

**Кравченко А.Э.**

студент,

Научный руководитель: **Навроцкая В.В.**

кандидат биологических наук, доцент,

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

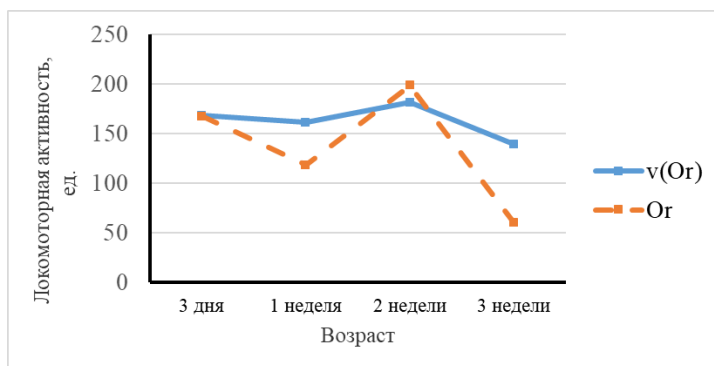
**ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО УГНЕТЕНИЯ  
ТРИПТОФАН-КИНУРЕНИНОВОГО ПУТИ  
НА ЛОКОМОТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ИМАГО  
*DROSOPHILA MELANOGASTER* ПРИ СТАРЕНИИ**

На сегодняшний день не вызывает сомнения участие кинуренинового пути метаболизма триптофана в развитии нейродегенеративных заболеваний [1], его активация в процессе старения [2]. В ряде исследований доказана возможность увеличивать длительность жизни путем ингибирования (генетического и фармакологического) кинуренинового пути [3; 4]. В частности, показано снижение темпа старения для мутанта *vermilion* (*v*) по сравнению с мухами дикого типа. У дрозофилы мутация *v* нарушает синтез фермента триптофандиоксигеназы, что приводит к отсутствию кинуренинов.

В данной работе представлены результаты оценки двигательной активности имаго дрозофилы у молодых и стареющих мух дикого типа и мутантных *v*. Влияние данной мутации на локомоторную активность имаго дрозофилы при старении изучено недостаточно – известна лишь одна старая работа, в которой оценивали локомоцию имаго мутантов кинуренинового пути по % движущихся мух в дневное время [5].

В настоящем исследовании локомоторную активность имаго дрозофилы оценивали индивидуально по методике открытого поля [6]. Мух помещали в чашку Петри, дно которой расчерчено на квадраты со стороной 5 мм (1 ед.=5 мм). Спустя пять минут, необходимых для адаптации мух к новым условиям, в течение двух минут проводили наблюдения, определяя суммарную длину пробега каждой особи. Поведенческий тест проводили без предварительной наркотизации насекомых. Использовали две линии дрозофилы из коллекции кафедры генетики и цитологии ХНУ имени В.Н. Каразина – дикого типа *Oregon-R* и линию, в которой мутация *vermilion* путем насыщающих скрещиваний перенесена на генетический фон линии *Oregon-R*. Данные линии с выравненным генотипом обозначены *Or* и *v(Or)*.

После вылета мух разделяли по полу и локомоторную активность самок и самцов оценивали при достижении ими возраста 3 дня (молодые мухи), 1, 2 и 3 недели (стареющие мухи, которых каждые 3 дня перебрасывали на свежую среду). В каждой группе показатель оценивали у 10–20 особей каждого пола. Рассчитывали среднее арифметическое и его ошибку. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. В работе принят уровень значимости  $p < 0,05$ .

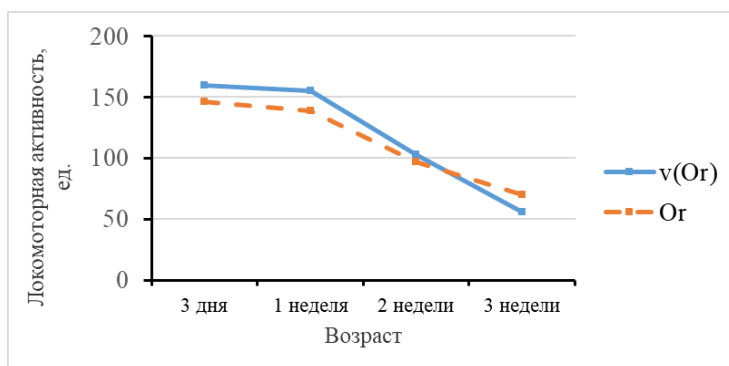


**Рис. 1. Локомоторная активность самцов линий *Oregon-R* и *vermilion (Oregon-R)* при старении**

Сравнивая локомоторную активность самцов в разных возрастных точках, (рис. 1), можно отметить, что самцы линии дикого типа и носители мутации в молодом возрасте характеризуются подобной подвижностью, но при старении обнаруживается преимущество особей с мутацией *vermilion* – в возрасте 1 и 3 недели различия средних значений локомоторной активности статистически значимы. Только в 2-недельном возрасте показана более высокая подвижность самцов линии дикого типа, по сравнению с мутантной. Во многих исследованиях онтогенетической изменчивости поведенческих признаков установлено, что показатели, характеризующие обучение, локомоцию, геотаксис, фототаксис дрозофилы, демонстрируют значительное и прогрессирующее снижение, обычно с возраста 1–2 недели [7]. Однако, есть данные и о том, что спонтанная подвижность может повышаться у старых мух [8]; пример этого у наших мух мы видим в 2-недельном возрасте – повышение подвижности по сравнению с предыдущей точкой

