



ПОЛИТЕХ

Санкт-Петербургский
политехнический университет
Петра Великого

Егорова Полина Анатольевна

**«ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ SK КАНАЛОВ
УЛУЧШАЕТ СИМПТОМЫ АТАКСИИ НА МЫШАХ-МОДЕЛЯХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛИГЛУТАМИНОВОГО ТРАКТА»**

Спиноцеребеллярная атаксия 2-го типа – неизлечимое нейродегенеративное заболевание

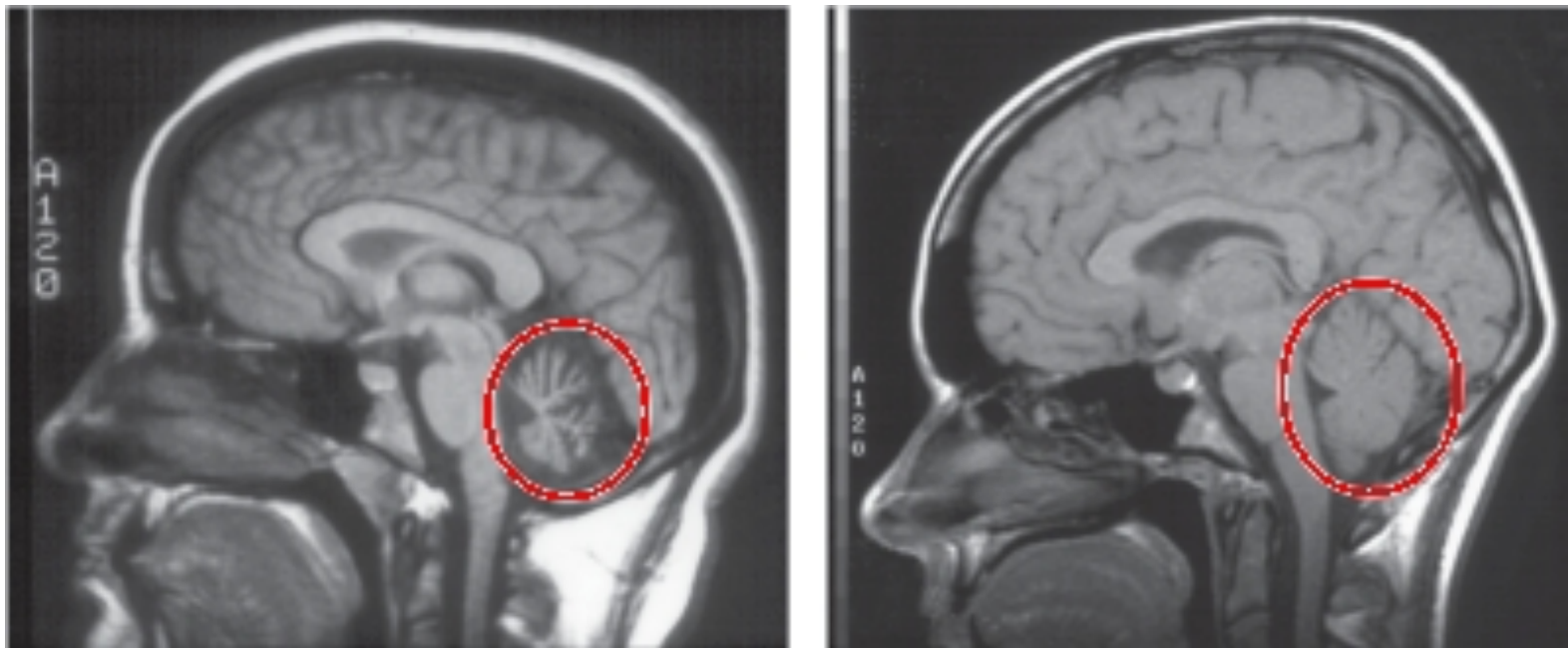
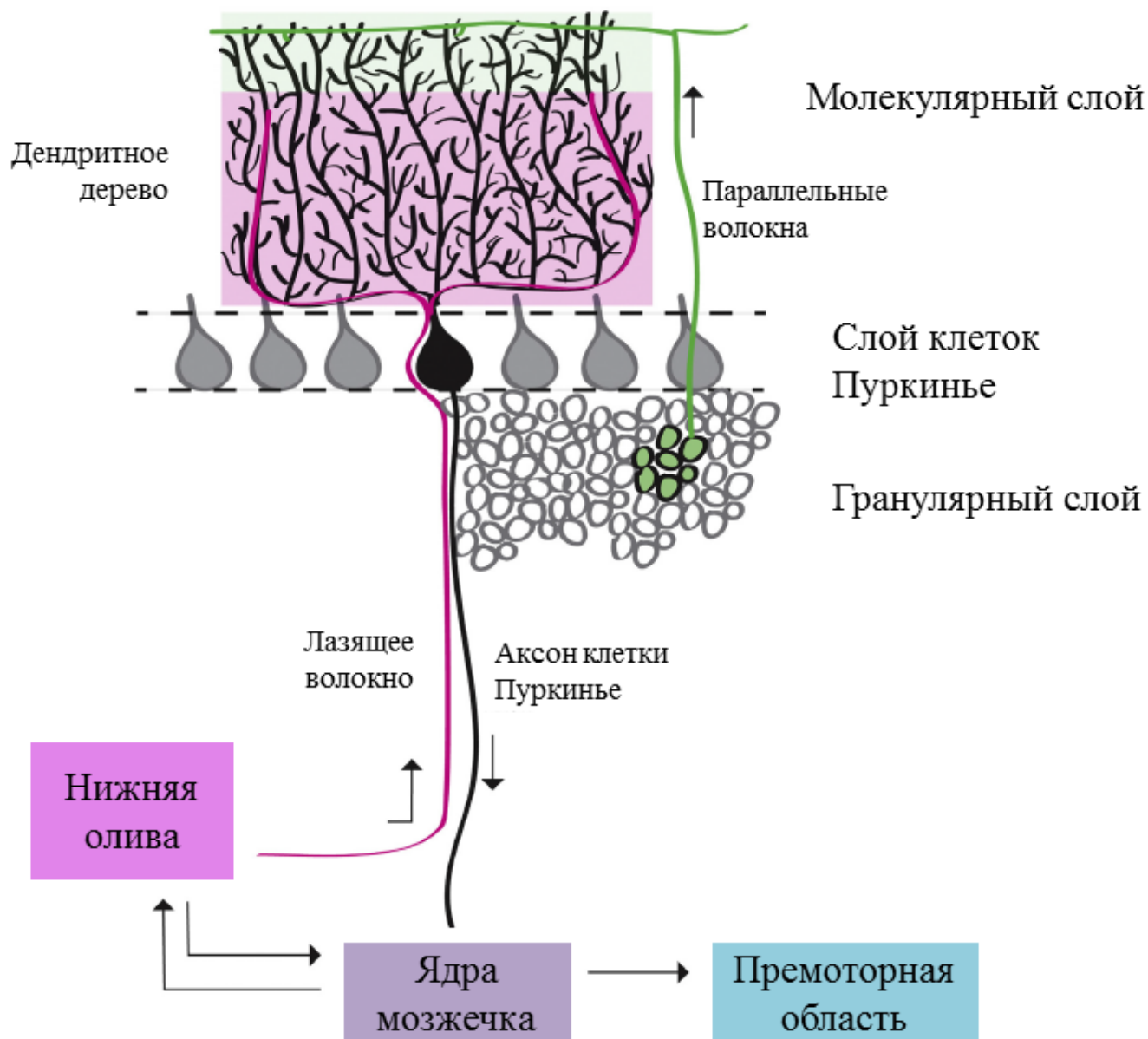
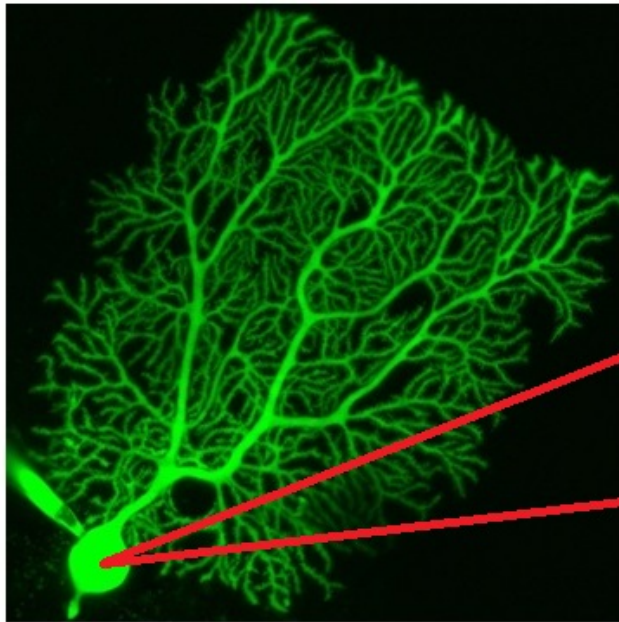


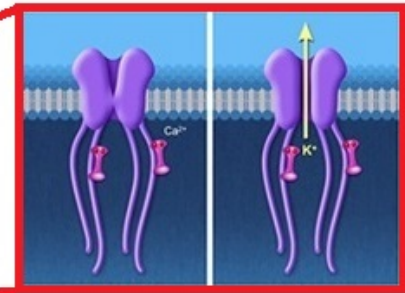
Схема взаимодействия нейронов коры мозжечка



В регуляции пейсмейкерной активности клеток Пуркинье (КП) важную роль играют SK каналы.
(Womack and Khodakhan, 2003)

