

Получение и направленная дифференцировка в астроглиальные и нейрональные производные ИПСК пациентов с мутацией в гене *GLUD2*, ассоциированной с болезнью Паркинсона

Научный руководитель – Григорьева Елена Викторовна

Сорогина Диана Александровна

Студент (бакалавр)

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,
Новосибирск, Россия

E-mail: d.sorogina@g.nsu.ru

Пациент-специфичные клеточные модели на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) позволяют изучать механизмы развития различных наследственных заболеваний без хирургического вмешательства в организм человека. Такой инструмент, в частности, удобен для исследования нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона.

Наследственные формы болезни Паркинсона могут быть вызваны мутациями в различных генах, одним из которых является ген *GLUD2*, кодирующий митохондриальный фермент глутаматдегидрогеназу 2-го типа. *GLUD2*, в отличие от своего паралога *GLUD1*, не имеет интронов и сцеплен с X-хромосомой, причем этот ген не избегает инактивации [3].

Мутация T1492G в гене *GLUD2*, приводит к замене Ser445Ala в ферменте, что ведет к усилению его работы. Из-за повышенной активности фермента происходит нарушение работы дофаминергических нейронов, что приводит к развитию болезни Паркинсона [2]. У гемизиготных по этой мутации мужчин наблюдается раннее начало заболевания. Гетерозиготные женщины являются мозаиками, поэтому заболевают гораздо позже мужчин.

В связи с тем, что на данный момент пациент-специфичные линии ИПСК пациентов с мутацией в гене *GLUD2* еще не были получены, мы решили создать такую модель для изучения механизмов патогенеза болезни Паркинсона, вызванной мутацией T1492G в гене *GLUD2*.

Путем репрограммирования клеток периферической крови [1] мы получили линии ИПСК двух разнополюх пациентов с подтвержденной мутацией T1492G в гене *GLUD2*. Полученные линии пациентов были охарактеризованы с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания и ПЦР в реальном времени на маркеры плюрипотентности, а также гистохимического окрашивания на наличие эндогенной щелочной фосфатазы и иммунофлуоресцентного окрашивания трех зародышевых листков, полученных при спонтанной дифференцировке ИПСК. Эти анализы подтвердили плюрипотентность линий ИПСК.

На данный момент получены астроглиальные клетки и дофаминергические нейроны трех линий ИПСК, полученных от каждого из двух пациентов, и трех линий условно здоровых пациентов. Полученные производные были охарактеризованы. Клеточная платформа на основе нейральных клеток будет использована для изучения молекулярно-генетических механизмов болезни Паркинсона, вызванной мутацией в гене *GLUD2*, а также для тестирования потенциальных лекарственных препаратов.

Работа поддержана грантом РНФ №19-75-20063

Источники и литература

- 1) Okita K. et al. An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripotent stem cells from cord blood and peripheral blood cells // *Stem Cells*. 2013. Vol. 31. № 3. P. 458–466.
- 2) Plaitakis A., Latsoudis H., Spanaki C. The human GLUD2 glutamate dehydrogenase and its regulation in health and disease // *Neurochem. Int.* 2011. Vol. 59. № 4. P. 495–509.
- 3) Spanaki C. et al. Evolution of GLUD2 Glutamate Dehydrogenase Allows Expression in Human Cortical Neurons // *Mol. Neurobiol.* 2016. Vol. 53. № 8. P. 5140–5148.