

**Модуляция аутофагии как перспективный
мультицелевой подход к экспериментальной терапии
нейродегенеративных нарушений на анимальных
моделях болезни Альцгеймера**

Выполнил:

Цвира Андрей Евгеньевич, ученик 10Б касса

Новосибирской обл., г. Новосибирска, МБОУ Лицея №22 «Надежда Сибири»

Научный руководитель: Амстиславская Тамара Геннадьевна, доктор биологических наук,

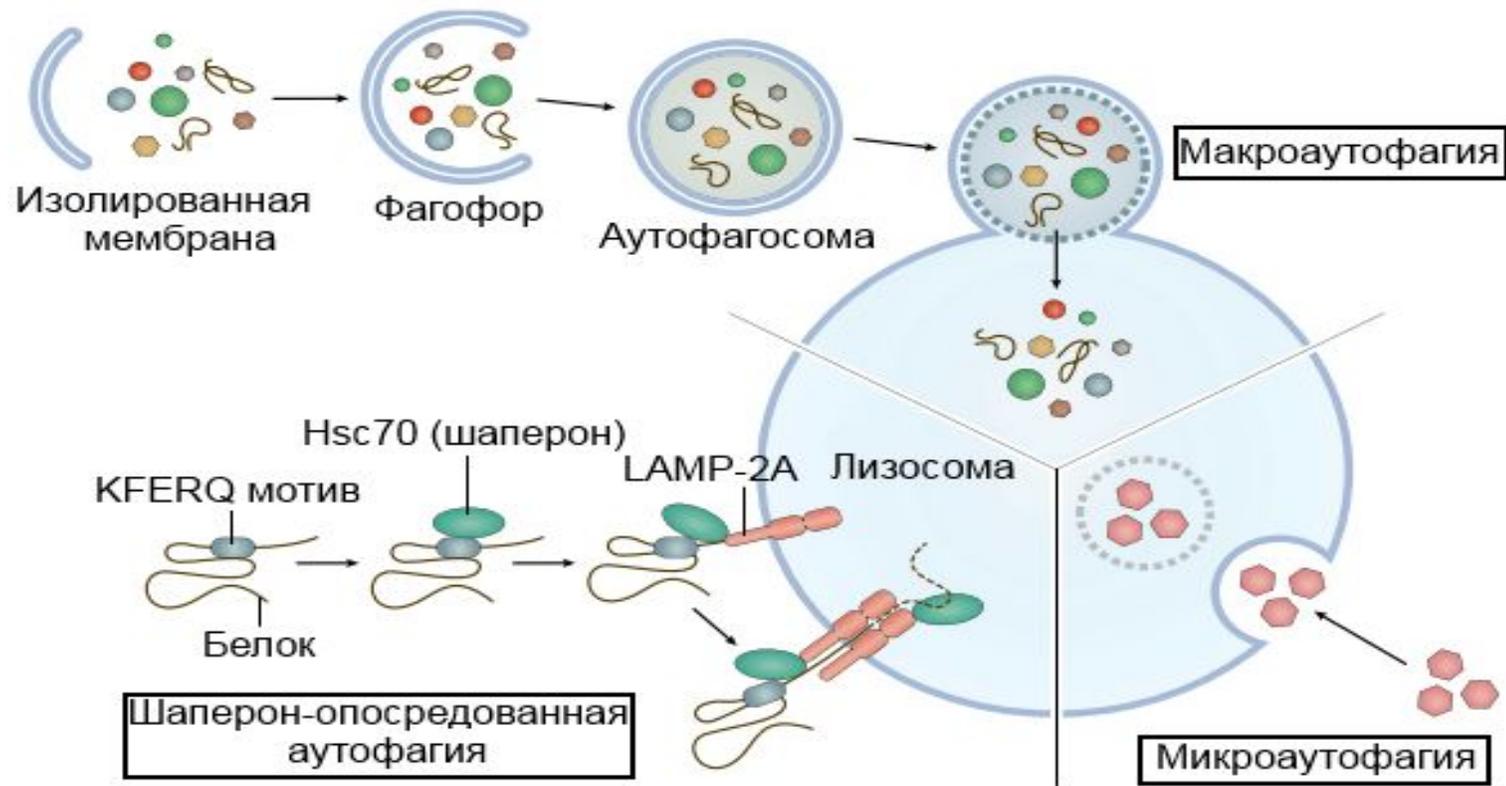
заместитель директора по научной работе Научно-Исследовательского Института
Нейронаук и Медицины