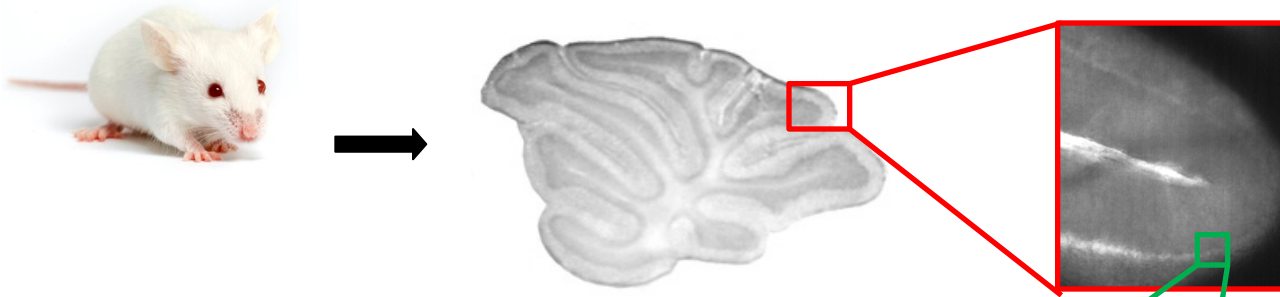


Клетка Пуркинье

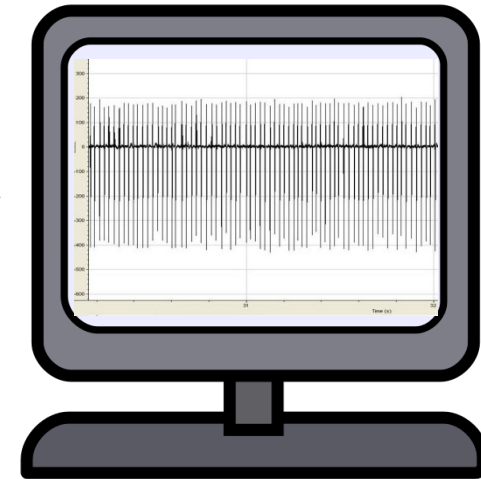
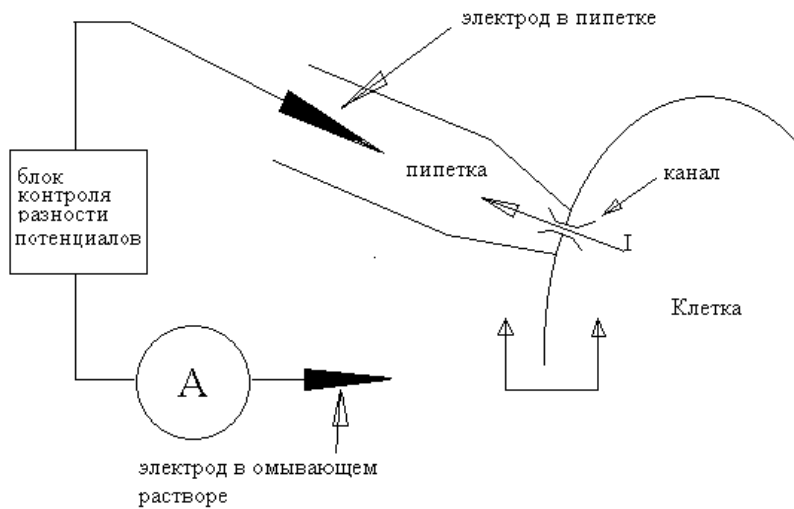


SK каналы

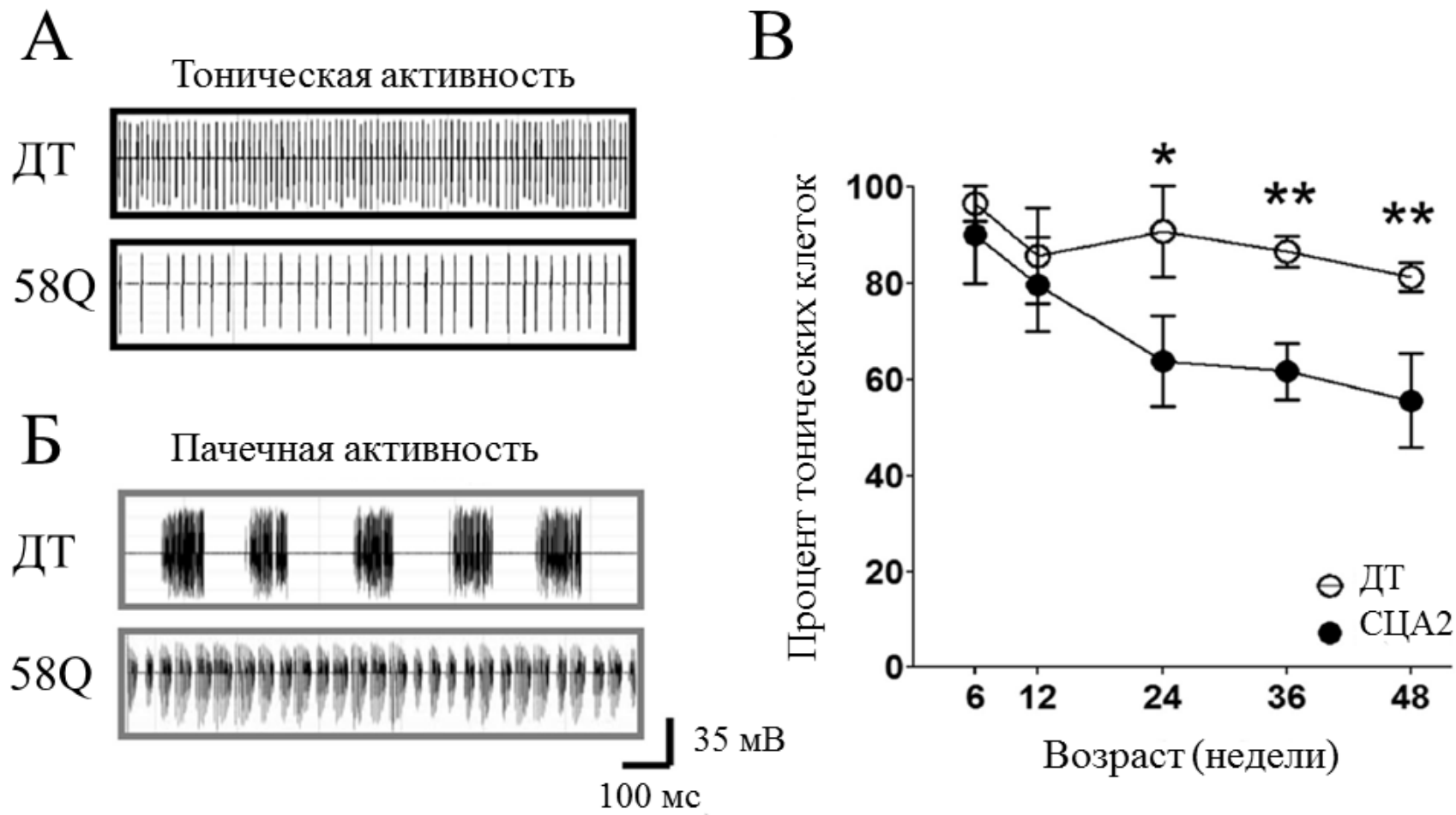
Метод локальной фиксации потенциала КП на мозжечковых срезах *in vitro*



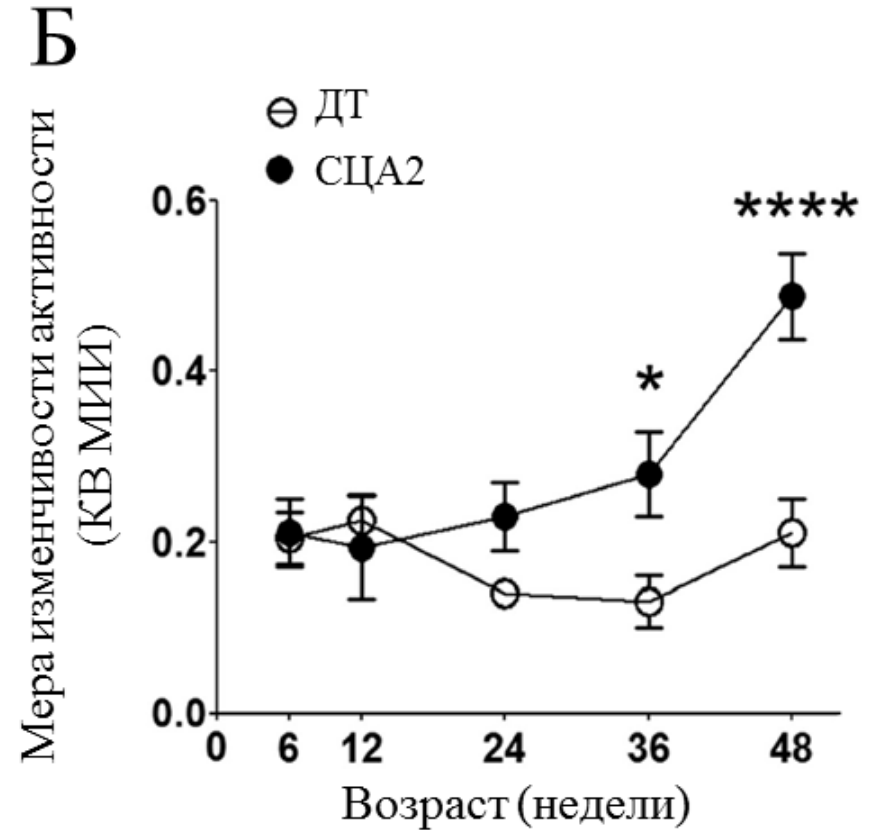
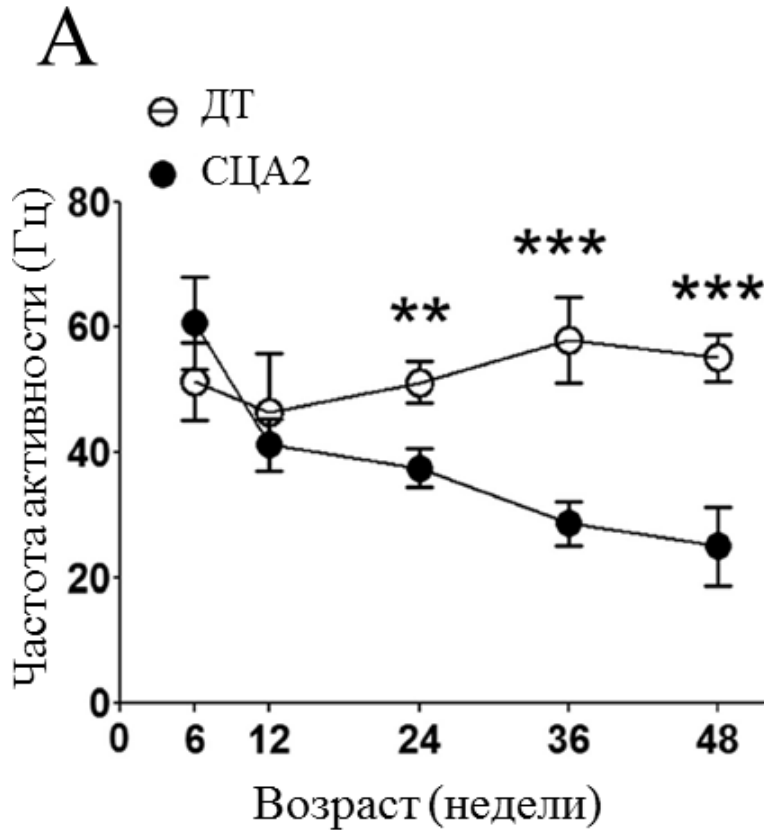
Конфигурация луз-патч:



Спонтанная активность КП мозжечковых срезов СЦА2 мышей трансгенной линии SCA2-58Q и мышей дикого типа

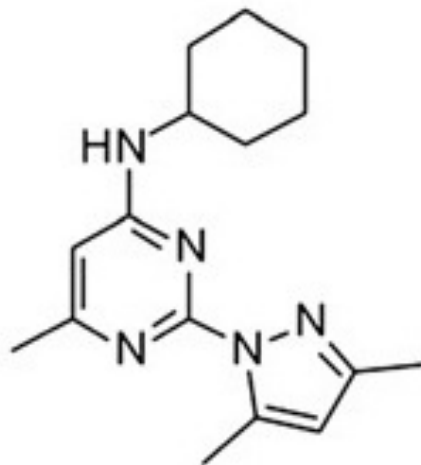


Характеристики спонтанной тонической активности КП мозжечковых срезов СЦА2 мышей и мышей дикого типа

