

# Uus teadusdoktor Aleksandr Bregin

## LIMBILISE SÜSTEEMIGA SEOTUD MEMBRAANVALGU (LSAMP) VÄLJALÜLITAMISEGA SEOTUD MUUTUSED HIIRTE EMOTSIONAALSES KÄITUMISES – LÄHENEMISVIIS NEUROPSÜHHAATRILISTE HAIGUSTE PAREMAKS MÕISTMISEKS

28. septembril 2022 kaitses Aleksandr Bregin neuroteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Limbilise süsteemiga seotud membraanvalgu (Lsamp) väljalülitamisega seotud muutused hiirte emotsionaalses käitumises – lähenemisviis neuropsühhiaatriliste haiguste paremaks mõistmiseks.“ (*Alterations of emotional behaviour induced by the genetic invalidation of the limbic system associated membrane protein (Lsamp) – potential implications for neuropsychiatric disorders*).

Juhendajad olid kaasprofessor Mari-Anne Philips Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudi füsioloogia osakonnast, professor Eero Vasar Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudi füsioloogia osakonnast ning arst-resident Jürgen Innos Tartu Ülikooli psühhiaatriakliinikust. Oponeeris juhtivteadur dr Liga Zvejniece Läti Orgaanilise Sünteesi Instituudi farmatseutilise farmakoloogia laboratooriumist.

Raku pinna neuraalsed adhesioonivalgud koordineerivad neuriitide väljakasvu, mis on aju struktuuri ja käitumisprotsesside õigeks väljarenemiseks äärmiselt oluline. Töös uuriti, millist mõju avaldavad

hiire käitumisele ja sellega seotud biokeemilistele korrelaatidele kaks aju plastilisusega seotud IgLON perekonna neuraalset adhesioonimolekuli – limbilise süsteemiga seotud membraanivalgu (Lsamp) ja selle seondumispartneri neurotriimiini (Ntm).

Doktoritöös anti esmalt ülevaade Ntm-puudulikkusega (Ntm-/-) hiire käitumuslikust profiilist. Ntm-/- hiirtel esineb emotsionaalse õppimise häire ning kahe kõnealuse hiireliini ainsaks kattuvaks fenotüübiks oli vähenenud tundlikkus d-amfetamiini liikumisaktiivsust stimuleeriva toime suhtes. Lsamp-/- hiirtel esines suurenenud tundlikkus kokaiini ja morfiini liikumisaktiivsust stimuleeriva toime suhtes ning samuti ülitundlikkus GABA modulaatorite sedatiivse ja lihaseid lõõgastava toime suhtes. Estsitalopraami krooniline manustamine suurendas oluliselt metsikut tüüpi (+/+) hiirte üldist aktiivsust ja Lsamp-/- uudistamisaktiivsust ning suunas Lsamp-/- hiirte suurenenud serotoniini (5-HT) käibe +/+ hiirtega samale tasemele. Seega, Lsamp võib avaldada olulist mõju 5-HT-süsteemi sünapside talitlusele ning 5-HT-süsteem võib olla Lsamp-/- hiirte käitumises



esinevate ärevuse ja sotsiaalsusega seotud muutuste neurokeemiliseks vahendajaks.

Käitumiskatsed näitasid, et kui lülitada korraka välja nii Lsamp kui ka Ntm geen (topeltnutandid), siis mõned Lsamp-/- ja Ntm-/- hiirte juures ilmnunud efektid (ujumiskiiruse vähenemine ja liikumisaktiivsuse suurenemine) võimenduvad ning see viitab Lsamp ja Ntm geenide interaktsioonidele. Sarnast interaktsiooni kinnitavad ka rakukultuuri katsed.

Kokkuvõtteks, doktoritöös leiti, et Lsamp koos oma seondumispartneri Ntm-iga osaleb mitmete käitumuslike kohanemisreaktsioonide aluseks olevate virgatsainesüsteemide (dopamiini, serotoniini, gamma-aminovõihape) aktiivsuse moduleerimises.