Цель проекта: оценить совместное влияние индукторов аутофагии на экспрессию генов маркеров (*Lc3b*, *Becn1*, *Park2*) активации разных звеньев аутофагии на примере анимальной модели болезни Альцгеймера, что позволит исследовать вовлечение данных процессов в механизмы коррекции нейродегенеративных нарушений.

Задачи проекта:

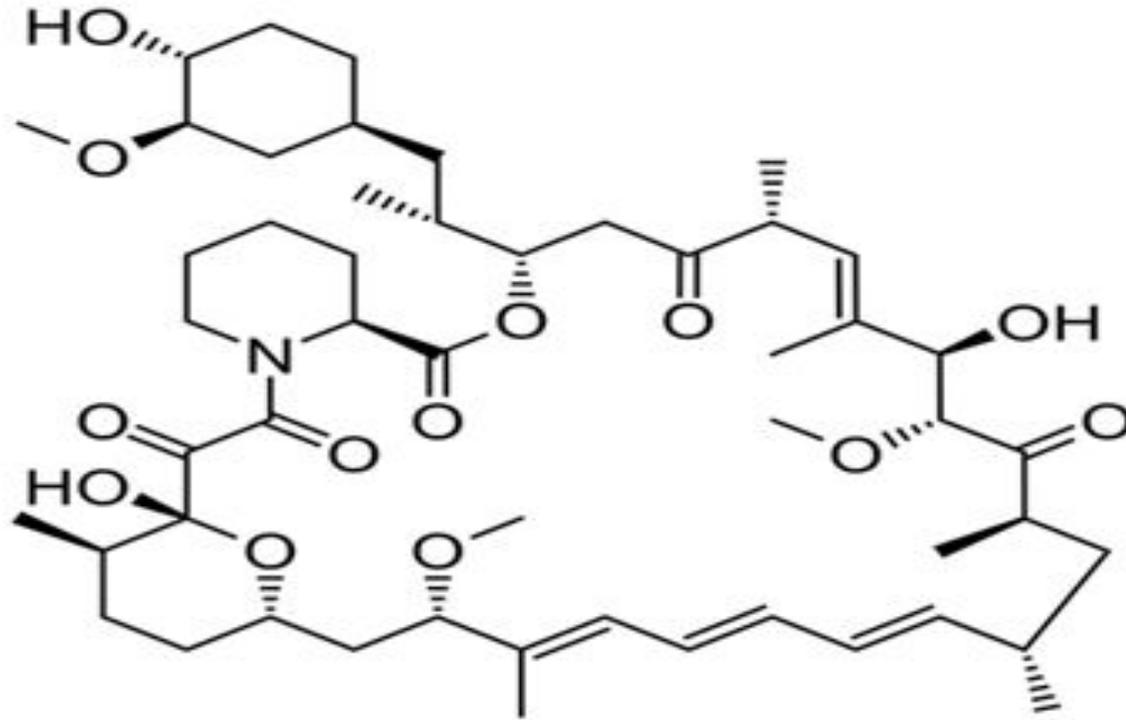
- Освоить метод интрацеребрального введения раствора фрагмента A β 25-35, и на основе данного метода сформировать экспериментальные группы мышей C57BL/6 с альцгеймероподобной патологией
- С помощью метода qPCR (кПЦР) провести изучение экспрессии генов *Lc3b*, *Becn1*, *Park2* в гиппокампе мышей, моделирующих болезнь Альцгеймера при совместном и раздельном действии рапамицина и трегалозы.

Аутофагия



Согласно современным данным, аутофагия подразделяется на три типа: микроаутофагия, шаперон-зависимая аутофагия, макроаутофагия.

mTOR зависимый путь активации аутофагии.

