

Тирозингидроксилаза в период гибели дофаминергических нейронов при моделировании клинической стадии болезни Паркинсона

Научный руководитель – Колачева Анна

Алекперова Лейла

Студент (магистр)

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Лаборатория нервных и нейроэндокринных регуляций, Москва, Россия

E-mail: annakolacheva@gmail.com

Ключевым элементом патогенеза болезни Паркинсона (БП) является гибель дофаминергических нейронов (ДА-нейронов) nigrostriatной системы. Активация компенсаторных резервов мозга в течение десятилетий маскирует постепенную деградацию этой системы. Одним из таких механизмов, может быть, увеличение синтеза дофамина (ДА) в еще не погибших ДА-нейронах.

Целью исследования была оценка синтеза дофамина в ДА-нейронах в период нейродегенерации nigrostriatной системы при моделировании клинической стадии БП у мышей.

Модель клинической стадии БП воспроизводили четырехкратным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП), специфического токсина ДА-нейронов, с интервалом 2 ч в дозе 12 мг/кг [Ugrumov et al., 2011]. В стриатуме в интервале от 3х до 24 часов после последней инъекции МФТП оценивали: а) активность тирозингидроксилазы (ТГ) по концентрации L-ДОФА при ингибировании второго фермента синтеза ДА с помощью NSD-1015 (ВЭЖХ с ЭД); б) содержание ТГ и ее фосфорилированных форм по серину (P19, P31, P40) (Вестерн блот).

Ранее было показано, что количество терминалей ДА-аксонов в стриатуме постепенно снижалось до 60% к 6 ч после последней инъекции МФТП. Далее до 24 ч их количество не менялось, а концентрация дофамина составляла 10% на всем периоде исследования [Колачева и др., 2014]. Содержание ТГ, скорость-лимитирующий фермент синтеза ДА, не менялось до 6 ч после последней инъекции МФТП, а к 24 ч снижалось до 34%. Это свидетельствует о ретроградной деградации аксонов ДА-нейронов или об остановке аксонального транспорта фермента по волокнам.

Активность ТГ была снижена на 95% в течение 6 ч после последней инъекции МФТП, что, вероятно, и является причиной значительной потери концентрации ДА в стриатуме. При этом было показано, что содержание ТГ-P31, ключевой формы фермента определяющей активность ТГ, составляло соответственно 28% и 21% от контроля через 3 и 6 ч. Уровень ТГ-P40 через 3 ч не менялся по сравнению с контролем, а к 6 снижался до 76%. ТГ-P19, форма фермента способствующая фосфорилированию в других положениях белка, была в равной степени снижена на 65% в этот период. К 24 ч происходило частичное восстановление активности ТГ до 30%, что, однако, не привело к увеличению уровня ДА в стриатуме.

Таким образом, показано отсутствие корреляции между содержанием и активностью ТГ, а также концентрацией ДА в стриатуме при развитии нейродегенерации nigrostriatной системы. Снижение активности фермента связано с уменьшением содержания ТГ-P31 формы и частично с ТГ-P19. Это делает их потенциальными мишенями для разработки фармакотерапии, направленной на восстановление уровня ДА в стриатуме при БП.

Работа поддержана грантом РНФ (проект № 20-75-00110).

Источники и литература

- 1) Ugrumov MV, Khaindrava VG, Kozina EA, Kucheryanu VG, Bocharov EV, Kryzhanovsky GN, Kudrin VS, Narkevich VB, Klodt PM, Rayevsky KS, Pronina TS. Modeling of presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism in mice // Neuroscience. 2011. Vol. 181. P. 175-88.
- 2) Колачева А.А., Козина Е.А., Волина Е.В., Угрюмов М.В. Дегенерация нигростриатных дофаминергических нейронов на экспериментальной модели ранней клинической стадии болезни Паркинсона // Нейрохимия. 2014. Т. 31. № 3. С. 225-235.