

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ
И ШКОЛЫ

СТАБИЛИЗАТОРЫ КАЛЬЦИЯ ВОССТАНАВЛИВАЮТ
НАРУШЕННЫЕ МОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ МЫШЕЙ
ТРАНСГЕННОЙ ЛИНИИ SCA2-58Q

© 2020 г. П. А. Егорова^{1,*}, И. Б. Безпрозванный¹

¹ Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: bio_polya@mail.ru

DOI: 10.31857/S0044452920070360

Спиноцеребеллярная атаксия 2-го типа (СЦА2) представляет собой неизлечимое генетическое заболевание, вызываемое экспансией триплета CAG в повсеместно экспрессируемом гене *ATXN2*, кодирующем белок атаксин-2 с удлиненным полиглутаминовым трактом. Патофизиологические проявления СЦА2 включают в себя прогрессирующую атрофию мозжечка и последующую постепенно нарастающую атаксию. В случае СЦА2 мышей и пациентов в первую очередь наблюдается поражение клеток Пуркинье (КП) коры мозжечка и проводящих путей мозжечка. Известно, что нарушения кальциевого баланса играют важную роль в различных нейродегенеративных заболеваниях, включая СЦА. Недавно было предположено, что важным регулятором уровня кальция в ЭПР являются белки семейства STIM. В частности, было показано, что белок STIM1 играет важную роль в контроле нейронального кальциевого сигналинга, а также в регуляции mGluR1-зависящей синаптической передачи в КП коры мозжечка. Основной целью настоящей работы было изучение сигнальных основ молекулярного патогенеза СЦА2 на мышинной модели трансгенной линии SCA2-58Q и поиск потенциальных терапевтических мишеней для лечения СЦА2. В работе нами было проведено ис-

следование роли STIM1-опосредованного сигнального пути в нарушении кальциевого гомеостаза КП коры мозжечка мышей-моделей СЦА2 трансгенной линии SCA2-58Q посредством ингибирования данного сигнального пути с помощью вирусной доставки малых интерферирующих РНК к белку STIM1 в мозг подопытных животных. Было выявлено, что понижение экспрессии белка STIM1 в КП коры мозжечка СЦА2 мышей нормализует повышенный IP3-индуцируемый кальциевый выброс в случае мутантных мышей. Проведенные тесты по оценке моторной активности подопытных животных показали, что терапевтическое понижение концентрации внутриклеточного кальция посредством угнетения STIM1-опосредованного сигнального пути восстанавливает нарушенные моторные функции СЦА2 мышей. Таким образом, нами было продемонстрировано, что стабилизация концентрации внутриклеточных ионов кальция путем ограничения экспрессии белка-участника нДУВК может являться одним из потенциальных способов терапевтического лечения СЦА2 и, возможно, других НДЗ со схожим генезисом.

Финансирование работы: грант Президента РФ МК-1299.2019.4.