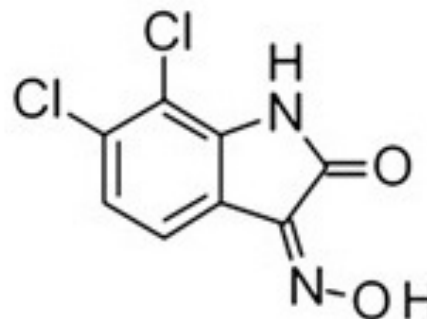


Химическая структура модуляторов СуРРА и NS309

СуРРА



NS309



Селективность и эффективность активаторов:

SK3 \approx SK2 \gg SK1 = IK = BK

EC₅₀:

5.6 мкМ (SK3)

14 мкМ (SK2)

(Hougaard et al., 2007)

IK > SK1 \approx SK2 \approx SK3 \gg BK

EC₅₀:

0.6 мкМ (SK1)

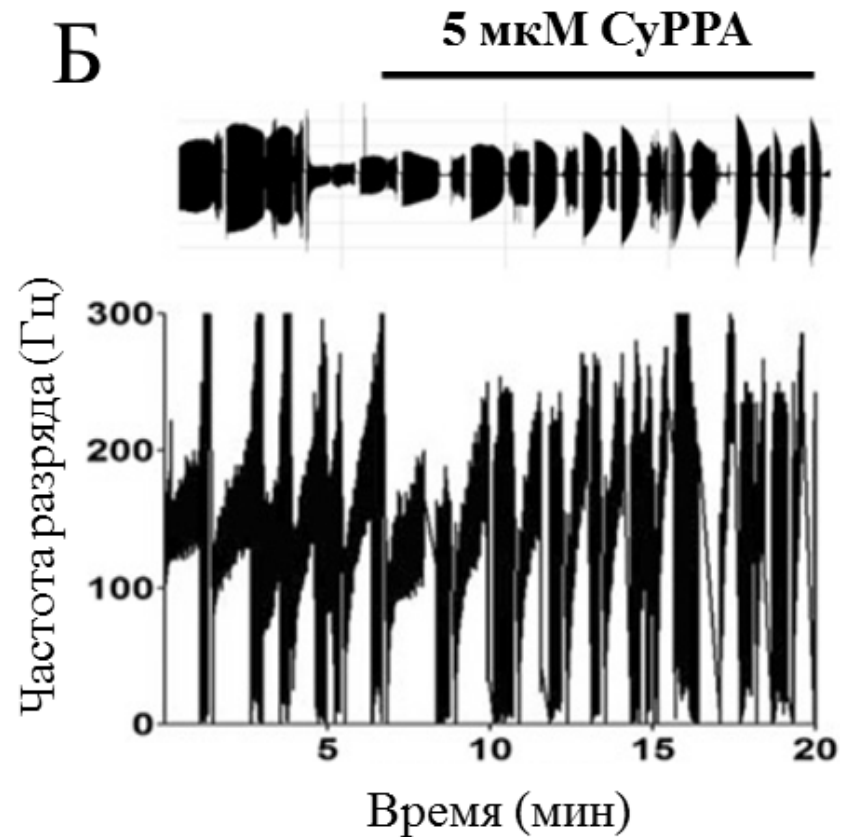
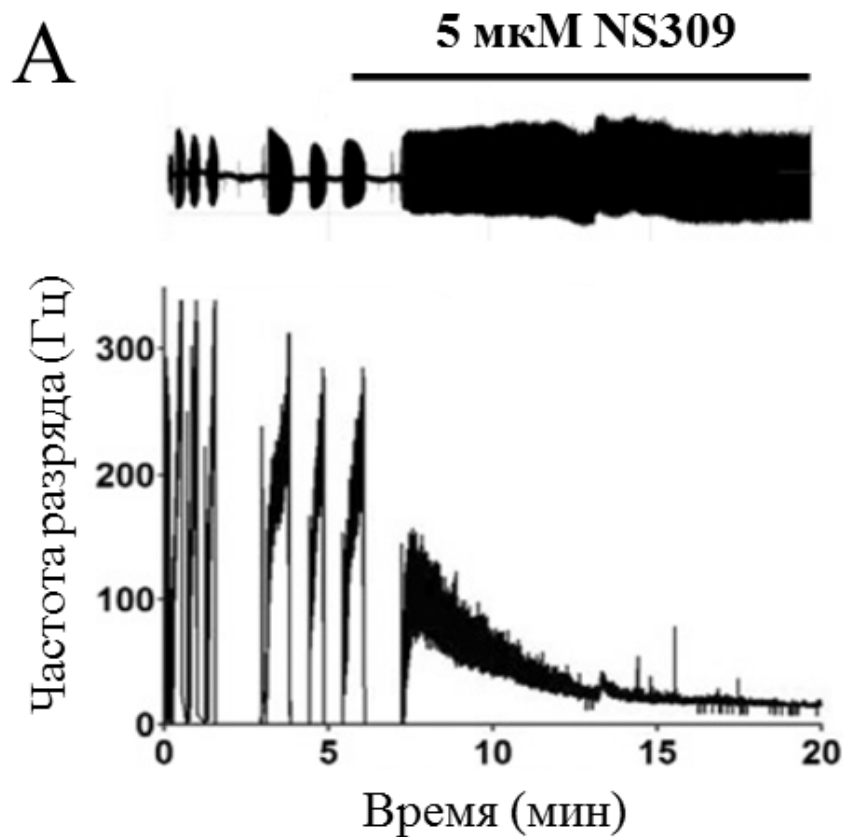
0.8 мкМ (SK2)

0.9 мкМ (SK3)

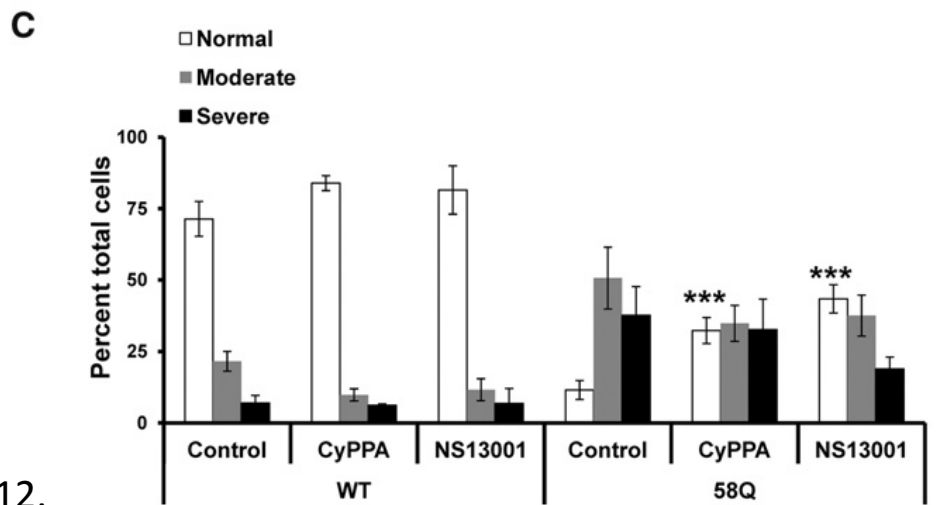
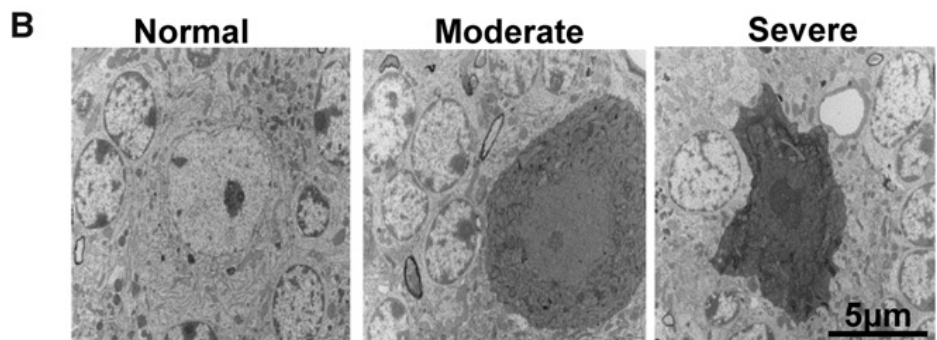
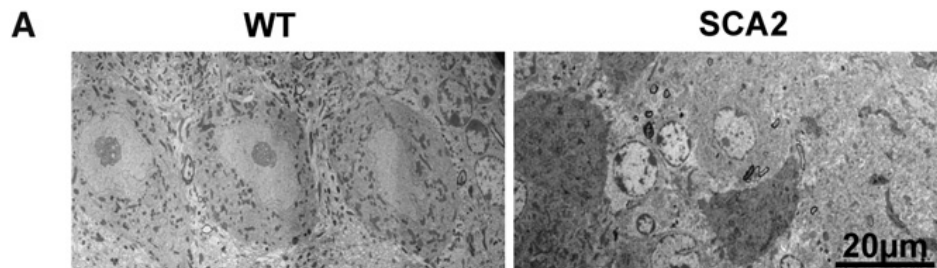
10 нМ (IK)

(Strobaek et al., 2004)