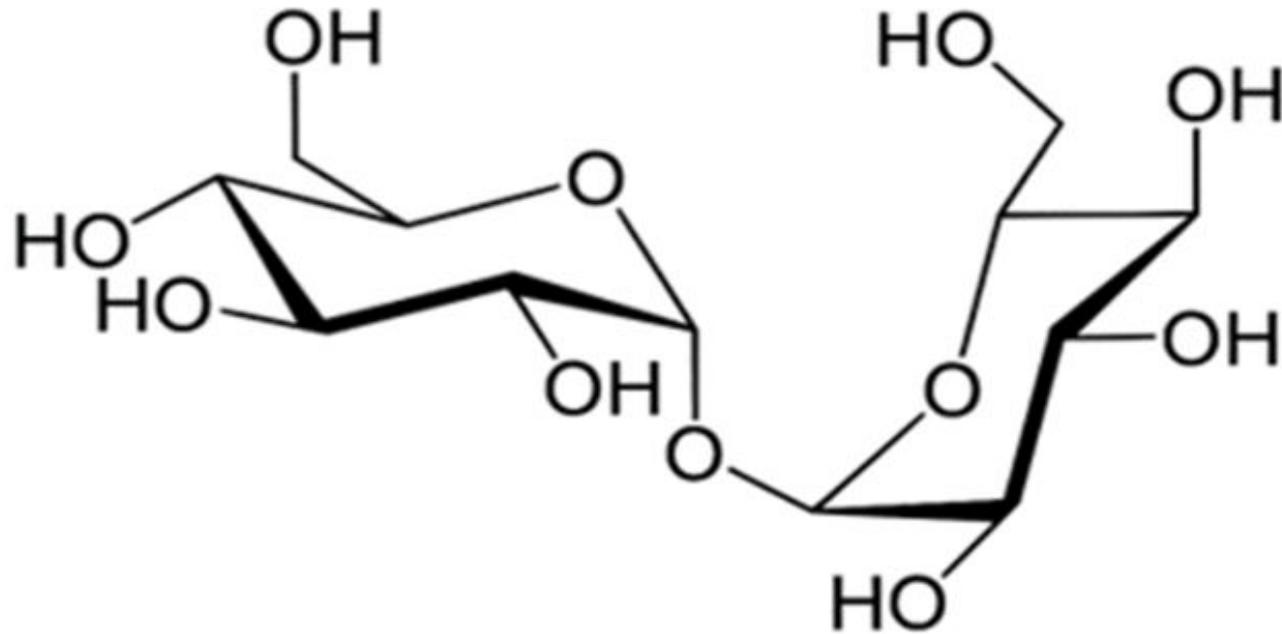


Рапамицин (сиролимус)

