。利用昆虫模型来更有效地、高通量地、并且低成本的研究中枢神经系统的结构与功能,是近年神经生物学研究的发展趋势。

参考文献(References)

- [1] Huang YY, Kandel E. 5-Hydroxytryptamine induces a protein kinase A/mitogen-activated protein kinase-mediated and macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation in the amygdala[J]. The Journal of Neuroscience, 2007, 27(12): 3111-3119
- [2] Meneses A. Do serotonin₁₋₇ receptors modulate short and long-term memory?[J]. Neurobiology of Learning and Memory, 2007, 87(4): 561-572
- [3] Luna MH. 5-HT_{1A} receptor expression during memory formation[J]. Psychopharmacology, 2005, 181(2): 309-318
- [4] Fujiwara Y, Nelson, D.L. The cloning and sequence analysis of the rat serotonin-1A receptor gene[J]. Life Sciences, 1990, 47(22): 127-132
- [5] Thamm M, Balfanz S, Scheiner R, et al. Characterization of the 5-HT_{1A} receptor of the honeybee (*Apis mellifera*) and involvement of serotonin in phototactic behavior [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2010, 67(14): 2467-2479
- [6] Wolfgang B, Markus T. Distribution of serotonin (5-HT) and its receptors in the insect brain with focus on the mushroom bodies. Lessons from *Drosophila melanogaster* and *Apis mellifera* [J]. Arthropod Structure & Development, 2011, 40(5): 381-394
- [7] Shao Qi-miao, Maged MAF, Makio Takeda. Serotonin and two putative serotonin receptors-like immunohistochemical reactivities in the ground crickets *Dianemobius nigrofasciatus* and *Allonemobius allardi* [J]. Journal of Insect Physiology, 2010, 56(11): 1576-1586
- [8] Lüttgen M, Elvander E. Analysis of the role of 5-HT_{1A} receptors in spatial and aversive learning in the rat[J]. Neuropharmacology, 2005, 48(6): 830-852
- [9] Haider S, Khaliq S, Tabassum S, et al. Role of somatodendritic and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors on learning and memory functions in Rats[J]. Neurochemical Research, 2012, 37(10): 2161-2166
- [10] Madjid N, Tottie EE, Lüttgen M. 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptor blockade facilitates aversive learning in mice: interactions with cholinergic and glutamatergic mechanisms[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, 316(2): 581-591
- [11] Eriksson TM, Elvander TE. 5-HT₇ receptors interact with NMDA and 5-HT_{1A} receptor-dependent emotional learning and exploratory activity in mice [J]. European Neuro psychopharmacology, 2007, 17: S270
- [12] Eriksson TM, Holst S, Stan TL, et al. 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptor crosstalk in the regulation of emotional memory: Implications for effects of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. Neuropharmacology, 2012, 63(6): 1150-1160
- [13] Perez GG, Meneses A. Memory time-course: mRNA 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors[J]. Behavioral Brain Research, 2009, 202(1): 102-113
- [14] Moyano S, Del RJ, Frechilla D. Role of hippocampal CaMKII in serotonin 5-HT_{1A} receptor-mediated learning deficit in rats [J]. Neuropsychopharmacology, 2004, 29(12): 2216-24
- [15] Cai X, Gu Z, Zhong P, Ren Y, et al. Serotonin 5-HT_{1A} receptors regulate AMPA receptor channels through inhibiting Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II in prefrontal cortical pyramidal neurons [J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277(39): 36553-62
- [16] Lee HK, Takamiya K. Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention of spatial memory[J]. Cell, 2003, 112(5): 631-643
- [17] Chen J, Shen C, Meller E. 5-HT_{1A} receptor-mediated regulation of mitogen-activated protein kinase phosphorylation in rat brain [J]. European Journal of Pharmacology, 2002, 452(2): 155-162
- [18] Cowen DS, Johnson FNN, Travkina T. 5-HT receptors couple to activation of Akt, but not extracellular-regulated kinase (ERK), in cultured hippocampal neurons [J]. Journal of Neurochemistry, 2005, 93(4): 910-917
- [19] Lin SL, Setya S, Johnson FNN, et al. Differential coupling of 5-HT₁ receptors to G proteins of the G(i) family[J]. British Journal of Pharmacology, 2002, 136(7): 1072-1078
- [20] Kushwaha N, Albert PR. Coupling of 5-HT_{1A} auto-receptors to inhibition of mitogen-activated protein kinase activation via G beta gamma subunit signaling[J]. European Journal of Neuroscience, 2005, 21(3): 721-732
- [21] Hiroyuki Okuno. Regulation and function of immediate-early genes in the brain: Beyond neuronal activity markers [J]. Neuroscience Research, 2011, 69(3): 175-186
- [22] Sven Ove Ögren, Therese M.E, Elin ET, et al. The role of 5-HT_{1A} receptors in learning and memory [J]. Behavioural Brain Research, 2008, 195: 54-77