

Комплексная оценка участия белков-синуклеинов в функционировании дофаминергической системы

Краюшкина Анастасия Михайловна

Цель: описание компенсаторных изменений в дофаминергической системе в условиях функционирования бета- или гамма-синуклеина на фоне прижизненной инактивации альфа-синуклеина.

Актуальность:

С момента описания Фредериком Леви характерных агрегатов в головном мозге пациентов с «дрожательным параличом» альфа-синуклеин продолжает рассматриваться как центральный белок в этиопатогенезе болезни Паркинсона –распространенного нейродегенеративного заболевания, которое имеет прогрессирующий необратимый характер течения и приводит к тяжелой инвалидности. Клинические проявления включают двигательные и когнитивные симптомы и являются результатом нарушения механизма оборота дофамина в синапсах с последующей потерей функции и ретроградной гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции. Средством облегчения состояния больных на сегодняшний день выступает лишь симптоматическая терапия. Сложность выявления новых путей развития и прогрессирования заболевания сочетается с гетерогенными клиническими проявлениями и вариантами течения заболевания, затрудняя эффективную диагностику и лечение патологии.

Научная значимость:

Хотя данные многих доклинических исследований позволили установить важную роль альфа-синуклеина в дофаминовой нейротрансмиссии, по сей день остается ряд важных вопросов относительно его физиологической функции, а также успешной стратегии воздействия на этот белок с целью предотвращения нейродегенеративных заболеваний. Согласно существующей на сегодняшний день гипотезе, два других члена семейства синуклеинов – бета- и гамма -способны, по крайней мере частично, компенсировать утраченную функцию альфа-синуклеина. Однако механизмы такого переключения и его влияние на дофаминергическую систему в целом, несмотря на перспективность с точки зрения разработки патогенетической терапии, всё еще мало изучены.

Основное препятствие для разрешения этого вопроса, преодолению которого посвящено планируемое исследование, лежит в отсутствии релевантной модели, позволяющей изучить свойства белков-синуклеинов при учете ряда значимых обстоятельств, таких как 1) полноценно сформированная популяция дофаминергических (ДА) нейронов, 2) анализ в определенные периоды

онтогенеза, 3) отсутствие других функциональных членов семейства в модельном организме

В период нейрогенеза альфа-синуклеин участвует в закладке и развитии ДА нейронов. Конститутивный нокаут кодирующего альфа-синуклеин гена препятствует полноценному формированию популяции этих нейронов, а функциональное замещение альфа-синуклеина другими белками может происходить еще внутриутробно, затрудняя изучение компенсаторных механизмов. Именно поэтому предлагаемая нами мышинная модель обладает возможностью прижизненной инактивации гена альфа-синуклеина на любой стадии онтогенеза исключительно в нейрональных тканях. Для этого у экспериментальных мышей ген альфа-синуклеина фланкирован двумя LoxP сайтами, а для регуляции процесса рекомбинации тамоксифеном (ТХ) в геноме присутствует Cre-рекомбиназа, конъюгированная с эстрогеновым рецептором под нейрон-специфичным промотором.

Моделирование патологического процесса в определенные периоды онтогенеза представляется важным в контексте того, что стареющая нервная система характеризуется снижением нейрональной пластичности и способности к компенсации структурных и функциональных повреждений. Поэтому взрослые нейроны, особенно в стареющем мозге, являются наиболее уязвимыми. В то же время изучение компенсаторного потенциала молодых нейронов важно с точки зрения разработки терапевтических подходов. В связи с этим в представленном исследовании анализу подвергалась как молодая, так и стареющая группы животных после ранней (в возрасте мышей 6 месяцев) и поздней (в возрасте 12 месяцев) инактивации альфа-синуклеина.

Наличие предположительно одних и тех же сайтов связывания на таргетных структурах и присутствие синуклеинов в одних и тех же зонах мозга диктуют необходимость изучения их функций на фоне отсутствия других членов семейства. С учетом этого обстоятельства прижизненная инактивация альфа-синуклеина осуществлялась нами на мышах, функциональным у которых оставался только один из белков семейства синуклеинов – бета- или гамма.

Таким образом, использование сложной генетической системы моделирования позволило изучить уникальные свойства рассматриваемых белков и способствует разработке стратегий патогенетической терапии БП и других заболеваний группы синуклеинопатий, что в дальнейшем приведет к повышению качества жизни рассматриваемой группы пациентов, снижению нагрузки на здравоохранение и повышению благосостояние общества.