

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

Научный руководитель – Ловать Максим Львович

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 среди нейродегенеративных заболеваний, 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 у мышей, нокаутных по гену PARK2.

На настоящем этапе проанализированы 3 группы самцов мышей линии C57BL/6 SPF категории, нокаутированных по гену PARK2, любезно предоставленных сотрудниками института функциональной геномики МГУ: К - «Контроль» (n=9), GE - «Гетерозиготы» (n=10), ГО - «Гомозиготы» (n=5). 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 на 2, 4, 7 и 10 месяце в тесте «Открытое поле» (квадратная арена, 24 см, 500 Лк) с анализом видеозаписей системой «EthoVision XT 14.0» (Noldus, Нидерланды). На 10 месяце депрессивность мышей изучали в тесте Порсольты (прозрачный сосуд с водой 21 °С, 30x10 см). На 12 месяце проведена цервикальная дислокация с забором тканей фронтальной коры и стриатума, измерено количество тирозингидроксилазы (ТН) методом вестерн-блотинга, а также концентрация биаминов методом ВЭЖХ.

Согласно полученным результатам, значимых различий неврологического статуса и двигательной активности в исследуемом временном интервале жизни мышей показано не было. В тесте Порсольты число актов и время замирания у группы GE, по сравнению с группой К, было снижено в среднем на 65 % (p=0,0473) и 51, 97% (p=0,0419). Концентрация ТН (у.е.) между группами не различалась: в стриатуме 1,84±0,32, 1,51±0,23, 1,74±0,18, а во фронтальной коре 0,53±0,13 (К), 0,53±0,08 (GE) и 0,53±0,16 (ГО). При этом, у группы GE была повышена концентрация дофамина во фронтальной коре (на 35,52%, к группе К, p=0,0019). 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. Вероятно, нарушения будут прогрессировать с возрастом животных и, скорее всего, могут быть обнаружены к 1,5-2 годам жизни мышей.

Кроме того, есть данные о возможных иных, более ранних биохимических маркерах БП, что также входит в планы дальнейшей работы.