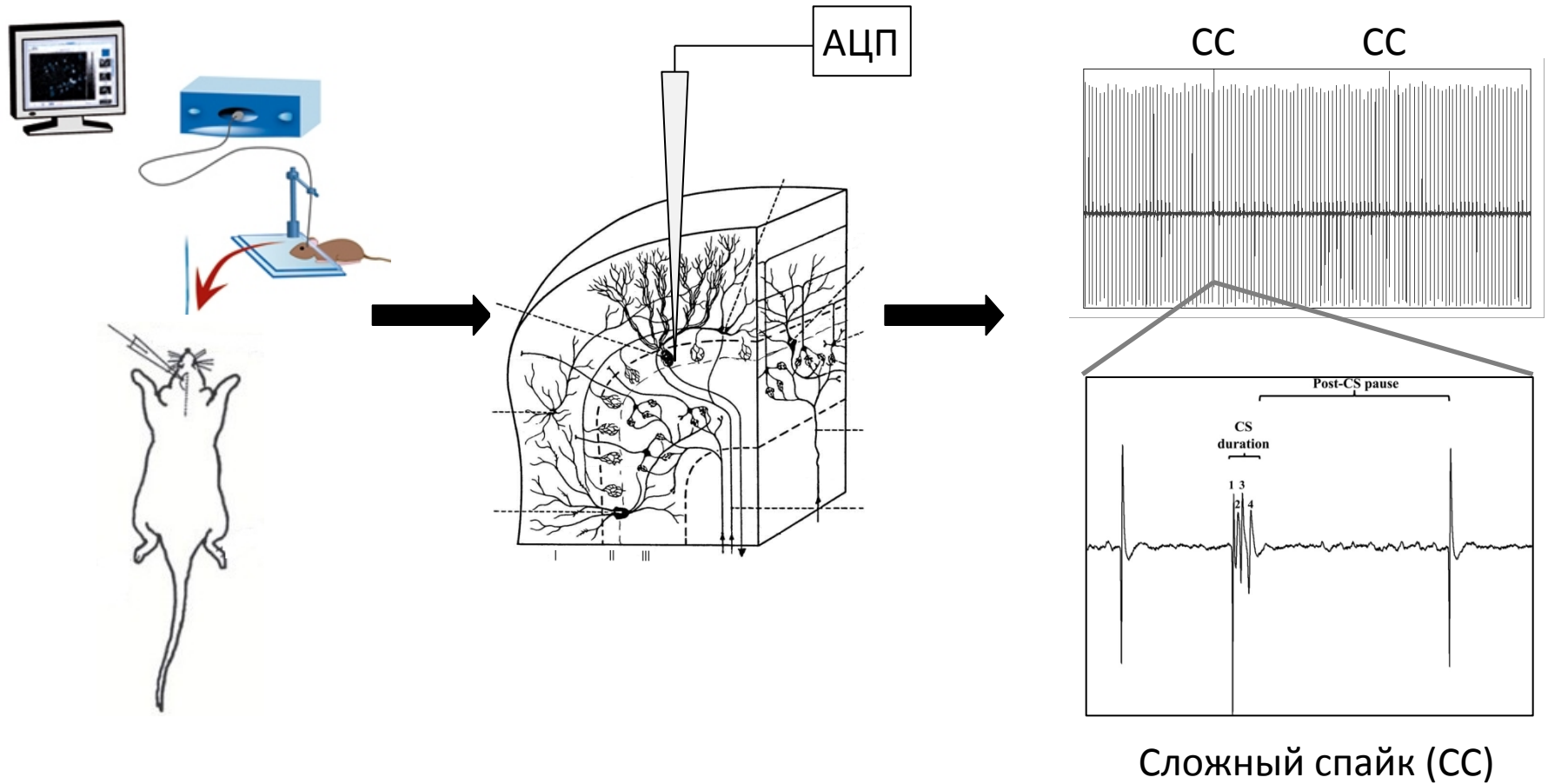
Активаторы SK каналов модулируют устойчиво пачечную активность КП *in vitro* в случае СЦА2 мышей в возрасте 24-х недель



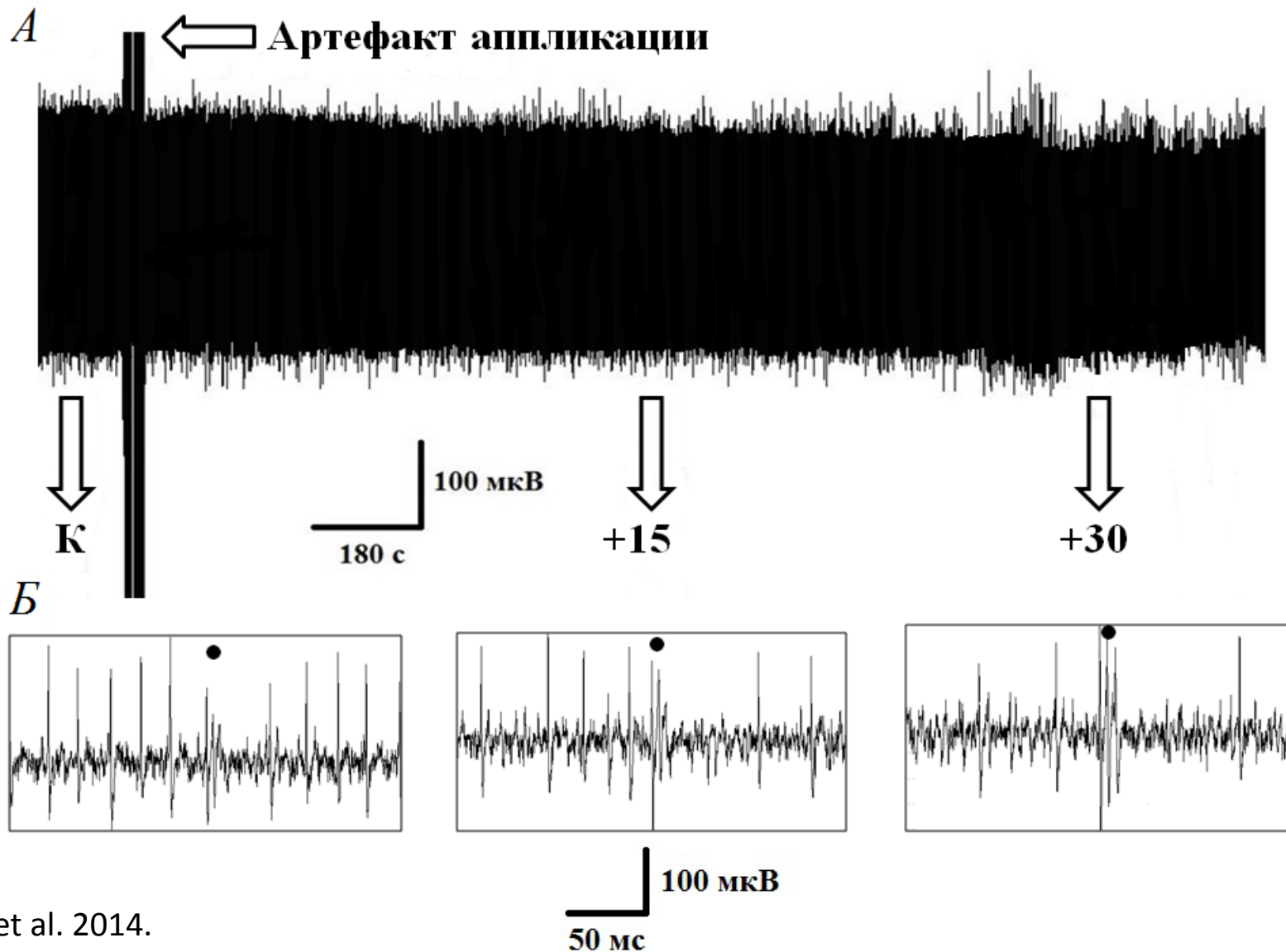
Кормление стареющих СЦА2 мышей активаторами SK каналов значительно улучшало морфологию КП



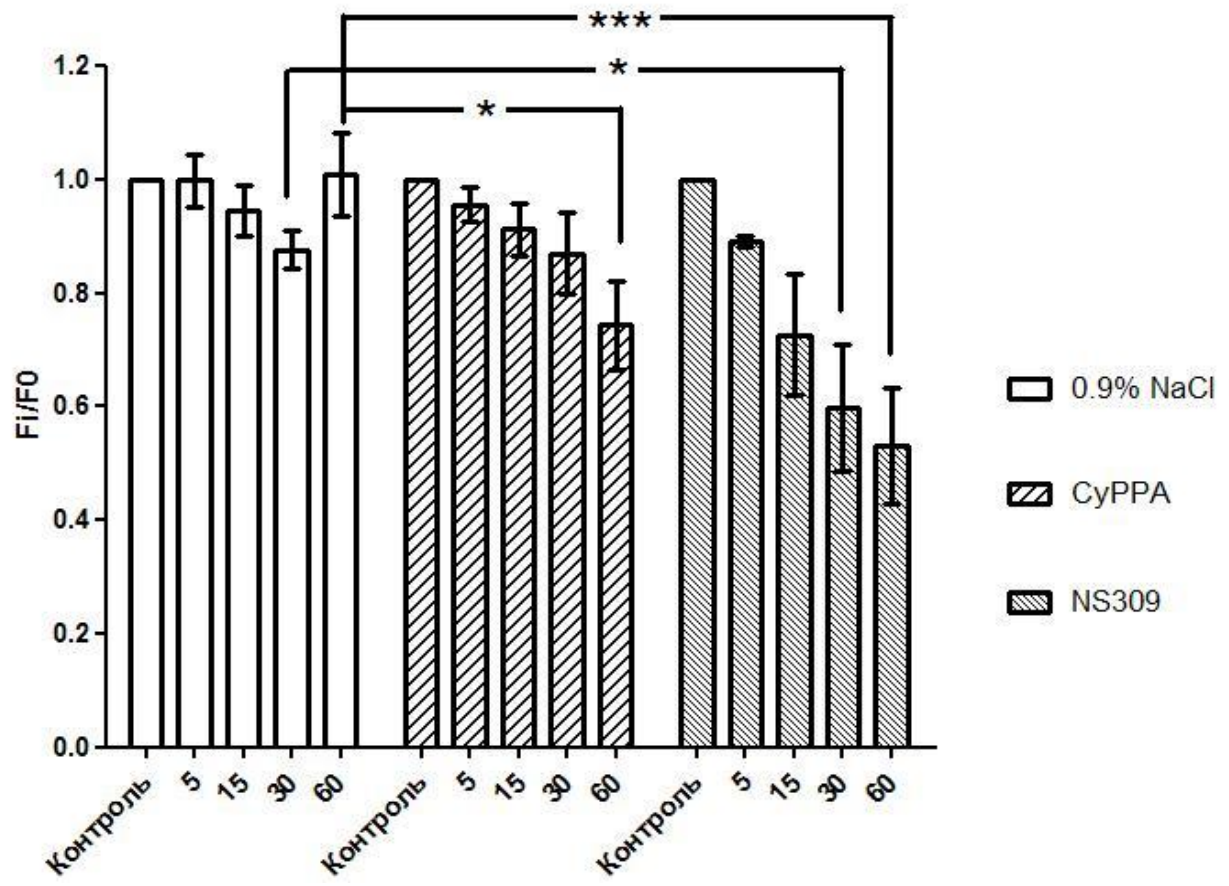
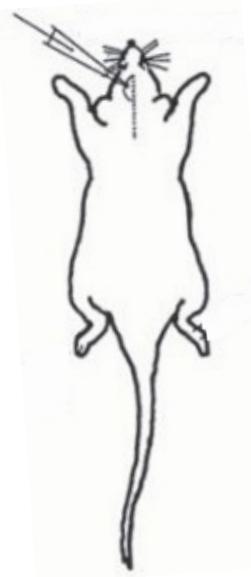
Внеклеточная регистрация активности КП от одиночного отведения *in vivo*



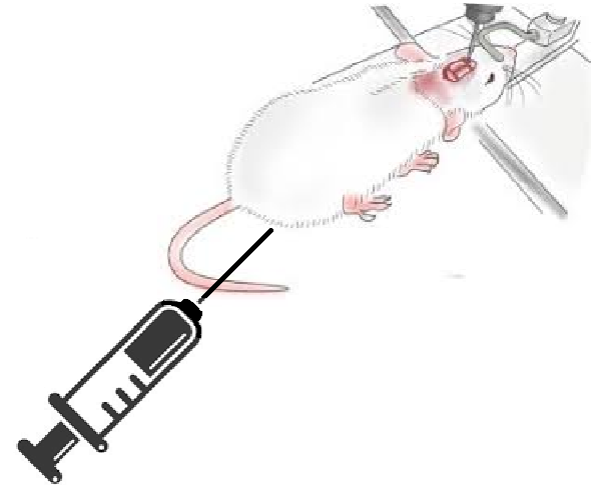
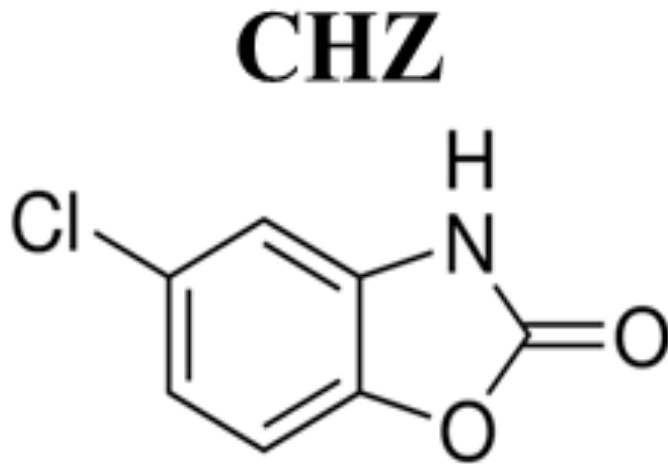
Профиль разряда клетки Пуркинье (КП) в контроле и после воздействия модулятора SK/IK каналов NS309



