

ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У МЫШЕЙ, НОКАУТНЫХ ПО ГЕНУ PARK2

Емельянова Екатерина Антоновна

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

E-mail: e-katya@inbox.ru

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, после болезни Альцгеймера. На животных симптомы БП моделируют введением нейротоксинов: параквата, ротенона, МФТП. Общим недостатком данного подхода является недостаточная специфичность и непостоянство развивающейся симптоматики. В последнее время все большее внимание уделяют генетическим моделям БП. Так как мутации в гене PARK2 являются одной из самых частых причин прогрессирования аутосомно-рецессивной БП у человека, выключение данного гена у мыши может дать наиболее близкую по симптоматике и течению патологию. Цель данного исследования заключается в биохимическом и поведенческом типировании БП на созданной новой модели мышей, нокаутных по гену PARK2.

На настоящем этапе проанализированы 3 группы самцов и самок мышей линии C57BL/6 SPF категории, нокаутированных по гену PARK2, любезно предоставленных сотрудниками института функциональной геномики МГУ: К - «Контроль» (n=27), GE - «Гетерозиготы» (n=10), ГО - «Гомозиготы» (n=41). Животные содержались в стандартных условиях, при свободном доступе к стерильной воде и корму; эксперимент был одобрен локальной комиссией по биоэтике. Неврологический статус, тремор, ригидность, тестировали не реже одного раза в месяц. Признаки моторной дисфункции измерялись в тесте «Открытое поле» (квадратная арена, 24 см, 500 Лк) с анализом видеозаписей системой «EthoVision XT 14.0» (Noldus, Нидерланды). Депрессивность мышей изучали в тесте Порсольты (прозрачный сосуд с водой 21 оС, 30x10 см). На 12 месяце проведена цервикальная дислокация с забором тканей фронтальной коры и стриатума, измерено количество тирозингидроксилазы (ТН), BDNF и GDNF методом вестерн-блоттинга, а также концентрация биоаминов методом ВЭЖХ.

Согласно полученным результатам, значимых различий неврологического статуса и двигательной активности в исследуемом временном интервале жизни мышей показано не было. В тесте Порсольты у группы GE, по сравнению с группой К, число актов и время замирания было снижено в среднем на 65% (p=0,0473) и 52% (p=0,0419). Содержание ТН, BDNF и основных биоаминов между группами не различалась. Измерение содержания GDNF показало снижение зрелого GDNF у группы ГО. Нам также удалось обнаружить 2 изоформы GDNF, не представленные ранее в литературе. Их исследование входит в дальнейшие планы работы. Вероятно, при выключении гена PARK2, на данных стадиях развития БП происходят компенсаторные процессы, что маскирует дисфункцию дофаминергических нейронов.

Таким образом, исследование животных, нокаутных по гену PARK2, возрастом до 1 года, не выявило характерных изменений неврологического статуса, двигательной активности, снижения уровня дофамина и ТН. Возможно, нарушения будут прогрессировать с возрастом животных и могут быть обнаружены к 1,5-2 годам жизни мышей. Кроме того, есть данные о возможных иных, более ранних биохимических маркерах БП, а также иных функциях исследуемого гена; изучение данной проблематики входит в планы дальнейшей работы.