

Индукция эпилепсии у мышей активирует экспрессию генов урокиназной системы

Научный руководитель – Семина Екатерина Владимировна

Шмакова А.А.¹, Рысенкова К.Д.¹, Груздева А.М.², Ивашкина О.И.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра биологической и медицинской химии, Москва, Россия; 2

- Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Центр нейронаук и когнитивных наук, Москва, Россия

Исследования последних лет показали, что урокиназная система - урокиназа (uPA) и ее рецептор (uPAR) - играет важную роль в развитии и функционировании нервной системы [3], а также может быть компонентом патогенеза некоторых патологических состояний. Так, у пациентов с неизлечимой эпилепсией наблюдается значительная гиперэкспрессия uPAR в нейронах лобных долей[1], а у мышей, нокаутированных по гену uPAR, обнаружена склонность к эпилепсии[2]. Дальнейшее изучение роли урокиназной системы при эпилепсии позволит по-новому взглянуть на механизмы функционирования головного мозга в норме и при патологии.

В настоящей работе мы исследовали изменение уровня экспрессии генов активаторов плазминогена урокиназы uPA, ее рецептора uPAR, тканевого активатора плазминогена tPA и ингибитора PAI-1 у мышей после введения пентилентетразола (в дозе 75мг/кг) - индуктора генерализованных судорог. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени мы оценивали изменение уровня экспрессии мРНК и сравнивали их с контролем (уровень мРНК соответствующих генов у мышей без индукции судорог). Было обнаружено, что в ранние сроки после стимуляции судорог (60 мин) наблюдается увеличение экспрессии uPAR в передней коре и в гиппокампе в $3,0 \pm 0,5$ и $3,3 \pm 1,5$ раз соответственно ($p < 0,05$ здесь и далее по сравнению с контролем). В гиппокампе экспрессия uPAR оставалась повышенной через 6 и 24 часа после индукции судорог в $3,8 \pm 0,7$ и $4,1 \pm 1,1$ раз соответственно ($p < 0,05$), а к 72 часам снижалась до контрольных значений. Уровень экспрессии tPA возрастал в $1,5 \pm 0,1$ раз в гиппокампе через 30 минут после индукции судорог, однако уже через час снижался до уровня контроля. Через 72 часа после индукции судорог и в передней коре, и в гиппокампе происходило увеличение экспрессии uPA в $4,0 \pm 0,8$ и $5,4 \pm 0,8$ раз соответственно ($p < 0,01$), в этот же период в переднем мозге было обнаружено увеличение экспрессии PAI-1 в $2,0 \pm 0,2$ раз ($p < 0,05$). Несмотря на раннюю активацию экспрессии мРНК uPAR и tPA, эти гены не являются т.н. генами раннего ответа, так как в эксперименте с одновременным введением пентилентетразола и циклогексимида (90 мг/кг) для блокирования синтеза белка, увеличение экспрессии этих генов наблюдалось только после окончания срока воздействия циклогексимида (через 3 часа).

Таким образом, наблюдения за изменением профиля экспрессии генов uPA, uPAR, tPA и PAI-1 в различных областях головного мозга мышей после индукции генерализованных судорог показали, что эти белки могут играть важную роль в осуществлении молекулярного ответа нейронов на данное патологическое состояние по механизмам, которые в дальнейшем будут изучены.

Исследование выполнено за счёт средств гранта РНФ (№14-24-00086) и Гранта РФФИ (№17-04-00386).

Источники и литература

- 1) Liu B., Zhang B., Wang T., Liang Q.C., Jing X.R., Zheng J., Wang C., Meng Q., Wang L., Wang W., Guo H., You Y., Zhang H., Gao G.D. Increased expression of urokinase-type plasminogen activator receptor in the frontal cortex of patients with intractable frontal lobe epilepsy // J.Neurosci. Res. 2010. No. 88(12). P. 2747-2754.
- 2) Powell E.M., Campbell D.B., Stanwood G.D., Davis C., Noebels J.L., Levitt P. Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction // J. Neurosci. 2003. No. 23(2). P. 622-631.
- 3) Semina E.V., Rubina K.A., Stepanova V.V., Tkachuk V.A. Involvement of the urokinase receptor and its endogenous ligands in the development of the brain and the formation of cognitive functions // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2018. No. 48(1). P. 16-27.