Сопоставление влияний исследуемых соединений на частоту простых спайков КП



Химическая структура CHZ



Селективность и эффективность активатора:

SK2 \approx IK

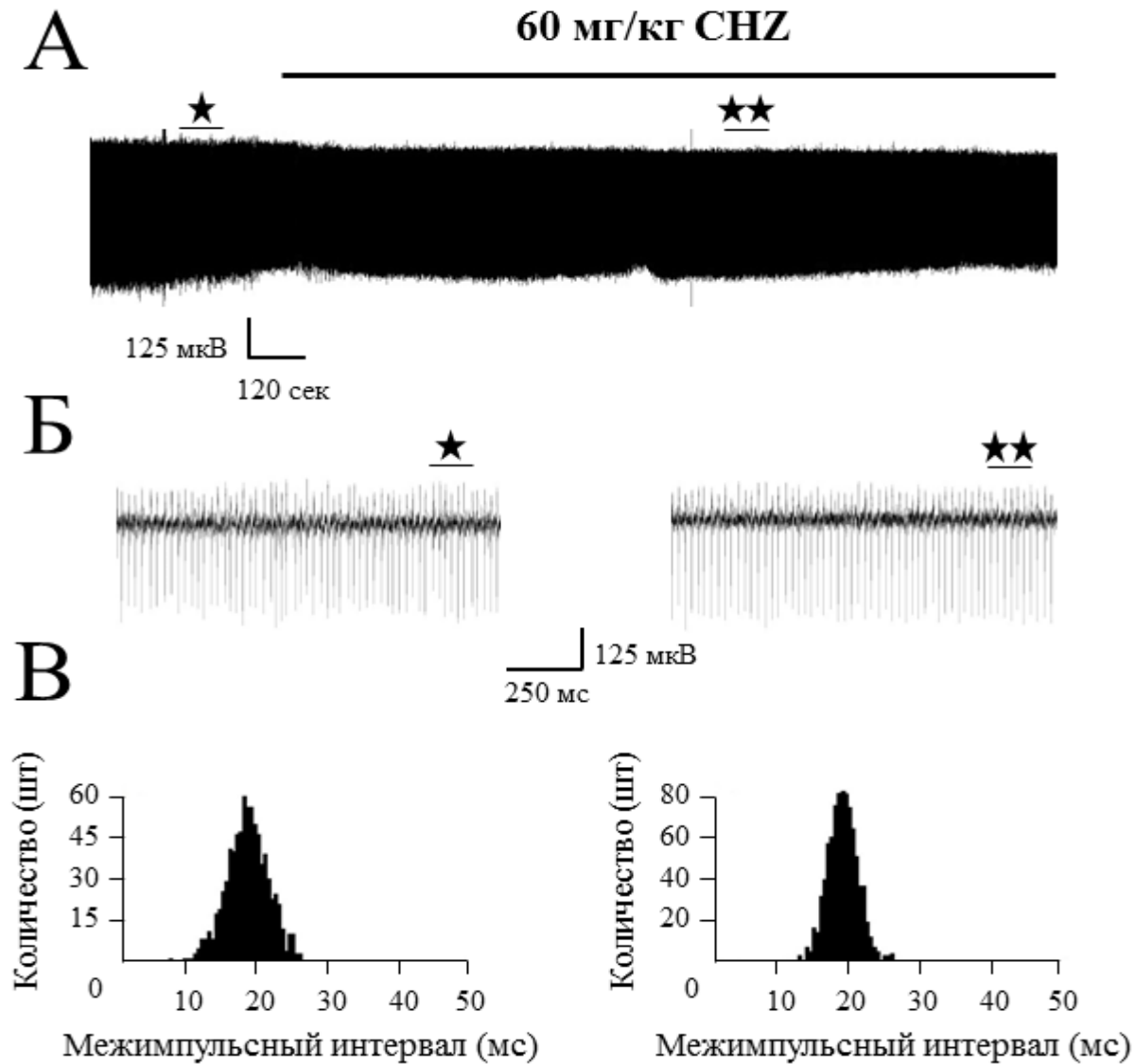
EC₅₀:

87 мкМ (SK2)

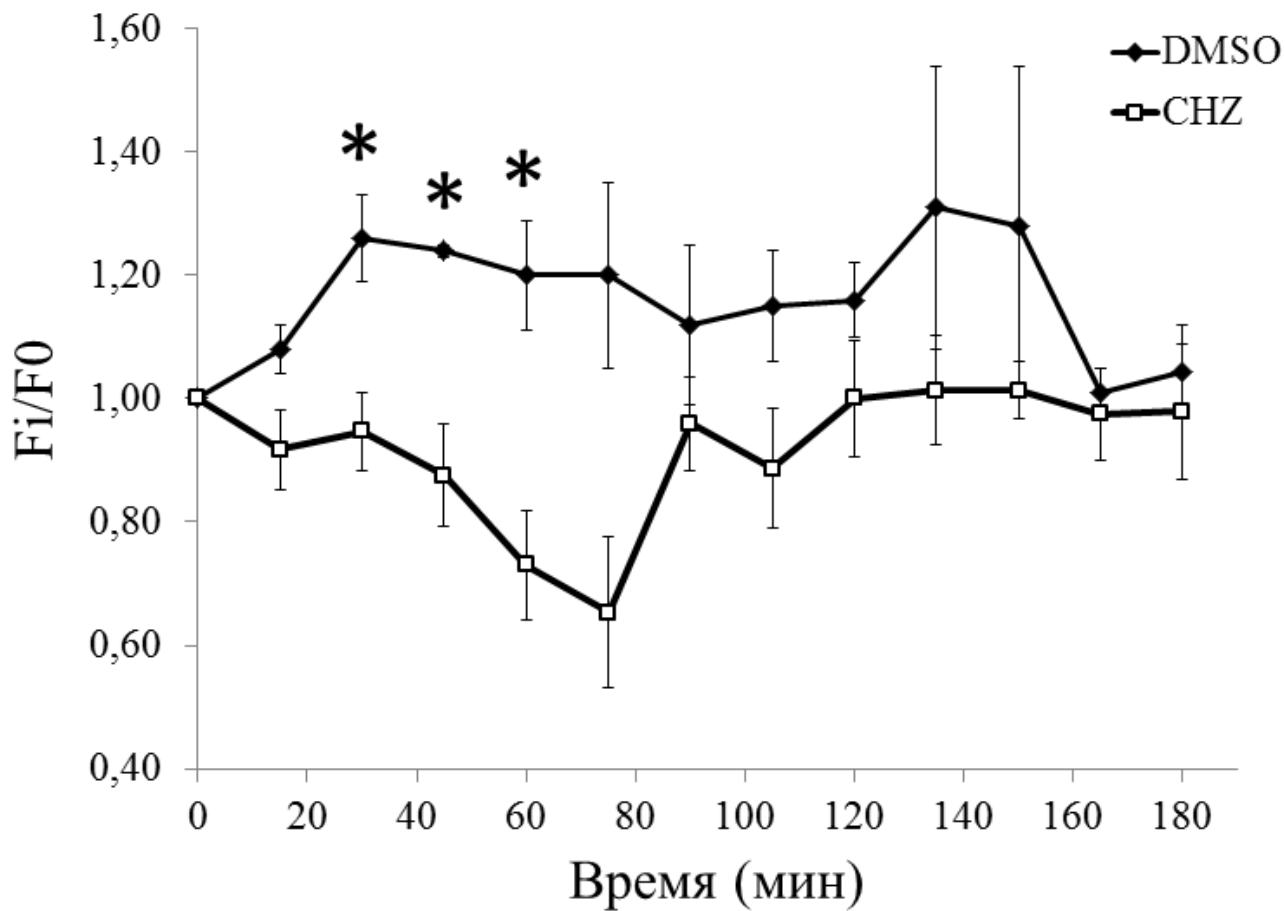
98 мкМ (IK)

(Syme et al., 2000)

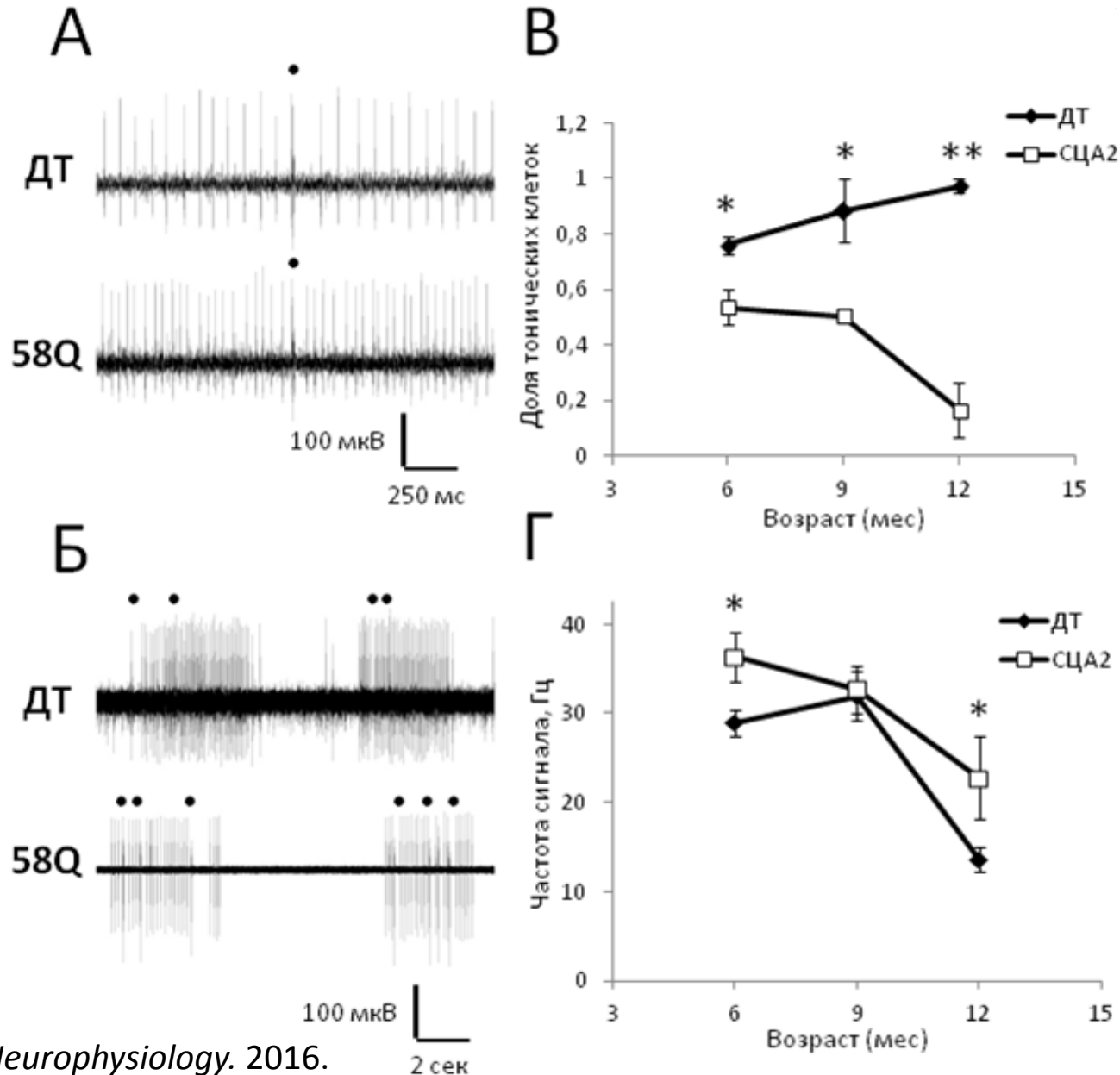
Активация SK каналов приводит к повышению регулярности активности КП *in vivo*



