

**Фенотипическое проявление варианта T1492G гена GLUD2 на нейральных производных ИПСК, полученных от пациентов с болезнью Паркинсона**

**Научный руководитель – Григорьева Елена Викторовна**

***Сорогина Диана Александровна***

*Студент (магистр)*

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,  
Новосибирск, Россия

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

Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, обусловленное гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга. Наследственная форма БП может быть вызвана мутациями в различных генах, одним из которых является ген GLUD2. Этот ген кодирует митохондриальный фермент глутаматдегидрогеназу 2-го типа, участвующую в окислительном дезаминировании глутамата до альфа-кетоглутарата. Мутация с.1492T>G в гене GLUD2 ведет к усилению работы фермента, что в свою очередь приводит к гибели дофаминергических нейронов.

Для изучения фенотипического проявления мутации с.1492T>G в гене GLUD2 мы получили ИПСК двух разнополых пациентов (мужчина – гемизигота, женщина – гетерозигота по мутации). После направленной нейральной дифференцировки ИПСК, мы получили культуры астроцитов и дофаминергических нейронов. В качестве контроля использовали культуры клеток, полученные из ИПСК "условно здоровых" людей.

Так как практически для всех нейродегенеративных заболеваний характерно снижение активности митохондрий за счет нарушения их правильного функционирования, то для оценки фенотипического проявления мы выбрали следующие критерии: количество функционально активных митохондрий, уровень окислительного фосфорилирования и уровень гликолиза.

Подсчет активных митохондрий проводили с помощью прижизненного окрашивания и конфокальной микроскопии. Клетки окрашивали потенциал-зависимым красителем TMRM (окрашивал только активные митохондрии) и MitoTracker (окрашивал все митохондрии в клетке). Оценка уровня окислительного фосфорилирования и гликолиза проводили с помощью прибора Seahorse.

Результаты анализов действительно показали различия между культурами нейральных производных, полученных от пациентов, и культурами, полученных от "условно здоровых" доноров. Таким образом, в полученной клеточной модели вариант с.1492T>G гена GLUD2 влияет на фенотип нейральных производных ИПСК, что может говорить о патогенности данного генетического варианта.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2023-573-05.