

Streszczenie

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych. Do najbardziej charakterystycznych objawów tej choroby zaliczane są: degeneracja neuronów dopaminergicznych, zmniejszenie poziomu dopaminy, wzrost poziomu wolnych rodników, a także problemy ze snem oraz poruszaniem się. Do modelowania symptomów choroby Parkinsona najczęściej wykorzystywane są neurotoksyny hamujące aktywność pierwszego kompleksu mitochondrialnego bądź mutacje genów kodujących białka biorące udział w mitofagii.

W pierwszej części pracy zbadano związek pomiędzy chorobą Parkinsona wywołaną mutacjami genów *mull* oraz *park* a zaburzeniami pracy zegara okołodobowego u *Drosophila melanogaster*. Przeprowadzono analizę ekspresji głównych genów zegara (*per*, *tim*, *clk*) oraz białka (PER) w mózgu, a także analizę okołodobowej aktywności lokomotorycznej. Otrzymane wyniki wykazały, że u mutantów *mull* oraz *park* faza rytmu ekspresji genów zegara jest przesunięta, natomiast rytm ekspresji białka PER jest całkowicie zniesiony, co skutkuje zaburzonym rytmem aktywności lokomotorycznej. Wykazano, że zmiana ta jest następstwem zahamowania autofagii u tych mutantów, a także zwiększonej liczby wolnych rodników w mózgu oraz zmniejszeniem poziomu SOD1.

W kolejnej części wykazano, że nadekspresja genów kodujących białka MUL1 oraz PARK w neuronach hamuje rozwój choroby Parkinsona wywołany rotenonem. Wykonano analizę liczby neuronów dopaminergicznych, wyznakowanych immunohistochemicznie, zbadano poziom białek synaptycznych biorących udział w egzocytozie neuroprzekaźników (analiza Western Blot), zanalizowano błonę presynaptyczną w celu zbadania morfologii stref aktywnych synaps (elektronowy mikroskop transmisyjny), a także zbadano aktywność lokomotoryczną. Uzyskane wyniki wykazały, że szczepy z nadekspresją *mull* i *park* nie wykazują degeneracji neuronów dopaminergicznych po podaniu rotenonu, poziom badanych białek synaptycznych nie ulega zmniejszeniu, a także strefy aktywne w elementach presynaptycznych nie posiadają żadnych nieprawidłowości. Ponadto aktywność motoryczna badanych osobników ulega poprawie. Wykazano, że obserwowane efekty są związane z obniżeniem poziomu apoptozy oraz zwiększeniem poziomu autofagii i poziomu białka SOD1. Stwierdzono również, że mutacja genu kodującego kinazę mitochondrialną PINK1, także powoduje zaburzenia w morfologii i funkcjonowaniu synaps, podobne do tych obserwowanych na modelach wywołanych rotenonem.