

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623307>

Транскриптом мозга крыс: с рождения до пожилого возраста и развития характерной для болезни Альцгеймера патологии

Н.А. Стефанова*, Н.Г. Колосова

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Предполагается, что формирующиеся в ранний период жизни функциональные параметры взрослого мозга могут влиять на его уязвимость к развитию нейродегенерации, в том числе болезни Альцгеймера (БА). Результаты наших предыдущих исследований на преждевременно стареющих крысах OXYS — модели спорадической формы БА — подтвердили справедливость этой гипотезы. Для понимания того, изменения каких сигнальных путей и процессов вносят вклад в задержку созревания мозга крыс OXYS и определения их потенциальной роли в развитии признаков БА в более позднем возрасте, в настоящей работе проведено исследование транскриптомов префронтальной коры (ПФК) и гиппокампа крыс OXYS и Вистар (контроль) в ранний постнатальный период (возраст P3 и P10; P: постнатальный день жизни). Кроме того, проведён сравнительный анализ дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) в префронтальной коре и гиппокампе крыс с младенчества до прогрессирующей стадии характерной для БА патологии (всего пять возрастных точек). Результаты анализа показали, что в P3 и P10 у крыс OXYS количество ДЭГ было более 1000 в обеих структурах мозга. Следует отметить, что в префронтальной коре и гиппокампе крыс OXYS в возрасте P3 и P10 изменения экспрессии генов широко связаны со всеми ключевыми процессами, вовлечёнными в патогенез БА, которые изменены у крыс OXYS на разных стадиях развития признаков БА. Функциональная аннотация ДЭГ в P3 и P10 свидетельствует о сниженной эффективности формирования межнейронных контактов, недостаточности астроцитарной и микроглиальной поддержки, функций митохондрий, задержке ангиогенеза. Примечательно, что уже в этот период изменена экспрессия генов, связанных с функциями пептида амилоида-β. Так, экспрессия генов, связанных с процессингом белка предшественника амилоида-β (APP), снижена в мозге крыс OXYS. Интересным и, возможно, важным результатом в отношении патогенеза БА можно рассматривать выявленную сниженную экспрессию гена *Abca7* (важной генетической детерминанты БА) в обеих структурах мозга крыс OXYS уже в ранний постнатальный период, а также в P20, 5 и 18 месяцев ($p < 0,05$). Кроме того, экспрессия трёх генов (*Thoc3*, *Exosc8* и *Smpd4*) повышена в мозге крыс OXYS на протяжении всей жизни. Таким образом, впервые проведён сравнительный анализ изменений транскриптомов мозга крыс с рождения до прогрессирующей стадии характерной для БА патологии. Принципиально важным можно рассматривать тот факт, что максимальным количеством ДЭГ и, соответственно, ассоциированных с ними процессов было в ранний постнатальный период и на стадии выраженной патологии. Как показывают наши результаты, снижение эффективности формирования нейронных сетей в головном мозге крыс OXYS в раннем возрасте, очевидно, способствует развитию признаков БА. С чем связано это явление, остаётся неясным, но характерные для этих крыс сокращение срока гестации, более низкая масса тела при рождении и задержка развития мозга позволяют рассматривать их как основные факторы риска развития БА в более позднем возрасте. Для выяснения возможной связи между задержкой созревания мозга в младенчестве и развитием нейродегенеративных изменений в пожилом возрасте требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; ранний постнатальный период; транскриптом мозга; крысы OXYS.

Как цитировать:

Стефанова Н.А., Колосова Н.Г. Транскриптом мозга крыс: с рождения до пожилого возраста и развития характерной для болезни Альцгеймера патологии // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 566–567. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623307>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 19-15-00044).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* Н.А. Стефанова; адрес: Российская Федерация, 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 10; e-mail: stefanovan@mail.ru

Рукопись получена: 21.03.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623307>

The rat brain transcriptome: from infancy to aging and sporadic Alzheimer's disease-like pathology

N.A. Stefanova*, N.G. Kolosova

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Functional traits of the adult brain, which are established early in life, may impact susceptibility to Alzheimer's disease (AD). Results from prior research conducted on senescence-accelerated OXYS rats, a prominent model for sporadic AD, provide evidence in favor of this hypothesis. The present study examined the transcriptomes of the prefrontal cortex (PFC) and hippocampus in OXYS and Wistar rats (control) during the early postnatal period (at age P3 and P10; P: postnatal day of life) to identify the signaling pathways and processes that contribute to delayed brain maturation in OXYS rats and assess their potential role in the development of AD traits later in life. Next, we compared the differentially expressed genes (DEGs) in the rat PFC and hippocampus throughout the five stages of AD-like pathology, from infancy to the progressive stage. Additionally, we noted conspicuous variations between the strains in the number of DEGs throughout all five ages. Significant differences were found in the number of DEGs between OXYS rats and Wistar rats in both brain structures at both P3 and P10. Notably, changes in gene expression patterns in the PFC and hippocampus of OXYS rats at 3 and 10 days of age are broadly associated with all basic mechanisms involved in Alzheimer's pathogenesis, which are modified in OXYS rats at different stages of AD. Gene expression changes at P3 and P10 are associated with molecular processes including neuronal plasticity, immune responses, cerebrovascular function, and mitochondrial function. Remarkably, changes in the expression of genes associated with A β function were detected. The expression profile of genes linked to APP processing in the brain of OXYS rats is reduced during the early postnatal period. An intriguing finding, with potential significance for the development of AD pathology, is the decreased expression of the *Abca7* gene, an important genetic factor of late-onset AD, in both brain regions of OXYS rats during the early postnatal period. The data demonstrated a decrease in *Abca7* expression in the brains of OXYS rats at P20 and at 5 and 18 months ($p < 0.05$). Additionally, three genes (*Thoc3*, *Exosc8*, and *Smpd4*) demonstrated overexpression in both brain regions of OXYS rats throughout their lifetimes. In conclusion, we have conducted a comparative analysis of changes in the rat brain transcriptomes from infancy to the advanced stage of AD-like pathology for the first time. The significant and comparable distinctions in gene expression and related processes were noteworthy during the early postnatal timeframe and in the severe stage of the pathology. Our findings indicate that a reduction in the effectiveness of neural network formation in the brain of OXYS rats at an early age is a clear contributor to AD symptomatology. The cause of this phenomenon remains unclear. However, we can identify shortened gestational age, low birth weight, and delayed brain development in infancy as major risk factors for the emergence of a disease-like pathology later in life, as these conditions are typically found in affected rats. Further investigation is needed to determine the causal relation between delayed brain development in infancy and neurodegeneration.

Keywords: Alzheimer's disease; early postnatal period; brain transcriptome; OXYS rats.

To cite this article:

Stefanova NA, Kolosova NG. The rat brain transcriptome: from infancy to aging and sporadic Alzheimer's disease-like pathology. *Genes & Cells*. 2023;18(4):566–567. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623307>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This research was funded by the Russian Science Foundation, grant No. 19-15-00044.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTACT INFO

* N.A. Stefanova; address: 10 Lavrentiev avenue, 630090 Novosibirsk, Russian Federation; e-mail: stefanovan@mail.ru

Received: 21.03.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024