ингибирует белок mTOR,

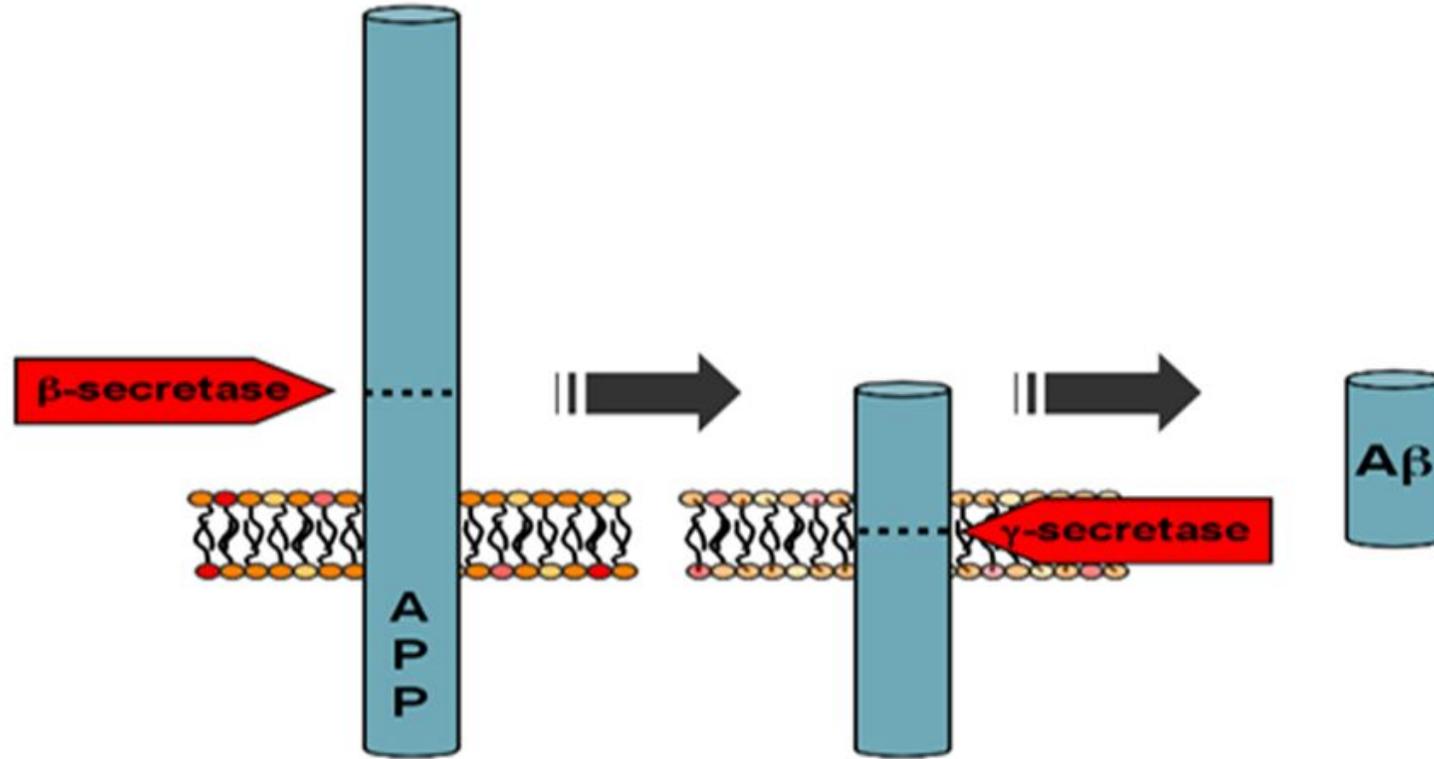
запуская аутофагии.

mTOR независимый путь активации аутофагии.



Трегалоza активирует mTOR независимый путь аутофагии, который происходит через увеличение уровня белка LC3-II.

Болезнь Альцгеймера



Принято считать, что формирование болезни Альцгеймера связано с накоплением и агрегацией неправильно свернутого белка амилоида-бета

