



А.В. Куликов\*

## Ассоциация белка gp130 с наследственными особенностями поведения и физиологии мышей

Белок gp130 входит в состав рецепторов важной группы цитокинов, включающей интерлейкин-6 (ИЛ-6), ciliary neurotrophic factor, leukemia inhibitory factor и др., вовлеченных в регуляцию нейрогенеза, клеточной дифференцировки, иммунитета и воспалительных процессов. Он осуществляет трансдукцию сигнала от рецепторов цитокинов на факторы транскрипции. Эмбрионы мыши с нокаутом кодирующего gp130 гена гибнут на 12-й день жизни, а единственная известная мутация gp130<sup>STAT</sup> вызывает заболевание суставов у мышей.

Интерес к изучению gp130 в лаборатории нейрогеномики поведения ИЦиГ СО РАН возник в результате исследований наследования гипертрофированной реакции замирания (катаlepsии) у мышей. Катаlepsия наблюдается у половины мышей линии CBA/Lac, но не обнаружена ни у одного животного линий AKR/J (рис. 1). С помощью QTL анализа, селекции на катаlepsию и конгенных линий мышей главный ген катаlepsии был локализован во фрагменте 61–70 сМ хромосомы 13 мыши (рис. 2). Из 34 известных генов, локализованных в данном фрагменте, ген *I16st*, кодирующий gp130, привлек наше внимание потому, что его активация вызывает катаlepsию у мышей. Установлено, что мутация в гене *I16st*, увеличивающая предрасположенность к катаlepsии, не влияет на его экспрессию в мозге мышей (рис. 3). В то же время эта мутация увеличивает чувствительность мышей к бактериальному липополисахариду, который активирует врожденный иммунный ответ, увеличивает секрецию провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-6 и вызывает развитие поведенческого синдрома больного, сопровождающегося снижением двигательной активности, мотивации и аппетита (рис. 4).

Таким образом, впервые выявлена ассоциация gp130 с наследственной катаlepsией и чувствительностью к липополисахариду у мышей. Планируется выяснение: 1) молекулярных изменений в гене *I16st* и молекуле gp130, ассоциированных с высокой предрасположенностью к катаlepsии и чувствительностью к липополисахариду, 2) роли gp130 в молекулярном механизме психопатологий.

Рис. 1. Проявление наследственной катаlepsии у мышей.

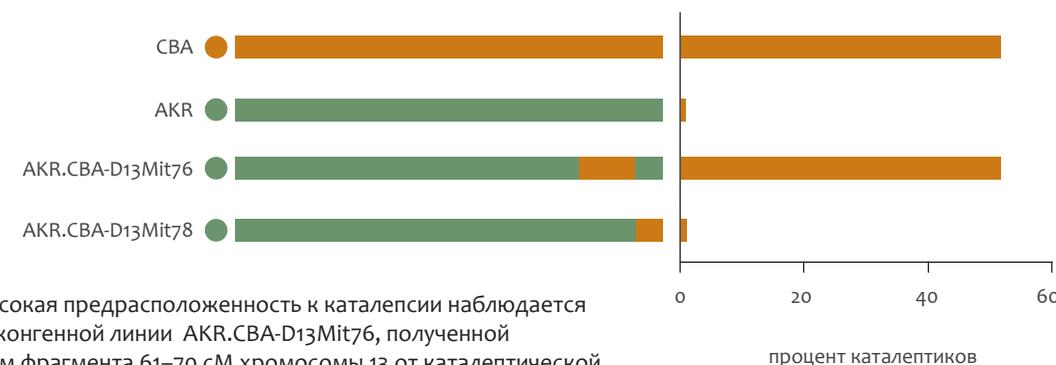


Рис. 2. Высокая предрасположенность к катаlepsии наблюдается у мышей конгенной линии AKR.CBA-D13Mit76, полученной переносом фрагмента 61–70 сМ хромосомы 13 от катаlepsической линии CBA в геном некатаlepsической линии AKR, но не мышей

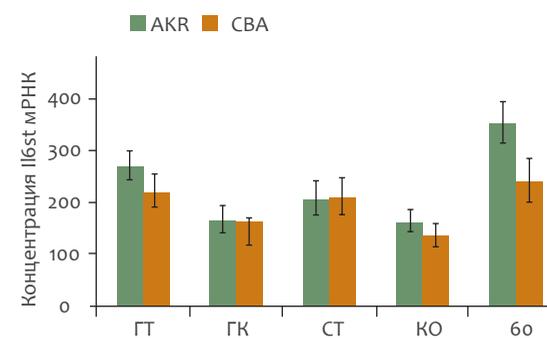


Рис. 3. Не выявлено различий в экспрессии гена *I16st* в 5 структурах мозга мышей катаlepsической линии CBA и некатаlepsической линии AKR (ГТ – гипоталамус, ГК – гиппокамп, СТ – стриатум, КО – кора, 60 – средний мозг). ИТ УТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СО РАН

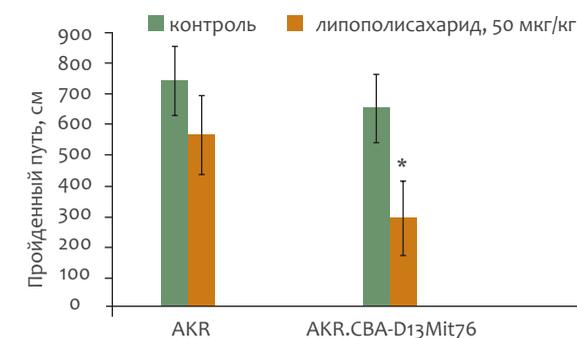


Рис. 4. CBA-аллель гена *I16st* увеличивает чувствительность мышей к липополисахариду. Липополисахарид в дозе 50 мкг/кг подавляет двигательную активность, оцененную длиной пройденного пути, у мышей конгенной линии AKR.CBA-D13Mit76 с CBA-аллелем гена *I16st* в геноме AKR, но не влияет на двигательную активность у мышей родительской линии AKR.