Активатор SK каналов CHZ уменьшает частоту активности КП *in vivo*

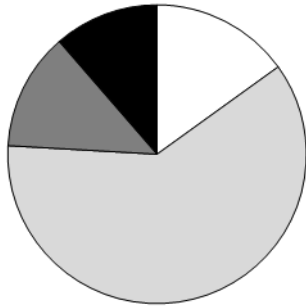


Электрофизиологические свойства КП *in vivo* изменяются в случае стареющих СЦА2 мышей, анестезированных уретаном

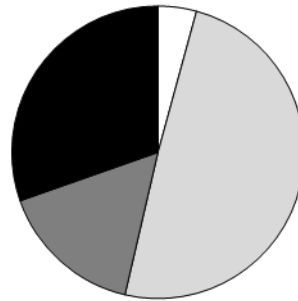


Распределение наблюдаемых типов активности КП

ДТ 6 мес



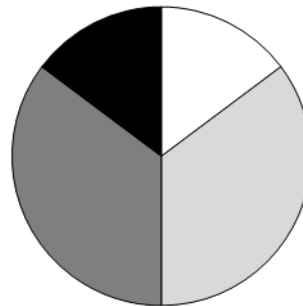
СЦА2 6 мес



ДТ 9 мес

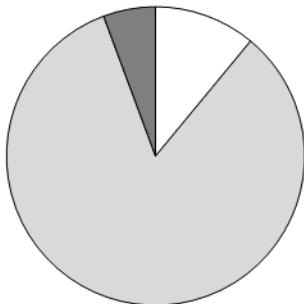


СЦА2 9 мес

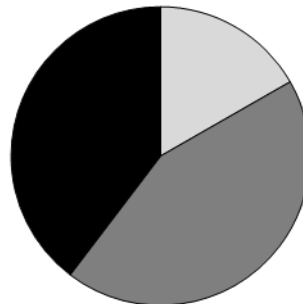


- тонические
- иррегулярно тонические
- иррегулярные
- пачечные

ДТ 12 мес

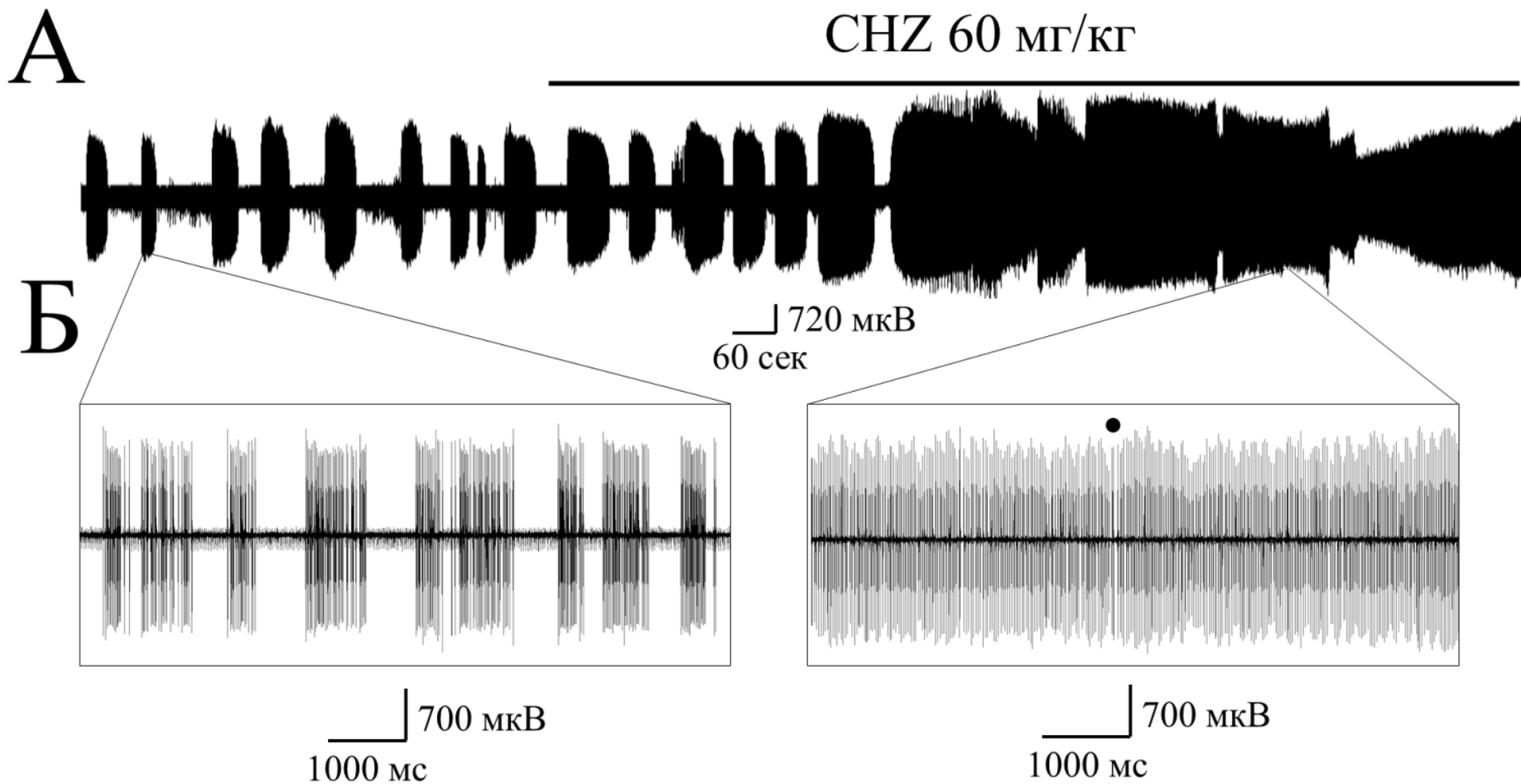


СЦА2 12 мес



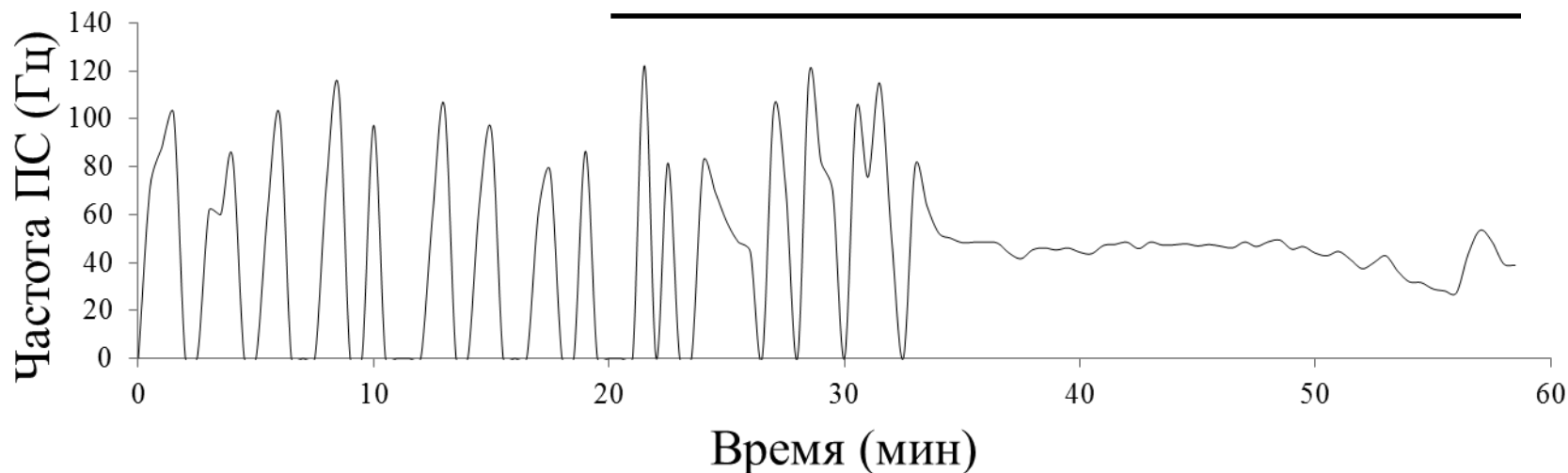
Egorova et al. *J. Neurophysiology*. 2016.