экспериментальные группы



Контроль (H₂O)
n=10



«Aβ25-35»
n=10



«Aβ25-35
+рапамицин»
n=10



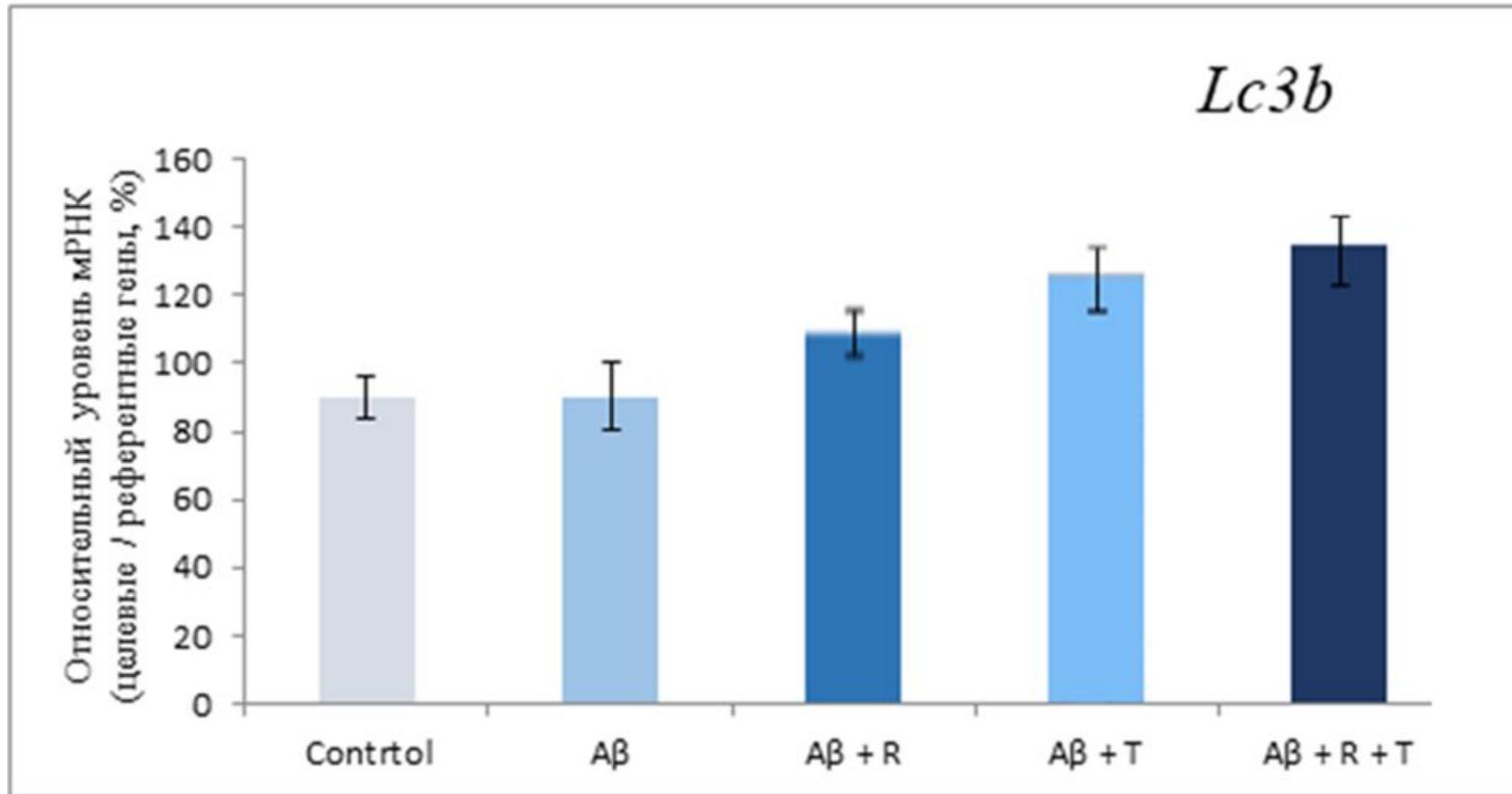
«Aβ25-35
+трегалоза»
n=10



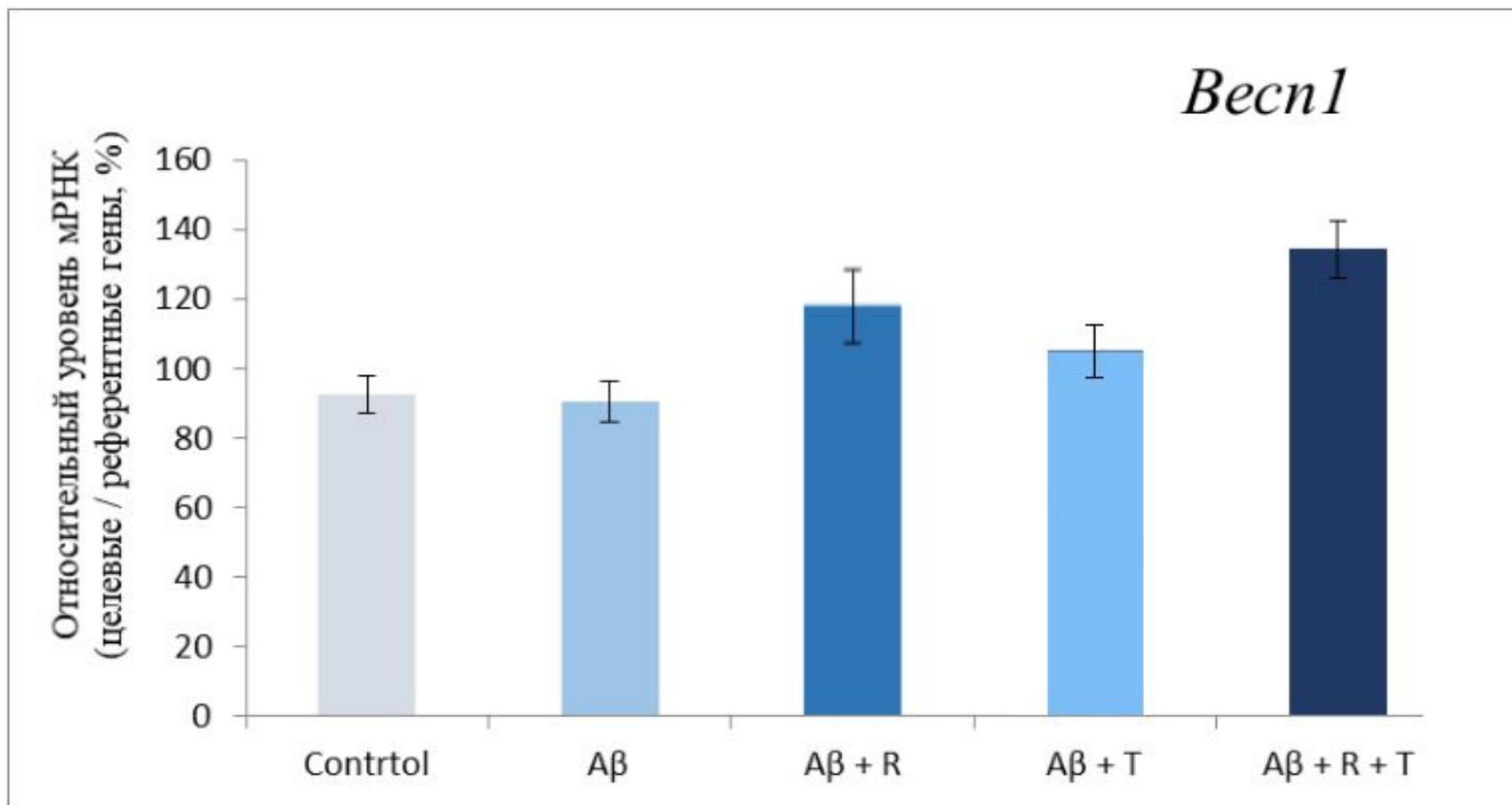
«Aβ25-35
+рапамицин
+трегалоза»
n=10

Дизайн эксперимента

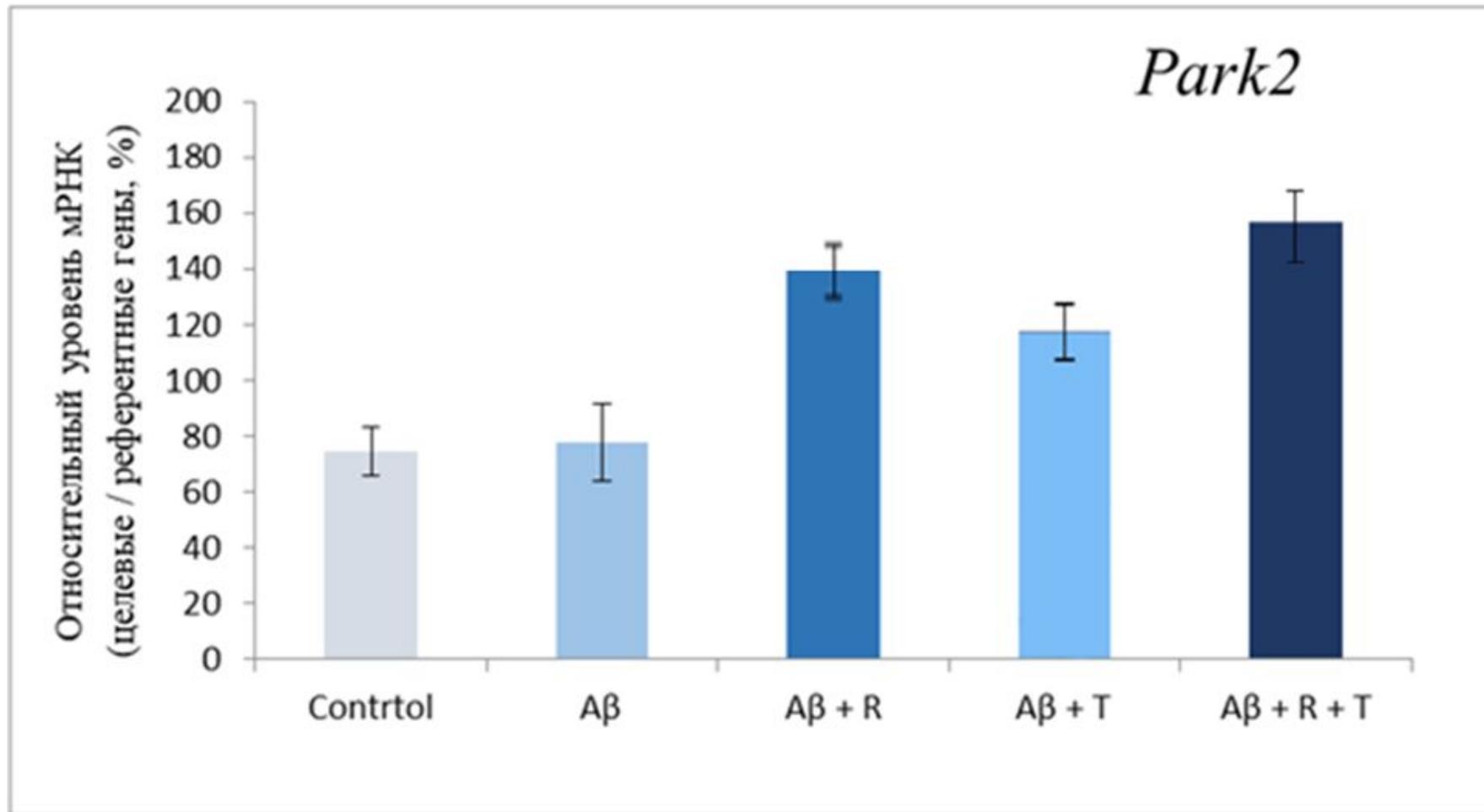
День 0	День 2-16	День 18
билатеральное	введения	Забор
введение в	индукторов	биообразцов
боковые	аутофагии в	
желудочки мозга	соответствии с	
фрагмента	выше	
A β 25-35	изложенным	
	планом	



Влияние индукторов аутофагии
(рапамицин, трегалоза) на экспрессию
мРНК гена *Lc3b*



Влияние индукторов аутофагии
