

Анализ повреждения мозговой ткани при фотоиндуцированной ишемии у мышей с нокаутом гена *Panx1*

Научный руководитель – Горбачёва Любовь Руфэльева

Аргунова Д.А.¹, Левченко Д.С.², Галков М.Д.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: darya-argunova@yandex.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия, *E-mail: dilev1@ya.ru*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия, *E-mail: galkovm@yandex.ru*

Среди трех известных представителей семейства паннексинов (*Panx*), описанных в 2000г., *Panx1* наиболее распространен в тканях, в связи с чем, особый интерес вызывает его роль в развитии инсульта - одной из основных причин смертности населения. Полученные в условиях *in vivo* данные с использованием окклюзии средней мозговой артерии, не дают однозначного представления о протекторной роли блокады *Panx1* или его генетического нокаута [3]. В связи с этим актуально выявление роли *Panx1* при ишемическом поражении, вызванном фототромбозом (ФТ), с использованием широкого спектра методов.

Работа была выполнена на мышах с нокаутом гена *Panx1* и генетически родственной линии C57BL/6 (дикий тип).

В данной работе не было обнаружено влияния нокаута *Panx1* на последствия ФТ головного мозга у мышей. В частности, животные дикого типа и нокаутные не демонстрировали различий в проявлении сенсомоторного дефицита, объемах и конфигурации ишемического повреждения, а также в степени нарушения ГЭБ. Не выявлено различий и по уровню активированных астро- и микроглиоцитов в зоне пенумбры и экспрессии белков *Vcl-2*, *Hsp70* и *Hsp90*.

Отсутствие эффекта нокаута *Panx1* может быть объяснено несколькими причинами. Наиболее вероятная - функциональная компенсация отсутствия *Panx1* за счет олигомеров, сформированных *Panx2* [1]. В то же время двойной нокаут (*Panx1*^{-/-}*Panx2*^{-/-}) статистически значимо улучшал показатели животных на фоне ишемического поражения мозга [2]. Несоответствие данных, полученных на разных нокаутных линиях мышей, может быть объяснено различиями в их генотипах. Генетически модифицированные линии помимо нокаута целевого гена могут иметь другие сопутствующие инактивирующие мутаций (т.н. «passenger mutations»). Отсутствие эффекта может быть обусловлено возможными долговременными изменениями пуринергической регуляции на фоне нокаута *Panx1*. Так, в отсутствие каналов *Panx1* повышается чувствительность к АТФ в ответ на хроническое снижение его содержания во внеклеточном пространстве за счет увеличения уровня P2-рецепторов и за счет сенситизации «рецепторного аппарата» к АТФ и снижения эффективности его ферментативной деградации [4]. Безусловно, требуются дальнейшие исследования для выявления участия паннексиновых каналов в развитии ишемического инсульта головного мозга.

Источники и литература

- 1) Baranova A., Ivanov D., Petrash N. et al. The mammalian pannexin family is homologous to the invertebrate innexin gap junction proteins // *Genomics*. 2004. V. 83. P. 706–716.
- 2) Bargiotas P., Krenz A., Hormuzdi S.G. et al. Pannexins in ischemia-induced neurodegeneration // *PNAS*. 2011. V. 108. P. 20772–20777.

- 3) Freitas P.H.M. de, Silva Ferreira N.C. da, Fioravante-Rezende J.G. et al. Dispelling myths about connexins, pannexins and P2X7 in hypoxic-ischemic central nervous system // *Neurosci. Lett.* 2019. V. 695. P. 76–85.
- 4) Kiryukhina O., Gaynullina D., Panchin Y. et al. Alterations of the purinergic regulation in mesenteric arteries of pannexin 1 knockout mice // *Biochem.* 2018. V. 12. P. 62–69.