

Динамический баланс поддержания позы в условиях нормального и измененного дофаминергического контроля на модели DAT-КО крыс

Научный руководитель – Мусиенко Павел Евгеньевич

Калинина Д.С.¹, Горяинова А.В.²

1 - Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: kalinina.dana@gmail.com*; 2 - Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: asya.goryainova@mail.ru*

Нигростриарный дофаминергический путь является основным элементом экстрапирамидной системы, который отвечает за бессознательный контроль мышечного тонуса, поддержание позы, мимику и пластичность при различных формах локомоторного поведения. Нарушение дофаминергической системы приводит к снижению двигательной активности, снижению скорости моторных реакций, состоянию скованности и гипертонусу мышц. Ключевым регулятором активности дофамина (DA) является транспортер DA (DAT), который контролирует уровень внеклеточного DA в синаптической щели, транспортируя его обратно в нейроны.

Методы. Для исследования дофаминергического контроля динамического поддержания позы использовали крыс с нокаутом гена, кодирующего DAT ($n = 3$) и WT ($n = 3$). Тест с горизонтальным латеральным смещением опорной платформы проводился в трех условиях: нормальный уровень DA (WT), умеренный дефицит DA (WT после инъекции 250 мг / кг α -метил-п-тирозина - AMPT, ингибитор тирозинкиназы гидроксилазы, который заблокирован DA синтез, WT+AMPT) и тяжелой недостаточности DA (DAT-КО после 250 мг / кг AMPT, DAT-КО+AMPT). Для оценки реакции на коррекцию позы были имплантировали электроды ЭМГ в мышцу *Gastrocnemius lateralis* в задних конечностях. Смещение платформы было принято за 10 бинов, ЭМГ-активность анализировалась при стоянии до и после смещения платформы (30 бинов и 30 после соответственно).

Результаты и обсуждение. Избирательное истощение дофаминергических терминалей с помощью AMPT (ингибитор TH) у DAT-КО крыс приводило к почти немедленной потере локомоторной активности и развитию тяжелого акинетического фенотипа, что ранее было описано для мышей DAT-КО (мышей DDD) (Sotnikova et al., 2006). Крысы дикого типа также имели нарушение инициации движения после инъекции AMPT. Горизонтальные смещения у крыс с нормальным уровнем DA вызвали корректирующую реакцию ЭМГ вскоре после смещения платформы. У крыс с легким дефицитом DA корректирующий ответ был отсроченным (WT на $36,5 \pm 0,48$ бин, WT+AMPT на $40,5 \pm 1,3$ бин, t-тест $P=0,0019$), но имел более высокую амплитуду по сравнению с крысами с нормальным уровнем DA (однофакторный дисперсионный анализ One-way ANOVA с тестом множественного сравнения Бонферрони для WT vs WT+AMPT $P=0,0155$). Практически полное истощение DA привело к более ранней (WT на $36,5 \pm 0,48$ бин, DAT_КО+AMPT $32 \pm 0,48$ бин, t-test $P=0,0005$), но значительно меньшей амплитуде реакции после смещения (однофакторный дисперсионный анализ One-way ANOVA с тестом множественного сравнения Бонферрони для WT vs WT+AMPT $P=0,0108$). Эти наблюдения предполагают, что различный уровень DA может вызывать соответствующую тяжесть мышечной ригидности и нарушение постуральных корректирующих реакций на латеральное нарушение.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-2765.2021.1.4

Источники и литература

- 1) Шаповалова К.Б. Неостриатум и регуляция произвольного движения. – СПб.: Наука, 2015. – 155 с.
- 2) Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. — М.: Медицина, 2001. –Т. 2. – 744 с.
- 3) Leo, D., Sukhanov, I., Zoratto, F., Illiano, P., Caffino, L., Sanna, F., et al. Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats // J. Neurosci. 2018, 38:1959–1972. doi:10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018.
- 4) Sotnikova, T. D., Beaulieu, J. M., Barak, L. S., Wetsel, W. C., Caron, M. G., and Gainetdinov, R. R. Dopamine-independent locomotor actions of amphetamines in a novel acute mouse model of parkinson disease // PLoS Biol. 2005, 3(8): e271. doi:10.1371/journal.pbio.0030271.