(1 неделя). Темп возраст-зависимого снижения подвижности меньше у линии с мутацией: изучаемый показатель к 3 неделе жизни у линии дикого типа снизился на 37% по сравнению с возрастом 3 дня, а у линии с мутацией *vermilion* – на 17%. Этот результат согласуется с данными работ, в которых показано снижение темпов старения в результате угнетения синтеза кинуренинов в организме мух [3; 4].

В возрасте 3 дня и 1 неделя самки обеих линий характеризуются подобным уровнем локомоции, причем носители мутации более подвижны (рис. 2).



**Рис. 2. Локомоторная активность самок линий *Oregon-R* и *vermilion* (*Oregon-R*) при старении**

Снижение локомоторной активности у самок исследованных линий зафиксировано лишь со 2 недели жизни. В последней возрастной точке уровень подвижности еще более снижается, преимущество носителей мутации при старении, наблюдаемое для самцов, для самок не выявлено. Напротив, самки мутантной линии уступают в 3-недельном возрасте самкам линии дикого типа. Таким образом, наличие мутации *vermilion* в генотипе приводит к увеличению локомоторной активности самок в молодом возрасте, а самцы *vermilion* получают преимущество в старом возрасте, в сравнении с линией дикого типа. Разный эффект мутации на самок и самцов может быть обусловлен тем, что ген *vermilion* находится в X-хромосоме.

Известно, что уровень локомоции зависит от пола, самцы обычно более активны у дрозофилы и других видов мух и демонстрируют более

устойчивые паттерны локомоции, чем самки [9]. В наших исследованиях разница между полами (преимущество самцов) проявлялась только у старых мух: статистически значимые межполовые отличия показаны в возрасте 2 недели у линии дикого типа и в возрасте 2 и 3 недели у мутантной. Среди молодых мух в пределах каждой из линий значимые различия между полами по уровню подвижности не установлены.

Таким образом, наличие мутации *vermilion* в генотипе влияет на возрастные изменения локомоторной активности имаго. У самцов отмечено стимулирующее подвижность воздействие мутации при старении, у самок наличие мутации приводит к повышению уровня локомоции в молодом возрасте.

### Список использованных источников:

1. Lovelace M.D., Varney B., Sundaram G. et al. Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases // *Neuropharmacology*. 2017. Vol. 112 (Pt. B). P. 373–388.
2. de Bie J., Guest J., Guillemin G.J., Grant R. Central kynurenine pathway shift with age in women // *J. Neurochem*. 2016. Vol. 136(5). P. 995–1003.
3. Oxenkrug G. F. The extended life span of *Drosophila melanogaster* eye-color (*white* and *vermilion*) mutants with impaired formation of kynurenine // *J. Neural. Transm*. 2010. Vol. 117. P. 23–26.
4. Oxenkrug G., Navrotskaya V. , Vorobyova L., Summergrad P. Extension of life span of *Drosophila melanogaster* by the inhibitors of tryptophan – kynurenine metabolism // *Fly (Austin)*. 2011. Vol. 5, no. 4. P. 307–309.
5. Камышев М. Г. Продолжительность жизни и ее отношение к локомоторной активности у мутантов метаболического пути триптофан – ксантомматин *Drosophila* // Доклады АН УССР. 1980. Т. 253. С. 1476–1480.
6. Connolly K. Locomotor activity in *Drosophila* // *Anim. Behav*. 1967. Vol. 14. P. 444–449.
7. Jones M.A., Grotewiel M. *Drosophila* as a model for age-related impairment in locomotor and other behaviors // *Experimental Gerontology*. 2011. Vol. 46, no. 6. P. 320–325.
8. Sun J., Xu A. Q., Giraud J. et al. Neural control of startle-induced locomotion by the mushroom bodies and associated neurons in *Drosophila* // *Front. Syst. Neurosci*. 2018. Vol. 12. Article 6.
9. Bahndorff S., Kjærsgaard A., Pertoldi C. et al. The effects of sex-ratio and density on locomotor activity in the house fly, *Musca domestica* // *Journal of Insect Science*. 2012. Vol. 12. Article 71.