

Архитектура и динамика сети микротрубочек в клетках пациентов с болезнью Гентингтона

Научный руководитель – Алиева Ирина Борисовна

Паско Вячеслав Игоревич

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра клеточной биологии и гистологии, Москва, Россия

E-mail: paskoslava2001@yandex.ru

Болезнь Гентингтона (БГ) — нейродегенеративное аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся когнитивными и поведенческими нарушениями. На молекулярном уровне БГ обусловлена экспансией тринуклеотидных повторов СAG в гене гентингтина, приводящей к образованию аномально длинного полиглутаминового N-концевого домена, с последующей аккумуляцией дефектных белков и развитием нейродегенерации [2].

В настоящей работе были исследованы изменения архитектуры и динамики индивидуальных микротрубочек в фибробластах кожи и нейронах пациентов с БГ. Архитектура цитоскелета была исследована путем иммуоцитохимического окрашивания компонентов цитоскелета с последующим анализом препаратов методами флуоресцентной и сканирующей конфокальной микроскопии. Анализ динамики индивидуальных микротрубочек проводили методом прижизненных наблюдений на модельных клетках пациентов с БГ и здоровых доноров, трансфицированных плазмидой, кодирующей флуоресцентно-меченный плюс-концевой белок микротрубочек EB3, с последующей центрифужной съемкой. На полученных видеоизображениях анализировали смещения флуоресцентно-меченных плюс-концов микротрубочек, что позволило количественно оценить продолжительность процессивного роста и длину наблюдаемых фрагментов микротрубочек, а также скорость их роста. Для анализа изменений параметров скорости роста микротрубочек строили частотные гистограммы и определяли средние скорости роста для индивидуальных клеток и их частей (в ламелле, хвосте и центральной части фибробластов и в аксоне, дендритах и теле нейронов). Предложенный метод анализа позволил 1) описать динамические параметры индивидуальных микротрубочек в клетках пациентов с БГ; 2) оценить различия в динамических свойствах микротрубочек в клетках пациентов с БГ и клетках здоровых доноров; 3) сравнить изменения в динамических свойствах микротрубочек, наблюдаемые в клетках больных различной тканевой принадлежности.

В обоих типах исследуемых клеток наблюдалось уменьшение средней длины процессивно растущих фрагментов микротрубочек, что подтверждает литературные данные о возможных путях влияния гентингтина на свойства микротрубочек — как прямом (связывание с димерами тубулина [2]), так и опосредованном регуляторными белками, оказывающими влияние на рост микротрубочек [1].

Источники и литература

- 1) Capizzi M. et al. Developmental defects in Huntington's disease show that axonal growth and microtubule reorganization require NUMA1 //Neuron. 2022. Vol. 110. №. 1. Pp. 36-50.
- 2) Hoffner G., Kahlem P., Djian P. Perinuclear localization of huntingtin as a consequence of its binding to microtubules through an interaction with β -tubulin: relevance to Huntington's disease //Journal of cell science. 2002. Vol. 115. №. 5. Pp. 941-948.