

Нарушение метаболизма дофамина в стриатуме мышей после прижизненного регулируемого нейроспецифического нокаута гена альфа-синуклеина.

Лысикова Екатерина Андреевна

Кандидат наук

Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия

E-mail: lysikova_katerina@mail.ru

Селективная гибель дофаминергических нейронов черной субстанции (SNpc) при Болезни Паркинсона (БП) сопровождается формированием телец Леви, основным компонентом которых является агрегированный белок альфа-синуклеин (SNCA). Нарушению метаболизма и функции SNCA отводится важная роль в патогенезе БП. Однако непосредственные механизмы, посредством которых осуществляется патологический процесс с участием SNCA, остаются не до конца изученными. Для моделирования нарушения функции SNCA в нервной системе была использована линия генетически модифицированных мышей с регулируемым нокаутом гена SNCA (SNCA^{flox/Δflox}NSE-Cre). Прижизненную генетическую делецию гена индуцировали тамоксифеном у животных в возрасте 6 (6МГ группа) и 12 (12МГ группа) месяцев. У 6МГ мышей исследовали биологический материал в трех временных точках: через 4 месяца (возраст 10 месяцев), через 8 (возраст 14 месяцев) и через 12 (возраст 18 месяцев) после инактивации SNCA. Отсутствие белка SNCA в тканях стриатумов головного мозга было подтверждено методом иммуноблоттинга. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) были исследованы уровни дофамина и его метаболитов в стриатумах мышей с удаленным геном SNCA в сравнении с контрольными животными из тех же пометов, которым не проводилась индукция рекомбинации. У 6МГ мышей в возрасте 10 и 14 месяцев не было выявлено статистически значимых изменений уровней дофамина и его метаболитов, хотя и наблюдалась тенденция к увеличению соотношения метаболитов к дофамину. Достоверное увеличение соотношения промежуточных продуктов распада дофамина - DOPAC и HVA к дофамину, при сохранении нормального уровня дофамина, наблюдалось только у животных в возрасте 18-ти месяцев.

Прижизненная инактивация SNCA у стареющих животных 12МГ приводила к статистически значимому снижению уровней основных метаболитов дофамина: DOPAC и HVA, при этом уровень дофамина, не менялся. Изменение соотношения основных метаболитов к дофамину может быть вызвано снижением активности фермента альдегиддегидрогеназа ALDH1a1, регулирующего образование DOPAC и HVA из продуктов распада дофамина. Методами ОТ-ПЦР в реальном времени и иммуноблоттинга было подтверждено снижение экспрессии мРНК и содержания белка ALDH1a1 в области среднего мозга у 12МГ мышей в возрасте 18 месяцев.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что дофаминергические нейроны у относительно молодых мышей способны оптимизировать обратный захват дофамина пресинаптическими окончаниями, тогда как по мере старения животных эта способность нарушается, из-за чего у стареющих животных катаболизм дофамина в ДА-нейронах замедляется, что приводит к изменениям регуляции активности ключевого фермента катаболизма дофамина в дофаминергических нейронах - ALDH1a1.

Исследование поддержано грантом РФФИ 19-14-00064. Содержание животных обеспечено программой поддержки биоресурсных коллекций ИФАВ РАН и проведено на оборудовании ЦКП ИФАВ РАН в рамках Гос. задания ИФАВ РАН (ГЗ № 0090-2019-0005).