Секция «Физиология человека и животных»

Апоптоз гиппокампальных нейронов у крыс линии Крушинского-Молодкиной

Научный руководитель – Черниговская Елена Валерьевна

Куликов Алексей Андреевич
Студент (магистр)
Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,
Санкт-Петербург, Россия
E-mail: alekskulikovaa95@gmail.com

Гиппокамп является одной из ключевых структур мозга участвующих в формировании эмоций и памяти. У крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) при аудиогенных припадках гиппокамп первоначально не участвуют в формировании клонико-тонических судорог. Однако после многократных судорог у крыс линии КМ возникает миоклонический гиперкинез или спонтанные судороги, в основе которых лежит возбуждение возникающее в новой коре и гиппокампе (Семиохина, Федотова, & Полетаева, 2006).

Давно стоял вопрос о причинах и следствиях потери нейронов: судороги ли приводят к гибели нейронов, гибель нейронов приводит к судорогам или оба этих утверждения верны? Во многих моделях эпилепсии подтверждаются, что эпилептическая активность ведет к клеточной гибели (Pollard, Charriaut-Marlangue, Cantagrel, Represa, & Robain, 1994; Roux et al., 1999).

Данные касательно причинности возникновения судорог остаются противоречивыми. При использовании антагониста NMDA-рецепторов, который способен редуцировать повреждение нейронов при судорогах, спонтанные эпилептические припадки все равно развиваются (Brandt, Potschka, Löscher, & Ebert, 2003). Однако, как было показано позже, уменьшение повреждения пирамидных нейронов поля CA3 гиппокампа приводит к уменьшению продолжительности судорог у мышей 2 раза (Jimenez-Mateos et al., 2008). Поэтому модулирование и исследование клеточной гибели может являться перспективным направлением исследования для предотвращения ухудшения приступов эпилепсии.

В работе проведено сравнение крыс линии Вистар и КМ в возрасте 14 дней (формирование судорожной готовности) и трех месяцев (уже сформированная судорожная готовность). Также для выяснения характера влияниясудорожной активности на апоптоз в гиппокампе были проанализированы крысы линии КМ с разной степенью эпилептизированности мозга (крысы линии КМ, перенесшие однократный припадок и крысы, перенесшие 7 припадков в течение 7-ми дней).

В гиппокампе интактных крыс линии КМ по сравнению с крысами линии Вистар не наблюдается усиления гибели нейронов. У интактных крыс линии КМ уровень экспрессии и активности проапоптозных белков не отличался от характерного для крыс линии Вистар. При этом содержание и активность Bcl2 у крыс КМ понижены. С помощью метода TUNEL было показано усиление апоптоза и в зубчатой извилине и в CA3 поле гиппокампа при многократных судорогах. При этом число ГАМК-ергических нейронов в зубчатой извилине не уменьшается, возможно, за счет увеличения экспрессии и активности антиапоптозного белка Bcl2. Показано, что при многократных судорогах в гиппокампе происходит активация митохондриального и p53 ависимых путей запуска апоптоза (увеличение содержания цитохрома C, увеличение содержания и активности белка p53), но при этом наблюдается увеличение активности Bcl2, что очевидно, препятствует массовой гибели клеток в других отделах гиппокампа.

На 15 день постнатального развития крыс линии КМ методом Tunel в гиппокампе не обнаружено апоптотической гибели нейронов, несмотря на активацию митохондриального

пути запуска апоптоза. Уровень синтеза и активности p53 и Bcl2 у крысят линии КМ ниже, чем у крыс Вистар этого возраста. Полученные данные указывают на возможное участие апоптотической гибели нейронов в нарушении развития гиппокампа у крыс линии КМ.

Таким образом мы показали, что гиппокам хоть и включается в формирование судорог на поздних стадиях эпилептизации, паталогические процессы происходят в нем уже на самых ранних этапах эпилептогенеза.

Источники и литература

1) Семиохина, А. Ф., Федотова, И. Б., Полетаева, И. И. (2006). Крысы линии Крушинского-Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения. Журнал Высшей Нервной Деятельности Им. И.П. Павлова, 56(3), 298–316.

2) Brandt, C., Potschka, H., Löscher, W., & Ebert, U. (2003). N-methyl-D-aspartate receptor blockade after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in the kainate model of temporal lobe epilepsy. Neuroscience, 118(3), 727–740.

3) Jimenez-Mateos, E. M., Hatazaki, S., Johnson, M. B., Bellver-Estelles, C., Mouri, G., 56 Bonner, C., . . . Henshall, D. C. (2008). Hippocampal transcriptome after status epilepticus in mice rendered seizure damage-tolerant by epileptic preconditioning features suppressed calcium and neuronal excitability pathways. Neurobiology of Disease, 32(3), 442–453.

4) Roux, P. P., Kennedy, T. E., Roux, P. P., Colicos, M. A., Barker, P. A., & Kennedy, T. E. (1999). p75 neurotrophin receptor expression is induced in apoptotic neurons after seizure. The Journal of Neuroscience, 19(16), 6887–6896.

5) Pollard, H., Charriaut-Marlangue, C., Cantagrel, S., Represa, A., & Robain, O. (1994). Kainate-induced apoptotic cell death in hippocampal neurons. Neuroscience, 63(1), 7–18.