Системная доставка CHZ обращает пачечную активность КП коры мозжечка СЦА2 мышей в тоническую при регистрации активности клеток *in vivo*

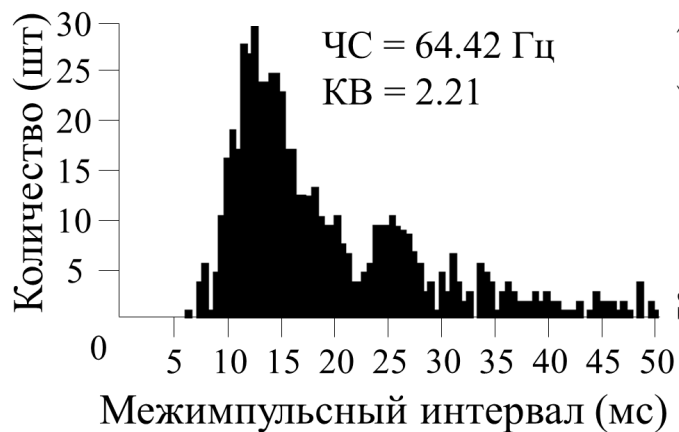


Количественная оценка изменений регулярности генерации активности КП, вызванных в.б. инъекцией CHZ

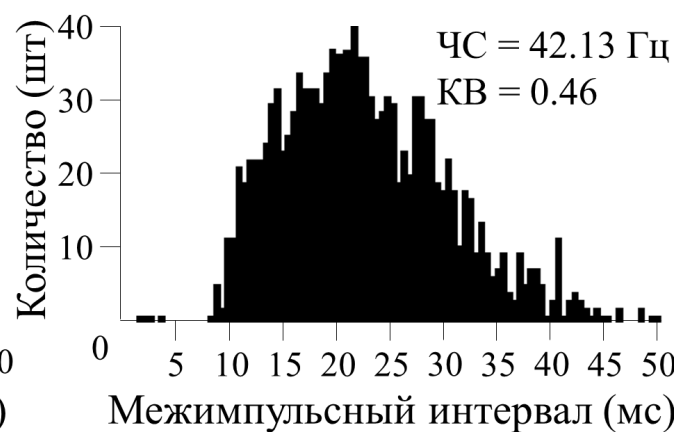
CHZ 60 мг/кг



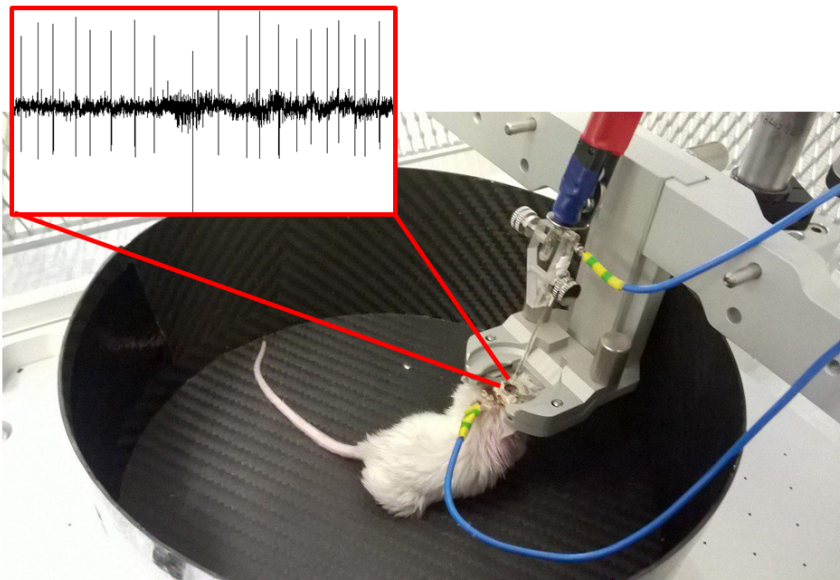
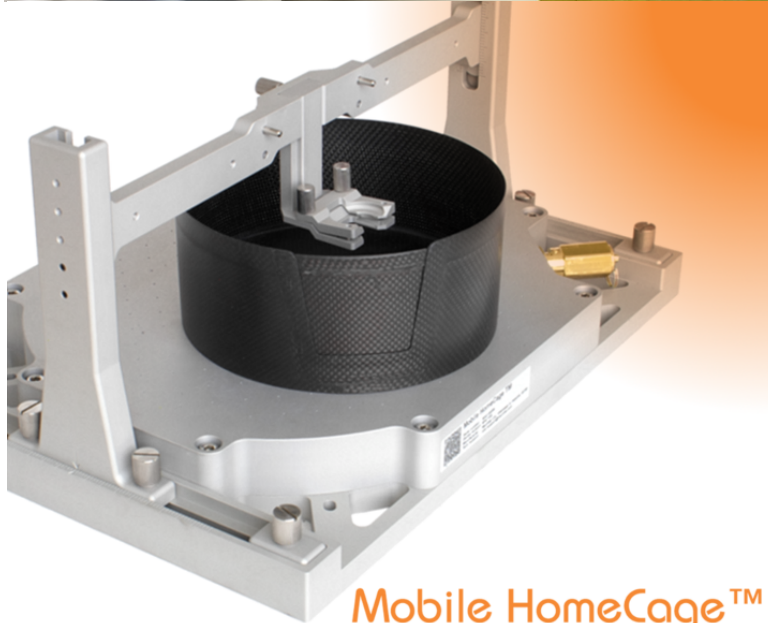
А



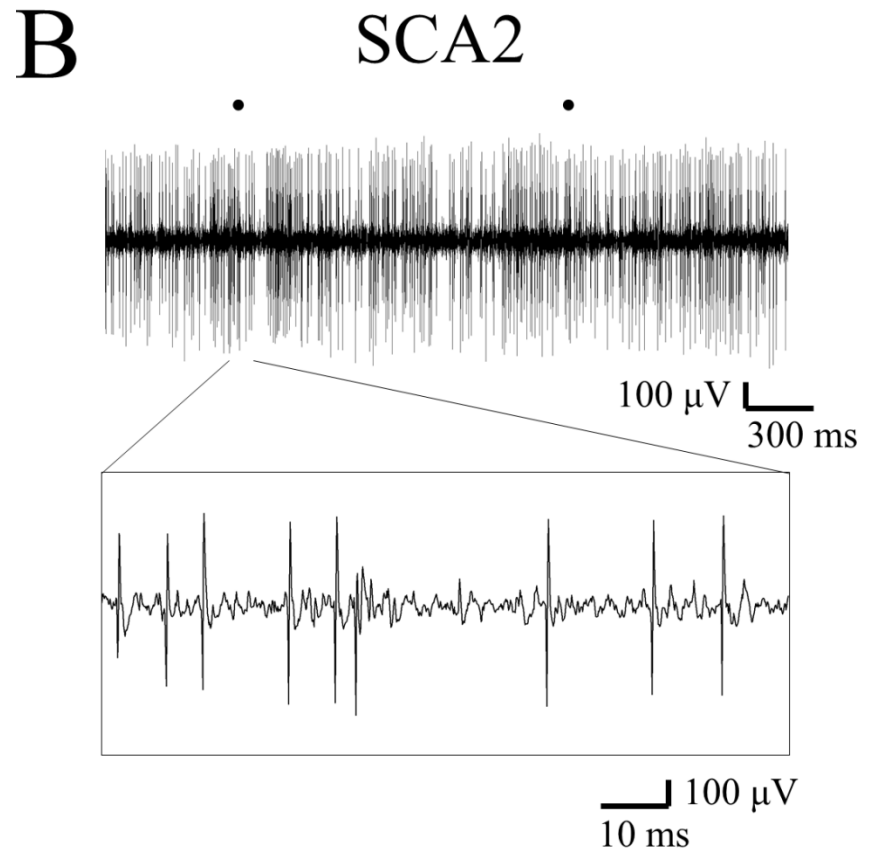
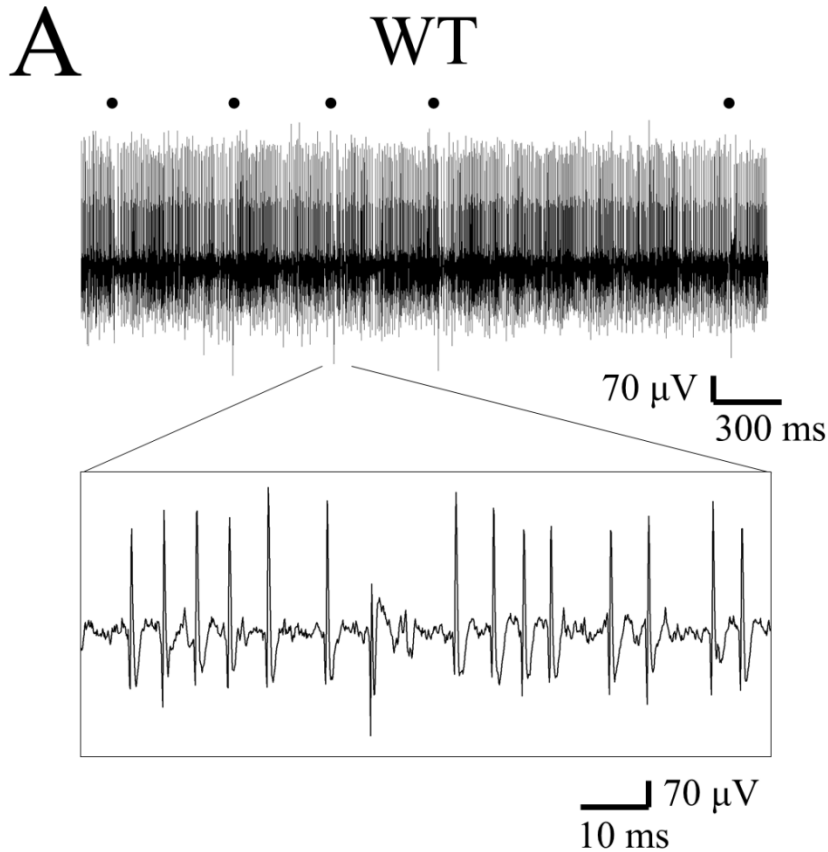
Б



Метод регистрации импульсной активности КП мозжечка бодрствующих животных

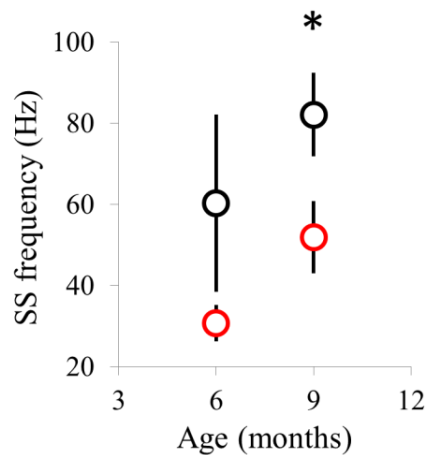


Пример активности КП мозжечка бодрствующих СЦА2 и ДТ мышей в 9 мес.

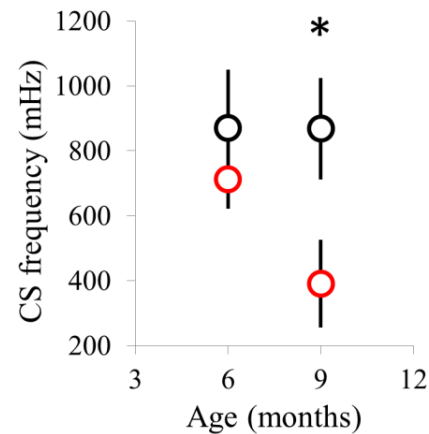


Спонтанная активность КП мозжечка бодрствующих СЦА2 и ДТ мышей в возрасте 6 и 9 мес.

