

**Ильчибаева Т.В.**

Алтайский государственный университет.

Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск.

Научные руководители – А.В. Требухов, к.б.н., доц., АлтГУ, В.С. Науменко, к.б.н., ИЦиГ СО РАН.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЛИАЛЬНОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА С КЛЮЧЕВЫМИ ГЕНАМИ СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА.

Глиальный нейротрофический фактор или GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor) изначально был выявлен как фактор выживания дофаминергических нейронов чёрной субстанции и стриатума [5]. Однако позднее было показано его действие на рост и развитие клеток серотонергической системы мозга и множества периферических систем [2]. Данные о влиянии GDNF на серотониновую систему мозга немногочисленны, но они свидетельствуют о его способности активировать нейрогенез серотониновых нейронов и увеличивать синтез серотонина в мозге старых крыс [6]. Однако анализ литературы обращает внимание на относительную скудость экспериментальных данных, не дающих представления об эффектах, механизмах действия и особенностях GDNF. Мало известно о генетической компоненте влияния GDNF, также неизвестно, какие серотониновые рецепторы вовлечены в механизмы его действия.

В связи с этим, целью нашей работы было изучение взаимодействия глиального нейротрофического фактора и серотониновой системы мозга на генном уровне, для чего было исследовано влияние центрального введения GDNF на экспрессию ключевых генов серотониновой системы мозга.

Эксперимент был проведён на половозрелых самцах мышей линии ASC (Antidepressant Sensitive Catalepsy), являющейся моделью депрессивных расстройств [4]. В исследовании использовалось по 8 животных в опытной и контрольной группах. Препарат GDNF вводился однократно в дозе 0.8 мкг/кг в левый латеральный желудочек мозга мышей опытной группы. Контрольной группе вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. РНК была выделена методом двойной экстракции с фенолом и хлороформом [3]. Экспрессия генов была определена методом количественного ОТ-ПЦР с применением гена глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы в качестве внутреннего стандарта и геномной ДНК известной концентрации в качестве внешнего стандарта [1].

Было выявлено достоверное повышение экспрессии гена 5-HT<sub>1A</sub> рецептора в среднем мозге мышей, получивших GDNF ( $p < 0.05$ ). В то же время экспрессия данных рецепторов в гиппокампе достоверно снизилась ( $p < 0.001$ ). Так же нами выявлено существенное повышение экспрессии гена 5-HT<sub>2A</sub> рецептора во фронтальной коре мышей опытной группы ( $p < 0.01$ ). Введение GDNF привело к повышению экспрессии гена ключевого фермента биосинтеза серотонина – триптофангидроксилазы-2 (ТПГ-2) в среднем мозге ( $p < 0.01$ ), что указывает на повышение функциональной активности серотониновой системы

мозга. В то же время выведение GDNF не повлияло на экспрессию гена, кодирующего серотониновый транспортер (5-НТТ), осуществляющий обратный захват серотонина из синаптической щели. Также GDNF не оказал существенного влияния на экспрессию гена 5-НТ<sub>2A</sub> рецептора в среднем мозге и в гиппокампе, и экспрессию гена 5-НТ<sub>1A</sub> рецептора во фронтальной коре.

Представленные данные получены впервые и свидетельствуют о явном эффекте GDNF на экспрессию ключевых генов серотониновой системы мозга, что указывает на участие 5-НТ системы в механизмах действия данного нейротрофического фактора. Кроме того, полученные данные позволяют предположить существенную роль серотониновых рецепторов 5-НТ<sub>1A</sub> и 5-НТ<sub>2A</sub> подтипов и ключевого фермента биосинтеза серотонина – ТПГ-2

### Библиографический список

1. Науменко В.С., Куликов А.В. Количественное определение экспрессии гена 5-НТ<sub>1A</sub> серотонинового рецептора в головном мозге // Мол. Биол. – 2006. – Т. 40. – №1. – С. 37–44.
2. Airaksinen M.S., Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value // Nat. Rev. Neurosci. – 2002. – V. 3. – №5. – P. 383–394.
3. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction // Anal Biochem. – 1987. – V. 162. – P. 156–159;
4. Kulikov A.V., Kozlachkova E.Y., Maslova G.B., Popova N.K. Inheritance of predisposition to catalepsy in mice // Behav. Genet. – 1993. – V. 23. – P. 379–384.
5. Pascual A., Hidalgo-Figueroa M., Gomez-Diaz R., Lopez-Barneo J. GDNF and protection of adult central catecholaminergic neurons // J. Mol. Endocrinol. – 2011. – V. 46. – P. 83–92.
6. Pertusa M., et al. Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats // Neurobiol. Aging. – 2008. – V. 29. – №9. – P. 1366–1379.