(рапамицин, трегалоза) на экспрессию
мРНК гена *Becn1*



Влияние индукторов аутофагии
(рапамицин, трегалоза) на экспрессию
мРНК гена *Park2*

Выводы

- Был освоен метод интрацеребрального введения раствора фрагмента A β 25-35, а также сформированы экспериментальные группы мышей C57BL/6 с альцгеймероподобной патологией.
- С помощью метода qPCR (кПЦР) было проведено изучение экспрессии генов *Lc3b*, *Becn1*, *Park2* в гиппокампе мышей, моделирующих болезнь Альцгеймера. На основе полученных результатов можно сказать, что совместное применение рапамицина и трегалозы вызывало более активную экспрессию генов, чем их отдельное введение.

Заключение

Важно отметить, что лечение экспериментальной модели болезни Альцгеймера активацией аутофагии комбинацией индукторов аутофагии различного механизма действия применяется впервые. Ранее рапамицин и трегалоза использовались по отдельности в отношении моделей болезни Альцгеймера.

В целом, получены ответы на вопросы о возможности использования рапамицина и трегалозы для терапии болезни Альцгеймера на анимальной модели заболевания. Получены основания для исследования оптимальных условий и режимов терапевтического применения этих индукторов аутофагии на генетических моделях болезни Альцгеймера, приближенных к болезни человека.