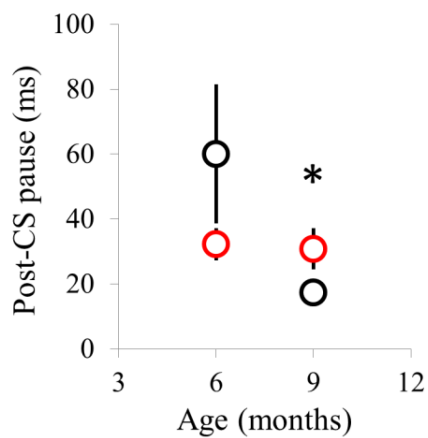
C



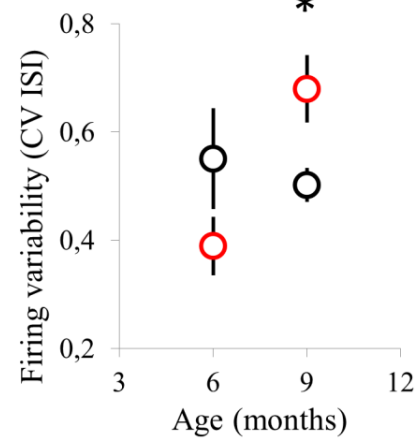
D



E

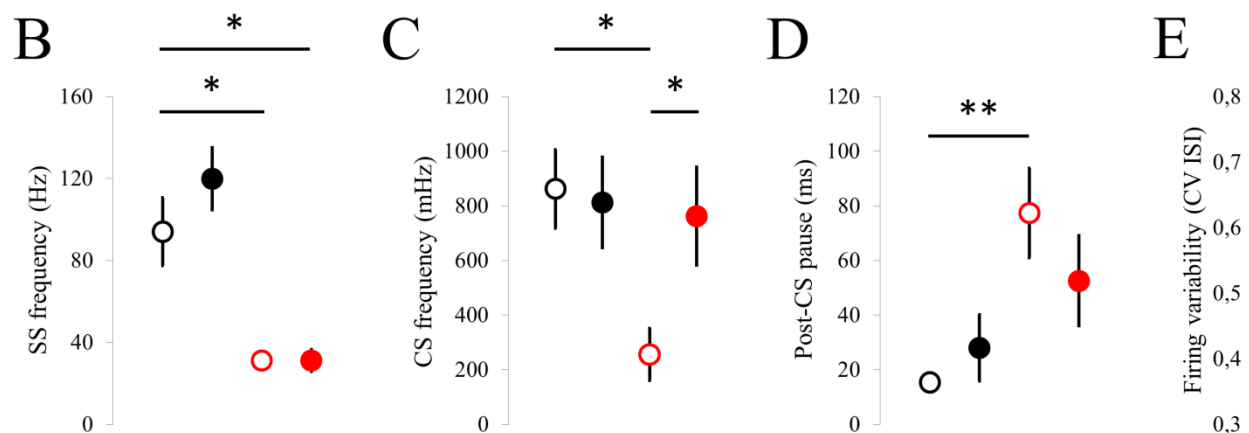
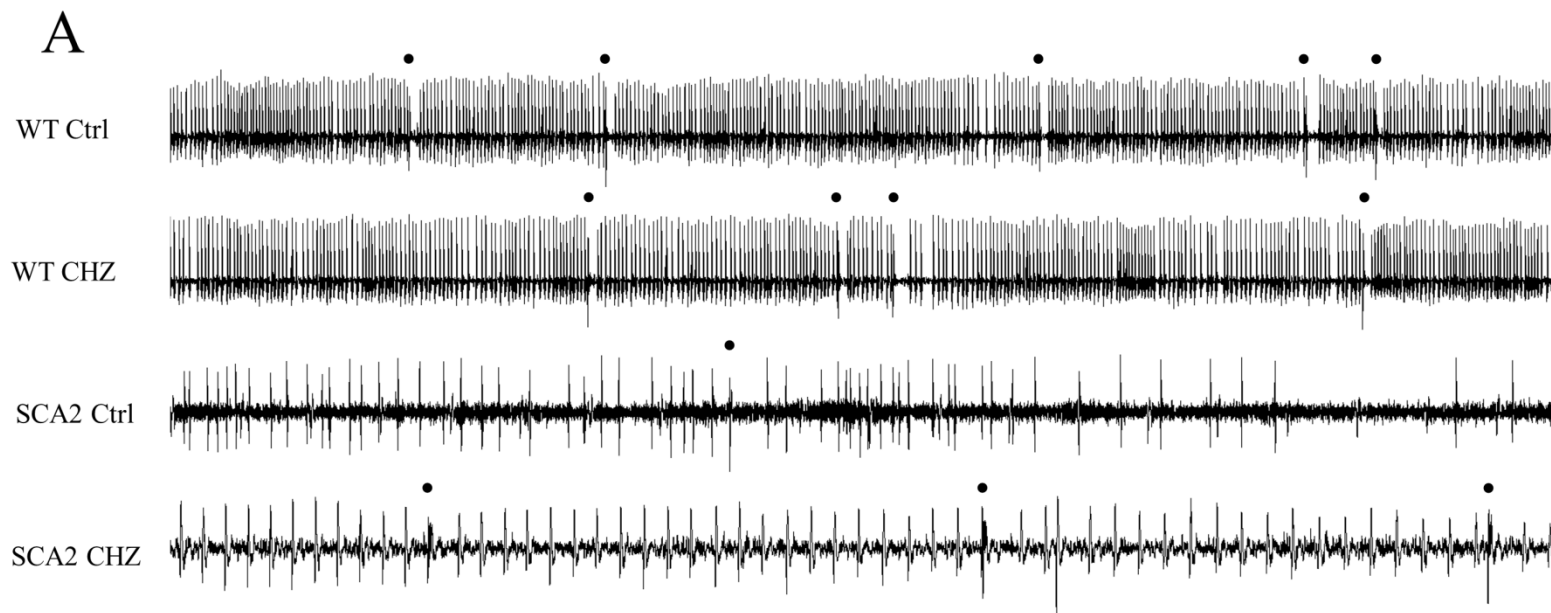


F



○ WT ○ SCA2

Долговременные инъекции 30 мг/кг CHZ восстанавливают регулярность активности КП СЦА2 мышей в возрасте 12 мес.

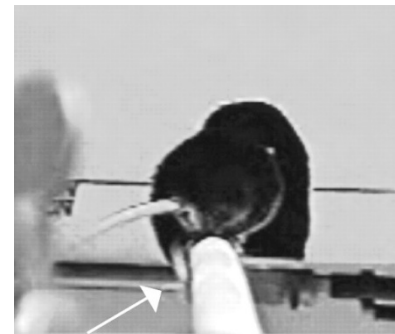


○ WT Ctrl ● WT CHZ ○ SCA2 Ctrl ● SCA2 CHZ

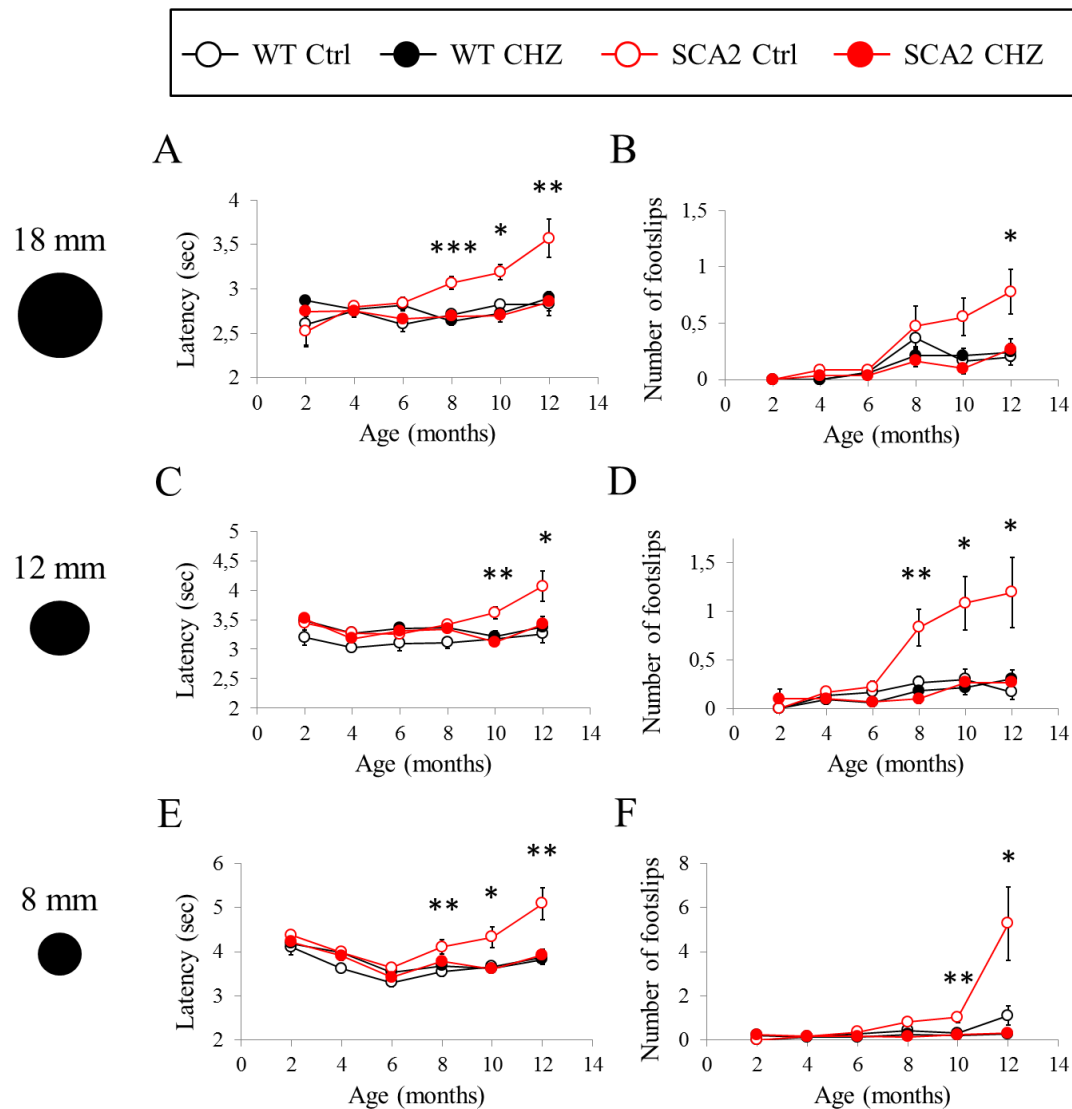
Метод оценки моторной активности Beam Walk



Количество
соскальзываний лап



Долговременные инъекции 30 мг/кг CHZ улучшают моторную активность мутантных мышей



Заключение

- Нарушение регулярной активности клеток Пуркинье является вероятной причиной моторных симптомов при атаксиях;
- Активаторы SK каналов (NS309, CHZ) нормализуют активность клеток Пуркинье в трангенной модели спиноцеребеллярной атаксии 2-го типа (СЦА2) *in vitro* и *in vivo*;
- Долговременные инъекции CHZ улучшают электрофизиологические свойства КП коры мозжечка, а также восстанавливают нарушения моторной активности в мышцах-моделях СЦА2 трансгенной линии SCA2-58Q;
- Активаторы SK каналов могут стать основой для разработки способов направленного лечения СЦА2 и других заболеваний, сопровождающихся атрофией мозжечка.

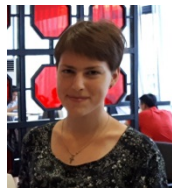
Благодарности



Безprozванный Илья Борисович



Adebimpe W. (Kasumu) Oyowe



Ольга Захарова
Александра Гаврилова



Коллектив ЛМН

Финансирование проекта

Гранты РФФ № 18-75-00025, № 19-15-00184





**Спасибо за
внимание!**