

## Функциональный анализ мутаций при моногенной форме диабета MODY6

**Каримова Анастасия Олеговна**

*Студент (магистр)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

*E-mail: anafreude@mail.ru*

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) стремительно растет во всем мире [1]. СД является многофакторным заболеванием. Существуют моногенные формы СД — это заболевания, вызванные мутацией в одном гене, редкие патологии из всех вариантов нарушений углеводного обмена [2].

Диабет MODY — группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. Выделяют более 10 типов MODY. Мутации в гене фактора нейрогенной дифференцировки-1 (NeuroD1) связаны с типом MODY6. Этот фактор транскрипции экспрессируется в зрелых и развивающихся  $\beta$ -клетках, в кишечнике и в нейронах центральной и периферической нервной системы, играет ключевую роль в ранней дифференцировке клеток поджелудочной железы. NeuroD1, помимо регуляции экспрессии гена инсулина, также участвует в регуляции экспрессии других генов, связанных с гомеостазом глюкозы [4]. В настоящий момент информации о клинических проявлениях типа MODY6 недостаточно, однако определено более десятка мутаций у больных в разных популяциях [3]. Клинически этот тип заболевания протекает аналогично тяжелым формам СД, сопровождаясь изменениями морфологии поджелудочной железы, при этом у пациентов нарушена экспрессия гена инсулина и в большинстве случаев заболевание ошибочно диагностируется как СД 1 или 2 типа.

Эксперименты проведены на культуре клеток инсулиномы мыши MIN6. Путем мутагенеза получены плазмиды для экспрессии нескольких вариантов гена NeuroD1 в клетках млекопитающих. С целью функционального изучения мутаций проводили котрансфекцию клеток тремя типами плазмид: 1) вариант NeuroD1; 2) репортерный ген люциферазы под контролем исследуемого промотора (соматостатина, глюкокиназы или инсулина); 3) ген для нормирования.

С помощью измерения активности люциферазы (измерение хемилюминесценции) установили, что мутантные варианты NeuroD1 по-разному влияют на активность промоторов исследуемых генов, которые связаны с углеводным обменом. Некоторые варианты вызывают увеличение активности промоторов генов соматостатина и глюкокиназы по сравнению с NeuroD1 дикого типа, при этом активность промотора инсулина снижается.

Результаты сравнения активности мутантных вариантов NeuroD1 на исследуемых промоторах будут представлены на конференции.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РНФ № 23-24-00581 «Функциональный анализ мутаций в гене Neurod1: влияние на транскрипционную активность и взаимодействие с белками-партнерами».

### Источники и литература

- 1) Brodosi L., Varacco B., Mantovani V., Pironi L. NEUROD1 mutation in an Italian patient with maturity onset diabetes of the young 6: a case report // BMC endocrine disorders. 2021. V.21. P.202

- 2) Hanas R., Donaghue K.C., Klingensmith G., Swift P.G.F. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Introduction // Pediatric diabetes. 2009. 10 Suppl 12:1-2
- 3) Horikawa Y., Enya M. Genetic Dissection and Clinical Features of MODY6 (NEOROD1-MODY) // Current diabetes reports. 2019. V.19(3)
- 4) Itkin-Ansari P., Marcora E., et al. NeuroD1 in the endocrine pancreas: localization and dual function as an activator and repressor // Developmental Dynamics. 2005. V.233(3). P.946-953